

Q-koorts, kliniek en behandeling

C.A.R. Groot, longarts, Ziekenhuis Bernhoven, locatie Oss

G.J.M. Limonard, longarts i.o., Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Inleiding

In mei 2007 werden wij in ziekenhuis Bernhoven, locatie Oss, geconfronteerd met een toename van het aantal pneumonieën. Binnen een week werden negen patiënten met een pneumonie opgenomen. Het betrof voorheen gezonde mannen en vrouwen met een leeftijd tussen de 30 en 50 jaar, allen afkomstig uit Herpen. Hiermee begon de eerste Q koortsuitbraak in Nederland. De eerste helft van 2007 werd op locatie Oss een verdubbeling van het aantal pneumonieën vastgesteld in tegenstelling tot omringende ziekenhuizen, waar juist een daling werd gezien. De stijging van 80 pneumonieën bleek retrospectief volledig op Q koorts te berusten.

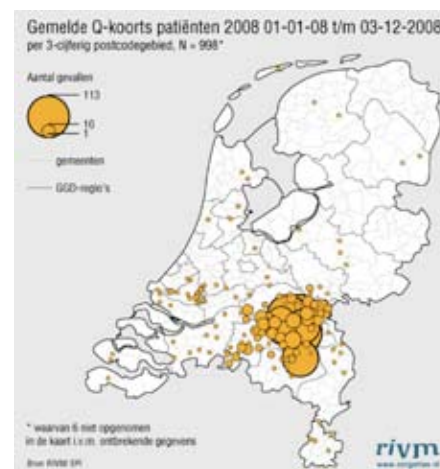
Epidemie

Q-koorts is een relatief zeldzame zoonose, een infectie die van dier op mens wordt overgebracht en wordt veroorzaakt door de intracellulair delende bacterie *Coxiella Burnetti*. Tot 2007 werden in heel Nederland 5-20 gevallen per jaar

gemeld. De toename van het aantal Q-koorts meldingen is de laatste jaren sterk progressief, (Figuur 1). In 2007: 168 meldingen, in 2008: 1000 meldingen en in 2009 tot eind mei al 737 gevallen. Het merendeel van de Q-koorts meldingen komt uit Noord Brabant, in 2007 en 2008 vooral uit de Noordoostelijke regio. (Figuur 2). In 2009 is er een uitbreiding van het epidemisch gebied naar de Zuidoostelijke regio, maar ook naar Gelderland en Limburg.

Geit en schaaap

Infectie met *Coxiella Burnetti* veroorzaakt bij kleine herkauwers een miskraam, waarbij de geïnfecteerde placenta en geboorteprodukten de infectie verder verspreiden. Ook huisdieren en knaagdieren kunnen de infectie verspreiden. Een geïnfecteerde placenta van een geit kan per gram 109 bacteriën bevatten. Noord Brabant kent een grote geitendichtheid als gevolg van de intensieve veehouderij, in 2006: 38.1 geit/km². (Zeeland 0.4 geit/km², Gelderland 12.1 geit/km²). Behalve dat er sprake is van meer geiten in Noord Brabant, betreft het hier ook vooral grootschalige geitenmelkerijen (1000-2000 dieren per bedrijf).



Figuur 2

De wijze van besmetting is aerogeen. Daarbij is het niet geheel duidelijk hoe de verspreiding precies verloopt. Veelal heeft de patiënt geen direct contact gehad met beesten maar is de risicofactor het feit dat hij in Noord Brabant woont. Er lijkt een relatie te zijn met de weersomstandigheden, waarbij langere perioden van droog en warm de verspreiding van de bacterie lijken te bevorderen. Daarnaast is er een opmerkelijke overeenkomst tussen de geografische distributie van Q-koorts en fijn stof in Nederland.

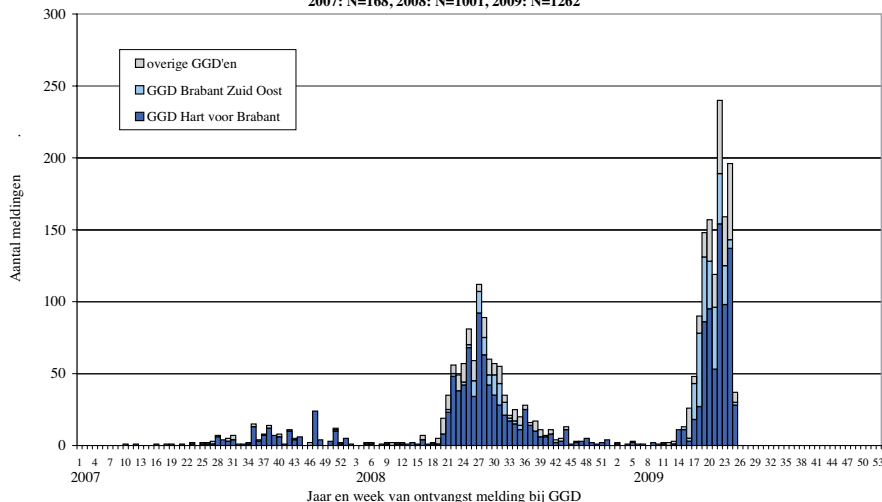
Kliniek

Zestig procent van de Q-koorts infecties verloopt asymptomatisch, 20 % presenteert zich met griepverschijnselen en de overige 20% ontwikkelt acute Q koorts, waarbij het klinisch beeld in Nederland bijna exclusief een atypische pneumonie betreft. Zelden pericarditis, myocarditis en meningoencefalitis. Hepatitis kan voorkomen na indigestie van besmette rauwe melk of kaas.

Acute Q-Koorts

Bij acute Q-koorts is er sprake van koorts, moeheid in 2--/3 van de gevallen, hoofdpijn in de helft van de gevallen, spierpijnen en nachtzweet bij 30% van de patiënten en 1 op de 10 patiënten heeft gewrichts-

Aantal gemelde patiënten met Q-koorts naar week van ontvangst melding bij de GGD, periode 01-01-2007 t/m 17-06-2009. 2007: N=168, 2008: N=1001, 2009: N=1262



Figuur 1

Samengesteld door Frederika Dijkstra (RIVM/Cib/EPI)



Figuur 3a



Figuur 3b



Figuur 4

klachten. Klachten van moeheid, spierpijn en nachtzweet kunnen langer aanhouden, waarbij moeheid gedurende een half jaar normaal is. De pneumonien laten een typisch beeld zien met subsegmentale consolidatie, zie figuur 3 en 4, die ook langer aanwezig kunnen zijn tot 3 a 4 weken, ondanks adequate behandeling. Tweederde van de acute Q-koorts patiënt is man, waarbij het verloop van de infectie ernstiger is. Bij ongeveer 2-5% van de totale groep van Q-koorts patiënten, is ziekenhuisopname noodzakelijk.

Chronische Q-Koorts

Na een acute Q-koorts kan de infectie overgaan in een chronische vorm bij 1 a 2 % van de patiënten. Het betreft hier patiënten die pre-existent afwijkingen hebben in het arteriële vaatbed, zoals hartklepafwijkingen, aneurismata en vaatprothesen. Ook immuungecompromiteerde patiënten hebben een groter risico. Het klinisch beeld betreft koorts, hartfalen, hepato- en splenomegalie, horlogeglasnagels en in 20% van de patiënten arteriële embolien met splinterbloedinkjes. Serologie of pcr bevestigen de diagnose. Het merendeel van de chronische Q-koorts patiënten heeft een endocarditis, waarbij voor de diagnose aangepaste Dukess criteria worden gebruikt.

Bij zwangeren verloopt een Q-koorts infectie veelal asymptomatisch. Net als bij dieren kan een placentinitis leiden tot 'failure to thrive', prematuriteit en intra-uterine vruchtdood. Daarnaast is bij zwangeren het risico op het ontwikkelen van een chronische Q-koorts verhoogd en kan de infectie gereactiveerd worden bij een volgende zwangerschap. Bij de partus dienen extra hygiënische maatregelen te worden getroffen.

Diagnostiek

De diagnostiek bestaat uit pcr en serologische bepalingen zoals complement bindingsreactie (CBR), immunofluorescentietest (IFA) en een recent ontwikkelde Elisa techniek. Bij de interpretatie is het van belang de ziekteduur te betrekken.

PCR

De pcr is de eerste twee weken van de infectie positief en kan uit serum worden bepaald. De pcr positiviteit verdwijnt bij het opkomen van de IgG en IgM antistoffen. Indien de Q-koorts zich tot een chronische vorm ontwikkeld kan de pcr weer positief worden.

CBR

Volgens de afspraken is de CBR positief bij een 4-voudige titerstijging in gepaard ingezette monsters met een afname interval van 2 tot 4 weken, echter bij achteraf vastgestelde Q-koorts, waarbij de eerste ziektedag meer dan vier weken voor eerste monsterafname ligt, wordt een titer van $\geq 1 : 40$ als grenswaarde genomen.

IFA

Bij een acute infectie staan de anti-fase-II-antistoffen op de voorgrond waarbij de titer hoger is dan die van de anti-fase-I-antistoffen. Dit geldt voor zowel de IgM als de IgG antistoffen. Zoals bij vele infectieziekten, zullen de IgM antistoffen als eerste opkomen. Fase II titers kunnen langer dan een jaar persisteren. Voor fase II worden de volgende drempelwaardes aangehouden: IgM $\geq 1:64$ en IgG $\geq 1:128$. Indien de antistoffen bij presentatie negatief zijn dient de test na 3 weken herhaald te worden.

Bij een chronische infectie staan de anti-fase-I-antistoffen op de voorgrond. Voor zowel IgM als IgG geldt dat fase I \geq II. De cutoff-waarde in de literatuur voor een chronische infectie bedraagt: IgG fase-I-antistoffen ≥ 800 . In Nederland wordt gebruik gemaakt van een commercieel beschikbare test waarbij de cutoff waarden voor chronische Q-koorts vooralsnog niet voorhanden zijn, maar deze lijkt hoger te liggen, waarschijnlijk bij een anti-Fase-I IgG van ≥ 4096 . na 6 maanden dient nader onderzoek (PCR, echocardiogram) verricht te worden naar de mogelijke aanwezigheid van een chronische infectie met *Coxiella burnetii*.

ELISA

Sinds kort is een Elisa techniek operationeel in het Jeroen Bosch Ziekenhuis, welke minder bewerkelijk is.

Behandeling

Bij een acute infectie is de behandelingsduur 14 dagen, welke eventueel verlengd kan worden tot 3 weken, zoals weergegeven in tabel 1. Hierna dient men de Q-koorts serologisch te vervolgen na 3, 6 en 12 maanden in verband met een eventueel zich ontwikkelende chronische ziekte. Bij de aanwezigheid van een soufflé dient nadere diagnostiek te geschieden middels een echocor.

Bij een chronische Q-koorts wordt aan de doxycycline hydroxychloroquiene toegevoegt, om de pH in het phagolysoom te

Acute infectie, behandelingsduur 2 tot 3 weken		
Volwassenen	1e keus	Doxycycline 100 mg 1 dd 2, 14 dgn
	2e keus	Moxifloxacin 1 dd 400 mg evt Rifampicine toevoegen 450 mg 2 dd (gewicht < 50kg: 450 mg 1dd),
Kind < 8 jaar	1e keus	Trimethoprim-sulfamethoxazol 3/15 mg/kg 2 dd, max 320/1600 mg
	2e keus	Clarithromycine 15 mg/kg (max 1000 mg) in 2 dd Zo nodig combineren met Rifampicine
Zwangeren	1e, 2e semester	Trimethoprim-sulfamethoxazole 160 mg / 800 mg 2 dd
	3e semester	Erythromycine 1 – 4 gr/dag verdeeld over 2 - 4 doses + Rifampicine 450 mg 2 dd
Chronische infectie, behandelingsduur 12 tot 18 maanden		
volwassenen		Doxycycline 100 mg 2 dd, (serumspiegel: > 5 mg/L) + Hydroxychloroquine 200 mg 3 dd, (serumspiegel: 0.8–1.2 mg/L):

Tabel 1

verhogen en hiermee de effectiviteit van doxycycline te versterken. De behandeling van chronische Q-koorts is altijd multidisciplinair met betrokkenheid van medisch microbioloog en internist-infectioloog.

De patiënten die een verhoogde kans hebben om chronische ziekte te ontwikkelen, zoals hartklepafwijkingen, aneurismata, vaatprothesen en immuungecompromiteerde patiënten dienen, in afwachting van de zich ontwikkelende serologie, profylactisch behandeld te worden als chronische Q-koorts.

Zwangeren

In overleg met de gynaecoloog, medische microbioloog en/of infectioloog wordt patiënte in principe behandeld tot aan de bevalling, zoals weergegeven is in tabel 1. Tijdens de zwangerschap dient 1x/2 mnd serologisch onderzoek op Q koorts plaats te vinden. Indien deze positief blijft wordt de behandeling gecontinueerd. Indien de serologie negatief wordt (seroconversie) wordt de behandeling gestaakt, maar dienen de serologische controles de hele zwangerschap gecontinueerd te worden.

Zwangerschapsproducten, zoals placenta, vruchtwater en lochia zijn zeer infectieus indien moeder korter dan 5 weken behandeld is, maar soms ook nog hierna. Daarom zijn rond de partus hygiënische maatregelen nodig. Aanbevolen wordt om klinisch te bevallen onder begeleiding van de gynaecoloog. Vervolgens dient het kind op Q koorts nagekeken te worden.

Tot slot

Q koorts is met name in Noord Brabant een toenemend gezondheidsprobleem. Ook in de rest van Nederland is een toename te verwachten. Het is belangrijk is om de ziekte vast te stellen en adequaat te behandelen, gezien de mogelijke gezondheidsrisico's op de langere termijn zoals chronische Q koorts.

Referenties

1. Een uitbraak van Q-koorts in Nederland – mogelijk verband met geiten. J.E.van Steenbergen, G.Morroy, C.A.R.Groot, F.G.H.Ruikes, J.H.Marcelis en P.Speelman; *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:1998-2003
2. Als de vraag Q-koorts is: diagnostiek en behandeling van Q koorts. M.H.Nabuurs

Franssen, G. Weers-Pothoff, A.M. Horrevorts, R. Besselink, P.M. Schneeberger en C.A.R. Groot. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2008;16:3; 20-25.

3. Q Fever. M. Maurin, D. Raoult. *Clin Microbiol Rev* 1999; 518-53.

4. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. S.J. Li, D.J. Sexton, N. Mick, R Nettles, V.G. Fowler jr et al *Clin Infect Dis* 2000 ;30 :633-8.

5. Q-koorts in Nederland: 2008 en verwachting voor 2009. J. E. van Steenbergen, H.J. Roest, C.J. Wijkmans, Y. van Duijnhoven, P. Vellema, O. Stenvers en T.Oomen *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A370

6. Q-koorts een potentieel ernstige ziekte. C.R. Delsing, C.P.Bleeker, M. Nabuurs-Franssen, T. Sprong, A.J. van der Ven en B.-J. Kullberg. *Ned Tijdschr Geneeskund* 2009 ;153 :A112

Dankbetuiging

Wij danken M. Nabuurs-Franssen, A. Horrevorts, I. Weers, C. Wijkmans, R. Besseling, J. van Steenbergen voor hun bijdrage en Mw F. Dijkstra voor het aanleveren van de epidemiologische grafieken.