

# Drie jaar Q-koorts in Nederland: snellere diagnose

Wim van der Hoek, Frederika Dijkstra, Nancy Wijers, Ariene Rietveld, Clementine J. Wijkmans, Jim E. van Steenberg, Daan W. Notermans en Peter M. Schneeberger

- DOEL** Nagaan of sinds de eerste uitbraak van Q-koorts in 2007 sprake is van snellere diagnostiek en behandeling en of verbetering hierin mogelijk is.
- OPZET** Retrospectief onderzoek van secundaire data.
- METHODE** Analyse van surveillance data van Q-koorts over de periode 2007-2009 en aanvullende informatie over een deel van de patiënten uit 2007 en 2008, verkregen van huisartsen.
- RESULTATEN** Er werd een verkorting gevonden van de diagnostische vertraging van begin 2007 tot eind 2009 en in mindere mate van de therapeutische vertraging tussen 2007 en 2008. In gebieden met hoge Q-koorts-incidentie was sprake van snellere diagnostiek en behandeling en een lager percentage ziekenhuisopnames dan in gebieden met lage incidentie.
- CONCLUSIE** Het lijkt erop dat bekendheid met het ziektebeeld tot een snellere diagnose leidt en gepaard gaat met een lager percentage ziekenhuisopnames. Voor een snelle reactie is het nodig dat patiënt en arts alert zijn op de mogelijkheid van Q-koorts, vooral in gebieden met lage incidentie, en dat PCR-diagnostiek beschikbaar is.

Q-koorts is de afgelopen jaren in Nederland een belangrijk volksgezondheidsprobleem geworden met een voor de wereld ongekende omvang.<sup>1,2</sup> Q-koorts werd een meldingsplichtige ziekte in 1975 en sindsdien varieerde het aantal meldingen van 0-32 per jaar met een gemiddelde van 16 patiënten per jaar. Na de uitbraak in 2007 met de focus rond het dorp Herpen in Noord-Brabant en met in totaal 168 patiënten, werden in 2008 in Nederland 1000 patiënten gemeld en vorig jaar zelfs 2357 ([www.rivm.nl/cib/themas/Q-koorts/](http://www.rivm.nl/cib/themas/Q-koorts/)).

De spectaculaire toename van Q-koorts en de duidelijke epidemiologische relatie met melkgeitenbedrijven in hun lammerperiode heeft geleid tot steeds verder gaande veterinaire maatregelen om het risico op transmissie van de bacterie *Coxiella burnetii* van geiten naar mensen te voorkomen. In december vorig jaar is gestart met het op grote schaal ruimen van drachtige geiten op met Q-koorts besmette bedrijven. Ondanks deze ingrijpende maatregelen zal naar verwachting het Q-koorts probleem niet op korte termijn uit Nederland verdwijnen. Dat komt door de langdurige overleving van de bacterie in het milieu en het vóórkomen van de bacterie bij andere diersoorten dan geiten, ook al vóór 2007. Voor de individuele patiëntenzorg is het belangrijk dat artsen waakzaam blijven. Hoewel onderzoek hiernaar nog ontbreekt, zal vroege behandeling mogelijk tot sneller herstel leiden en misschien ernstige gezondheidseffecten op langere termijn, zoals chronische Q-koorts en chronische vermoeidheid kunnen worden voorkomen.

Wij onderzochten retrospectief of er in de periode 2007-2009 een verandering was opgetreden in de tijd die

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu,  
Bilthoven. Centrum Infectieziektebestrijding:  
drs. W. van der Hoek, arts-epidemioloog;  
drs. F. Dijkstra, epidemioloog; drs. N. Wijers,  
gezondheidswetenschapper;  
dr. J.E. van Steenberg, arts Maatschappij en  
Gezondheid en epidemioloog;  
dr. D.W. Notermans, arts-microbioloog GGD  
'Hart voor Brabant', 's-Hertogenbosch:  
drs. A. Rietveld, arts Maatschappij en  
Gezondheid; drs. C.J. Wijkmans, arts  
Maatschappij en Gezondheid.  
Jeroen Bosch ziekenhuis, 's-Hertogenbosch:  
dr. P.M. Schneeberger, arts-microbioloog  
Contactpersoon: drs. W. van der Hoek,  
arts-epidemioloog ([wim.van.der.hoek@rivm.nl](mailto:wim.van.der.hoek@rivm.nl)).

verloopt tussen eerste ziektedag, eerste consult bij de arts, stellen van de diagnose en start van de behandeling. Ook waren wij geïnteresseerd in eventuele regionale verschillen hierin. Op basis hiervan kan dan worden ingeschat of verbetering van diagnostiek en behandeling van acute Q-koorts mogelijk is.

## DATA EN METHODEN

### MELDINGEN VAN Q-KOORTS

Geanonimiseerde gegevens over meldingsplichtige infectieziekten zoals Q-koorts waren bij het Centrum Infectieziektebestrijding beschikbaar via het landelijke elektronische meldingssysteem Osiris. Hierin registreerden alle GGD's dagelijks nieuwe meldingen die zij van behandelaren ontvingen met onder andere de eerste ziektedag, de datum van vaststellen van de verwekker en de cijfers van de postcode. Voor de analyses werden alle bevestigde Q-koortsmeldingen geïncludeerd die in de periode 1 januari 2007-13 september 2009 waren ontvangen bij de GGD's. Een bevestigde melding betekende dat sprake was van een klinisch beeld met laboratoriumbevestiging volgens de meldingscriteria ([www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Q\\_koorts/](http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Q_koorts/)).

### DIAGNOSTISCHE VERTRAGING

Van alle gemelde patiënten werd op basis van de Osiris-gegevens de diagnostische vertraging (diagnostisch 'delay') berekend als de tijd tussen de eerste ziektedag en de datum waarop de verwekker werd vastgesteld. Om na te gaan of er sprake was van verandering in diagnostische vertraging over de tijd, werd de mediane diagnostische vertraging berekend met de interkwartielafstand ('interquartile range' (IQR)), per kwartaal waarin de eerste ziektedag viel.

Om na te gaan of er regionale verschillen waren in diagnostische vertraging werd de mediane diagnostische vertraging (met IQR) van de in 2009 ontvangen meldingen berekend per regio. Als regio's werden gebruikt Landerd (een kleine gemeente met de hoogste incidentie in 2009), Voerendaal (gemeente met de op één na hoogste incidentie), overige gemeenten in Brabant met een incidentie van 100-500 per 100.000 inwoners, en de rest van Nederland, inclusief Brabantse gemeenten met een incidentie < 100 per 100.000. Ook werd de diagnostische vertraging vergeleken tussen gemeenten waaruit in 2009 voor het eerst patiënten met Q-koorts werden gemeld en gemeenten waaruit al eerder patiënten waren gemeld.

### THERAPEUTISCHE VERTRAGING

De tijd tussen de eerste ziektedag en de datum van aanvang van de behandeling (therapeutische vertraging) is opgebouwd uit 2 componenten: (a) het aantal dagen tus-

sen de eerste ziektedag (uit Osiris) en het eerste consult bij de arts (patiënt-vertraging) en (b) het aantal dagen tussen het eerste consult en de datum waarop adequate behandeling werd gestart (arts-vertraging). Gegevens over de datum van het eerste consult bij de arts en de datum van de aanvang van de behandeling waren niet beschikbaar in Osiris. Echter, in het kader van het zogenaamde Q-Quest-onderzoek, werden bij huisartsen van patiënten die daarvoor toestemming gaven, gegevens verzameld over antibioticumvoorschriften en over consulten wegens Q-koorts. In het Q-Quest-onderzoek werken de GGD Hart voor Brabant, het Jeroen Bosch ziekenhuis en het Centrum Infectieziektebestrijding samen. Eén van de onderdelen van dit onderzoek betreft het in kaart brengen van de antibiotica die in 2007 en 2008 zijn voorgeschreven voor behandeling van Q-koorts en deze te relateren aan het klinische beloop. Het doel is te onderzoeken of therapie in de vroege fase van Q-koorts resulteert in minder ziektelast en minder complicaties in vergelijking met patiënten die behandeld zijn in een later stadium.

Deze vragenlijst werd in het voorjaar en de zomer van 2009 afgenomen bij huisartsen van Q-koorts-patiënten met een eerste ziektedag in 2007 of 2008. In totaal werd voor 452 patiënten een vragenlijst ingevuld. Voor berekening van de arts-vertraging werd behandeling met doxycycline of moxifloxacin als adequaat beschouwd. Dit zijn antibiotica van keus bij de behandeling van Q-koorts.<sup>3</sup>

## RESULTATEN

### DIAGNOSTISCHE VERTRAGING

De diagnostische vertraging nam in heel Nederland ieder jaar af ten opzichte van het jaar daarvoor (tabel 1). In elk jaar was er een sterke afname in diagnostische vertraging tussen het 1e en het 2e kwartaal die samenging met de jaarlijkse stijging in incidentie tijdens het 2e kwartaal.

De diagnostische vertraging was in 2009 het kortst in Landerd met een mediaan van 16 dagen (tabel 2). Overige gemeenten in Brabant met een incidentie van 100-500 meldingen per 100.000 inwoners en de gemeenten met een incidentie < 100 per 100.000 inwoners volgden hierop. Het percentage ziekenhuisopnames was laag in de gemeente Landerd, de gemeente met de hoogste incidentie. In de gemeenten met een lage incidentie (< 100 per 100.000) was het percentage ziekenhuisopnames 10 keer zo hoog (zie tabel 2).

De mediane diagnostische vertraging in dagen nam af naarmate gemeenten meer jaren met Q-koorts hadden doorgemaakt (tabel 3). Gemeenten die al vanaf 2007 te maken hadden met gevallen van Q-koorts hadden uiteindelijk in 2009 de kortste diagnostische vertraging met een mediaan van 17 dagen.

**TABEL 1** Mediane diagnostische vertraging in meldingen van Q-koorts in 2007, 2008 en 2009, met interkwartielafstand (IQR), per kwartaal

kwartaal van de 1e ziektedag	aantal meldingen*	diagnostische vertraging in dagen	
		mediaan	IQR
2007-1	13	162	53-252
2007-2	117	99	64-143
2007-3	41	55	30-80
2007-4	21	38	25-152
totaal 2007	192	82	45-141
2008-1	57	105	39-170
2008-2	684	28	19-41
2008-3	144	23	12-34
2008-4	34	31	12-110
totaal 2008	919	28	18-42
2009-1	135	42	24-83
2009-2	1535	19	11-31
2009-3	148	12	8-19
totaal 2009†	1818	20	11-32

\* Meldingen van Q-koorts ingedeeld op basis van de eerste ziektedag, niet op basis van meldingsdatum.

† Eerste 3 kwartalen.

### THERAPEUTISCHE VERTRAGING

De mediaan van de patiënt-vertraging in 2008 was 4 dagen (IQR: 2-9; n = 318 meldingen) in vergelijking met 6 dagen in 2007 (IQR: 3-17; n = 50). De mediaan van de arts-vertraging in 2008 was 6 dagen (IQR: 0-19; n = 281) in vergelijking met 7,5 dagen in 2007 (IQR: 0-94; n = 52). In deze analyses moesten 88 van de 452 patiënten worden geëxcludeerd wegens onvoldoende informatie. Ook bleven patiënten die geen doxycycline of moxifloxacin kregen buiten beschouwing.

### BESCHOUWING

#### DIAGNOSTISCHE VERTRAGING

Er was de afgelopen 3 jaar bij de gemelde Q-koorts-patiënten sprake van steeds snellere diagnostiek. Hierbij moet worden bedacht dat het jaar 2007 een bijzonder jaar was met de eerste uitbraak van Q-koorts in Nederland op een moment dat nog weinig patiënten en artsen bekend waren met het ziektebeeld. In 2007 was er een hoog opnamepercentage en veel diagnostiek achteraf met daardoor een lange diagnostische vertraging.<sup>1</sup> De lange mediane diagnostische vertraging in Voerendaal (zie tabel 2), de gemeente met de op één na hoogste incidentie

in 2009, was waarschijnlijk ook verklaarbaar door de bijzondere situatie in Voerendaal waar Q-koorts in 2009 voor het eerst voorkwam en waar patiënten actief zijn opgespoord en serologisch werden getest, ook als de klachten van de patiënt al weer over waren.

#### LABORATORIUMFACILITEITEN

Naast alertheid van patiënt en huisarts speelt bij de diagnostische vertraging natuurlijk ook de beschikbaarheid en snelheid van laboratoriumdiagnostiek een rol. In 2007 werd veel gebruik gemaakt van de complementbindingsreactie (CBR) waarbij gepaarde serummonsters noodzakelijk zijn voor een definitieve diagnose. In de loop van 2007 werd het testarsenaal veelal aangevuld met de immunofluorescentietest waarvoor in een aantal gevallen een enkelvoudig monster volstaat. Echter, voor serologische diagnostiek moet gewacht worden tot het lichaam antistoffen produceert, wat 10-14 dagen kan duren. Een inventarisatie van het RIVM liet zien dat in 2007 slechts 3 laboratoria beschikten over een polymerasekettingreactie (PCR) gericht op detectie van *C. burnetii*.<sup>4</sup> Omdat de PCR op serum bij een Q-koortsinfectie in de eerste 2 weken van de ziekte vaak al een positieve uitslag geeft terwijl de als standaard uitgevoerde serologische tests dan nog negatief zijn, is de PCR onmisbaar geworden voor snelle diagnostiek.<sup>5</sup> Steeds meer laboratoria hebben een PCR beschikbaar. In de hoogincidentieregio in Noord-Brabant is door het Jeroen Bosch ziekenhuis in de loop van 2008 een efficiënt systeem van laboratoriumdiagnostiek ingesteld met een ELISA voor snelle screening, een PCR voor de vroege acute infecties (< 2 weken) en een immunofluorescentietest voor bevestiging en vervolgonderzoek, waarbij dagelijks bepalingen kunnen worden gedaan.

**TABEL 2** Verschillen tussen gemeenten in diagnostische vertraging in meldingen van Q-koorts en in ziekenhuisopnames in 2009

gemeente	aantal meldingen	incidentie per 100.000 inwoners	diagnostische vertraging in dagen		aantal opnames (%)
			mediaan	IQR	
Landerd	180	1331	16	10-31	6 (3,3)
Voerendaal	87	768	30	22-45	12 (13,8)
gemeenten in Brabant met hoge incidentie	994	100-500	18	10-31	157 (15,8)
gemeenten met lage incidentie	575	< 100	22	11-34	194 (33,7)

IQR = interkwartielafstand.

## LEERPUNTEN

- Door de grote uitbraken van Q-koorts in de afgelopen 3 jaren is in Nederland inmiddels veel ervaring opgedaan met diagnostiek en behandeling.
- Q-koorts was aanvankelijk een lokaal probleem in Noord-Brabant maar kwam in 2009 in een veel groter gebied voor.
- Er zijn ingrijpende veterinaire maatregelen genomen om de overdracht van de bacterie van geit naar mens te voorkomen, maar naar verwachting zal Q-koorts de komende jaren een probleem blijven.
- Sinds 2007 is sprake van steeds snellere diagnostiek en behandeling, vooral tijdens de jaarlijkse epidemische piekperiode en in gebieden waar Q-koorts al langer veel voorkomt.
- Buiten het kerngebied en buiten de epidemische piekperiode is ruimte voor verdere verbetering in snelheid van diagnostiek en behandeling.
- Noodzakelijk zijn: alertheid van patiënten en artsen en beschikbaarheid van de juiste laboratoriumdiagnostiek.

## THERAPEUTISCHE VERTRAGING

De therapeutische vertraging, als de som van de vertraging bij de patiënt en de arts, was veel korter dan de gemiddelde diagnostische vertraging. Dit werd recent onderzocht onder een groep huisartsen in Noord-Brabant die allen meer dan 5 Q-koortspatiënten hadden behandeld. Behandeling met antibiotica werd bij sterke verdenking op Q-koorts al ingezet vóór de uitslag van het laboratoriumonderzoek bekend was.<sup>6</sup>

## BEPERKINGEN VAN DE STUDIE

De klinische verschijnselen bij Q-koorts zijn aspecifiek en het kan moeilijk zijn om de eerste ziektedag nauwkeu-

**TABEL 3** Diagnostische vertraging in Q-koorts-meldingen voor gemeenten met verschillende ervaring

aantal jaren ervaring met Q-koorts en meldingsjaar	aantal meldingen	diagnostische vertraging in dagen	
		mediaan	IQR
3			
2007	144	78	45-121
2008	735	28	18-43
2009	991	17	10-31
2			
2008	155	27	18-46
2009	488	20	11-31
1			
2009	302	25	16-39

IQR = interkwartielafstand.

rig vast te stellen. Ofschoon er geen data beschikbaar zijn over de betrouwbaarheid van de eerste ziektedag toont de epidemische curve van Q-koorts op eerste ziektedag een mooi beeld ([www.rivm.nl/cib/themas/Q-koorts/q-koorts-professionals.jsp#index\\_1](http://www.rivm.nl/cib/themas/Q-koorts/q-koorts-professionals.jsp#index_1)) Dat is een onderbouwing voor de kwaliteit van de surveillancedata.

Gegevens over therapeutische vertraging waren alleen beschikbaar voor een onderzoekspopulatie uit de provincie Noord-Brabant. Of patiënten buiten het hoog-incidentiegebied later behandeld worden, blijft onbekend.

## RELEVANTIE VOOR DE PRAKTIJK

**Doxycycline, geen amoxicilline** De meeste patiënten met een thuis opgelopen pneumonie ('community-acquired pneumonia') worden in Nederland door de huisarts behandeld, meestal op basis van ziektegeschiedenis en lichamelijk onderzoek, zonder verder laboratoriumonderzoek. Vaak zal behandeld worden met doxycycline, conform de NHG-standaard 'Acuut hoesten' en de richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB).<sup>7,8</sup> Weliswaar in een lagere dosering en voor kortere duur dan voor Q-koorts wordt aanbevolen (de aanbevolen dosering in acute situaties is 200 mg 1 dd gedurende 14-21 dagen; 14 dagen bij immunocompetente en 21 dagen bij immuungecompromiteerde patiënten), maar er is een goede kans dat de patiënt toch enigszins effectief behandeld wordt. De SWAB-richtlijn geeft amoxicilline als equivalent van doxycycline bij de behandeling van thuis opgelopen longontsteking, maar dit middel is onwerkzaam tegen een *C. burnetii*-infectie. Het is dus van groot belang dat men in endemische gebieden bij de keuze van antibiotische therapie rekening houdt met de mogelijkheid van Q-koorts.

De resultaten van ons onderzoek suggereren dat patiënten met Q-koorts over het algemeen al snel naar de huisarts gaan en dan ook snel empirisch worden behandeld. In hoeverre door toegenomen alertheid van patiënten en artsen overbehandeling plaatsvindt, is onbekend.

Het onderzoek toont opvallende regionale verschillen in opnamepercentages. Een eenduidige oorzaak hiervoor is op basis van de beschikbare data niet te geven. Mogelijk worden in gemeenten met een hoge incidentie meer lichte ziektemanifestaties gediagnosticeerd, worden patiënten sneller adequaat behandeld of zijn artsen buiten het hoge-incidentiegebied sneller geneigd een patiënt met Q-koorts op te nemen. Het percentage gemelde patiënten dat vanwege Q-koorts in het ziekenhuis opgenomen was; was over heel Nederland in 2008 en 2009 (21% en 20%) een stuk lager dan in 2007 (50%).

## CONCLUSIE

In de afgelopen 3 jaar is de tijdsduur tussen aanvang van de ziekteverschijnselen en bevestigen van de diagnose 'Q-koorts' in het laboratorium aanzienlijk korter geworden. In mindere mate geldt dit ook voor de vertraging bij de patiënt en bij de arts. Dit geeft aan dat snelle diagnostiek en specifieke Q-koortsbehandeling mogelijk zijn als patiënt en arts alert zijn op de mogelijkheid van Q-koorts en PCR-diagnostiek beschikbaar is. Specifieke empirische therapie kan eerder overwogen worden als de huisarts op de hoogte is van de lokale epidemiologie van Q-koorts.

Dr. M.A.B. van der Sande, RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, gaf commentaar op een eerdere versie van het manuscript.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 18 april 2010-05-20

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1845

 [Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

## LITERATUUR

- 1 Steenbergen JE van, Roest HJ, Wijkmans CJ, et al. Q-koorts in Nederland: 2008 en verwachting voor 2009. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A370.
- 2 Schimmer B, Dijkstra F, Vellema P, Schneeberger PM, Hackert V, ter Schegget R, et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. *Euro Surveill.* 2009;14:pii:19210.
- 3 Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, Horrevorts AM, Besselink R, Schneeberger PM, Groot CAR. Als de vraag Q-koorts is: diagnostiek en behandeling van Q-koorts. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie.* 2008;16:20-5.
- 4 Katchaki J, Kortbeek LM, Notermans DW. Een inventarisatie van laboratoriumdiagnostiek van volksgezondheidsrelevante micro-organismen. Update 2007. 2008, RIVM rapport 230071001, 35p.
- 5 Schneeberger PM, Hermans MHA, van Hannen EJ, Schellekens JJA, Leenders ACAP, Wever PC. Real-time PCR on serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q-fever. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17:286-90. doi:10.1128/CVI.00454-09.
- 6 Lassche S, Schrauwen MMWB, Rietveld A, Wijkmans CJ. Huisartsen in hoog-risicogebieden alert op Q-koorts. *Infectieziektebulletin.* 2010;21:A348.
- 7 Verheij ThJM, Salomé PhL, Bindels PJ, Chavannes AW, Ponsioen BP, Sachs APE, et al. NHG-Standaard acuut hoesten. *Huisarts Wet.* 2003;46:496-506.
- 8 Schouten JA, Prins JM, Bonten M, et al. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. VIII. Herziene SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij thuis opgelopen pneumonie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:2495-500.