

//

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – Q-KOORTS

*Basistekst LCI 04.2018
Vlaamse versie 10.2018*

//

Versiebeheer

Oktober 2018: grondige revisie gebaseerd op de geactualiseerde versie LCI (april 2018), met aanpassing van de incubatietijd en uitbreiding van de sectie diagnostiek.

Aanpassen gevalsdefinitie: verwijderen “specifieke IgM antistoffen fase II” uit labobevestiging. Het NRC beschouwt dit als mogelijk geval en beveelt een opvolgstaal aan (Marjan Van Esbroeck).

Inhoudstafel

Versiebeheer		1
1	Algemeen	3
2	Ziekte	3
2.1	Verwekker	3
2.2	Pathogenese	3
2.3	Incubatieperiode	4
2.4	Ziekteverschijnselen	4
2.5	Verhoogde kans op ernstig Verloop	5
2.6	Immuniteit	6
3	Diagnostiek	6
3.1	Microbiologische diagnostiek	6
3.1.1	Acute Q-koorts	6
3.1.2	Chronische Q-koorts	7
3.2	Overige diagnostiek	8
4	Besmetting	8
4.1	Reservoir	8
4.2	Besmettingsweg	9
4.3	Besmettelijke periode	9
4.4	Besmettelijkheid	9
5	Desinfectie	10
6	Verspreiding	10
6.1	Risicogroepen	10
6.2	Verspreiding in de wereld	10
6.3	Voorkomen in België	12
7	Behandeling	12
8	Primaire preventie	12
8.1	Immunisatie	12
8.2	Algemene preventieve maatregelen	12
9	Maatregelen naar aanleiding van een geval	13
9.1	Bronopsporing	13
9.2	Contactonderzoek	13
9.3	Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten	13
9.4	Profylaxe	13
9.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	14
10	Overige activiteiten	14
10.1	Meldingsplicht	14
10.2	Inschakelen van andere instanties	14
10.3	Andere protocollen en richtlijnen	14
10.4	Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	15
10.5	Literatuur	15

1 Algemeen

Q-koorts is een zoönose. In België zijn geiten en schapen de belangrijkste besmettingsbron voor de mens. Ook andere dieren zoals koeien, honden, katten, knaagdieren en vogels kunnen voor besmetting zorgen. De 'Q' in Q-koorts verwijst naar het woord 'Query', dat vraag of vraagteken betekent. Tot 1937 was de verwekker van de ziekte namelijk onbekend.

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

Q-koorts wordt veroorzaakt door *Coxiella burnetii*, een pleomorfe coccobacil met een gramnegatieve celwand uit de orde *Legionellales*. De bacterie vertoont een ontwikkelingscyclus met verschillende morfologische stadia. Morfologisch is er een kleincellige en een grootcellige variant waarvan de kleincellige, sporeachtige, extracellulaire vorm zeer resistent is tegen fysische en chemische invloeden, inclusief desinfectantia en daardoor lang kan overleven in het milieu.[1] De grootcellige variant is de metabool actieve, intracellulaire vorm waarin de bacterie zich vermenigvuldigt. Een belangrijke eigenschap van *C. burnetii* is de antigene variatie ten gevolge van gedeeltelijk verlies van het lipopolysaccharide (LPS). De verschillende expressies van LPS zijn de basis voor het onderscheid tussen fase I en fase II antigenen. [2] Dit fenomeen is belangrijk voor de serologische differentiatie tussen acute en chronische Q-koorts. In principe zijn er twee antigene fases (die bepaald worden door de variatie van het lipopolysaccharide op het membraan). Bij infectie van de gastheercel treedt een verandering op van fase I-antigeen naar fase II-antigeen. Fase I is infectieuzer, wordt moeilijker in de cel opgenomen en overleeft langer.

Fase II-antigeen wordt beter gefagocyteerd en daarom stijgen de IgM-fase II-antistoffen eerder dan de fase I-antistoffen.[3] Bij een acute of recente infectie staan de fase-II antistoffen op de voorgrond en is de titer daarvan hoger dan die van de fase I-antistoffen. De IgM-antistoffen komen als eerst op. Fase II-antistoffen kunnen langer dan een jaar persisteren. Bij een chronische infectie staan fase I-antistoffen op de voorgrond met een hogere titer dan die van de fase II-antistoffen.[4]

2.2 PATHOGENESE

Na aerogene overdracht vermenigvuldigt het micro-organisme zich in de longen (in alveolaire monocytten en macrofagen) en vervolgens vindt via het bloed verspreiding door het lichaam plaats. De bacterie is een intracellulair groeiend micro-organisme en is in staat om in de fagolysosomen van de gastheercel te overleven, waar de lage pH het metabolisme en de vermenigvuldiging stimuleert.[74] De daarop volgende systemische symptomen en klinische manifestaties zijn afhankelijk van de geïnhalerde dosis en waarschijnlijk ook van de karakteristieken van de infecterende stam. In de gezonde gastheer wordt de vermenigvuldiging van *C. burnetii* door macrofagen onder controle gebracht en worden granulomen gevormd. *Coxiella burnetii* is hoog-infectieus: al bij inhaleren van 10 bacteriën is er een grote kans op infectie en ziekte. [5] Consumptie van ongepasteuriseerde melk of melkproducten die besmet zijn met *C. burnetii*, leidt mogelijk tot seroconversie maar er is geen overtuigend bewijs dat dit ook tot klinische verschijnselen leidt. [75, 76]

Dieren die geïnfecteerd zijn met *C. burnetii* hebben in het algemeen geen symptomen, met uitzondering van abortus.



2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode varieert van 7 tot 32 dagen, met een mediaan van 18 dagen.[6] Een hogere dosis resulteert in een kortere incubatieperiode.[7]

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

In de literatuur wordt in het algemeen genoemd dat een infectie met *C. burnetii* in ongeveer 60% van de gevallen asymptomatisch verloopt. De overige 40% krijgt verschijnselen die variëren van een milde griepachtige ziekte tot een ziekte met een ernstig beloop (2-5%).[8] Net als bij de incubatieperiode, geldt dat het percentage symptomatische infecties en de klinische presentatie afhangen van de infectieuze dosis. [77] Aangezien het een gegeneraliseerde infectieziekte is met hematogene verspreiding, kunnen symptomen zich in principe in alle orgaansystemen voordoen. Q-koorts is over het algemeen een zelflimiterende ziekte, er zijn echter een aantal complicaties op de lange termijn die significante gezondheidsconsequenties hebben. Na een primaire Q-koortsinfectie kunnen maanden tot jaren later symptomen van een chronische Q-koortsinfectie optreden, ook wanneer de primaire infectie asymptomatisch is verlopen.

Acuut ziektebeeld

De mildste vorm is die van een griepachtige periode met koorts waarvoor veel mensen geen medische hulp zoeken. Ernstiger gevallen presenteren zich meestal als pneumonie of hepatitis. De klinische presentatie kan per regio verschillen; tijdens de Q-koortsepidemie in Nederland was pneumonie veruit de belangrijkste presentatie terwijl acute Q-koorts in Frankrijk zich in de meeste gevallen als hepatitis presenteert. [10, 78]

Bij klinisch manifeste gevallen is er een acuut begin met koorts als meest voorkomende symptoom (92%), gevolgd door moeheid (78%) en hoofdpijn (69%), die vaak opvallend heftig is. Verder komen nachtzweeten (67%), kortademigheid (61%), algemene malaise (60%) en spierpijn (57%) bij het merendeel van de patiënten voor. [78] Minder vaak is sprake van hoesten (49%), misselijkheid of braken (32%), of huiduitslag (12%).

In zeldzame gevallen (<1%) komen in het acute stadium ook neurologische afwijkingen voor, zoals meningitis, meningo-encephalitis, verwardheid, extrapiramidale stoornissen, dementie en multiple hersenzenuwafwijkingen.[9]

Andere zeldzame manifestaties zijn pericarditis (< 1%), myocarditis (0,5-1%) en huiduitslag (5-21%), pancreatitis, orchitis, neuritis optica, vasculaire infectie en osteo-articulaire infectie.[10, 11]

Meestal geneest acute Q-koorts spontaan na 1 à 2 weken. Zelden is er sprake van een dodelijke afloop (sterfte < 1% van de onbehandelde klinische gevallen). Zes maanden na de eerste verschijnselen is ongeveer de helft van de patiënten met klinische symptomen klachtenvrij.

Bij vrouwen die tijdens de zwangerschap acute Q-koorts doormaken, kan vroeggeboorte, miskraam of intra-uteriene vruchtdood optreden, vooral als de infectie wordt opgelopen tijdens het eerste trimester.[12] Een studie (n=53) beschrijft abortus in 13,5% van de gevallen, intra-uteriene groeivertraging in 27% van de gevallen en vroeggeboorte in 27% van de symptomatische acute Q-koortsgevallen.[13] In Nederland is in een kleine groep zwangeren (n=50) onderzocht of dit ook geldt voor een asymptomatische Q-koortsinfectie; dit lijkt echter niet het geval.

Er zijn aanwijzingen dat kinderen minder snel geïnfecteerd raken dan volwassenen.[79] Ook verloopt een Q-koortsinfectie bij kinderen vaker asymptomatisch dan bij volwassenen en een acute infectie wordt daardoor niet altijd gediagnosticeerd.[1, 15-17, 80] De klinische presentatie bij kinderen is vergelijkbaar met die bij volwassenen: een zelflimiterende ziekte met koorts.[81] Sporadisch zijn bij kinderen bijzondere complicaties beschreven zoals hepatitis, pneumonie, myocarditis, pericarditis, hemofagocytosis, osteomyelitis en bij grote uitzondering overlijden.[18, 19, 82] Chronische klachten zijn bij kinderen nog niet gezien.[15]

Chronische infectie

Acute Q-koorts is een ziekte die over het algemeen vanzelf overgaat. Echter, ongeveer 2% van de mensen die acute Q-koorts of een asymptomatische infectie doormaken, ontwikkelen een chronische infectie.[83] Hoewel



de diagnose chronische Q-koorts soms pas jaren later wordt gesteld, is een chronische infectie over het algemeen binnen een jaar na de acute infectie serologisch aantoonbaar.[84] In de internationale literatuur wordt vooral endocarditis beschreven als presentatie van chronische Q-koorts. In Nederland gaat het bij meer dan de helft van de patiënten met chronische Q-koorts om vasculaire problematiek, zoals een geïnfecteerd aneurysma van de abdominale aorta.[85]

Chronische Q-koorts ontstaat vooral bij patiënten die bekend zijn met ernstige hartafwijkingen (klepgebreken of een kunstklep), of vaataandoening (aneurysma en vaatprothese). Vrouwen die tijdens de zwangerschap acute Q-koorts doormaken, hebben ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van een chronische infectie.[12] Er zijn ook aanwijzingen dat immunosuppressie een risicofactor is op chronische Q-koorts. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met reumatoïde artritis, al dan niet behandeld met TNF-blokkers (er is minder bewijs voor een verhoogd risico bij immuungecompromiteerden).[86]

Zeldzame manifestaties zijn osteo-articulaire infectie, chronische hepatitis en chronische longafwijkingen in de vorm van pseudotumoren en longfibrose.[10]

De chronische vorm van Q-koorts wordt gedefinieerd door middel van de interpretatie van het serologische profiel in combinatie met de uitslag van de PCR en de kliniek. Bij de chronische vorm kunnen de genoemde symptomen maanden tot 10 jaar na de eerste besmetting optreden.

Post-Q-koortsvermoeidheid (Q-fever fatigue syndrome, QFS)

Veel patiënten beschrijven na de acute Q-koortsepisode nog een periode van vermoeidheid (postinfectieuze vermoeidheid). Als de vermoeidheid langer dan zes maanden bestaat en aan een aantal andere criteria wordt voldaan, wordt gesproken van het Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS). QVS is een geheel ander ziektebeeld dan chronische Q-koorts en komt voor bij 10% tot 40% van de patiënten die een acute Q-koortsepisode hebben doorgemaakt (afhankelijk van welke criteria worden gehanteerd).[20, 21] Het is onbekend of asymptomatisch verlopende infecties ook aanleiding kunnen geven tot QVS. Wel is aangetoond dat de ernst van ziekteverschijnselen tijdens de acute episode bepalend is voor de symptomen op langere termijn.[86,88] Behalve abnormale vermoeidheid kunnen overmatig (nacht)zweeten, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijnen, dyspnoe en concentratie- en slaapproblemen voorkomen. Deze klachten kunnen een sterk belemmerende invloed hebben op kwaliteit van leven, dagelijkse activiteiten en werk. Definitie, diagnose, behandeling en prognose staan beschreven in een systematische review uit 2016. [22, 89]

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG VERLOOP

Personen met een verminderde weerstand (als gevolg van bijvoorbeeld transplantatie, kanker, chronische nierziekte of zwangerschap) lopen meer risico ziek te worden na besmetting.[90]

De internationale literatuur op dit punt is inconsistent over de verhoogde kans op ernstig verloop tijdens de zwangerschap. In studies uit Frankrijk wordt een ongunstige zwangerschapsuitkomst (vroeggeboorte, miskraam of intra-uteriene vruchtdood) beschreven bij meer dan 80% van de vrouwen die tijdens de zwangerschap acute Q-koorts doormaken, vooral als de infectie wordt opgelopen tijdens het eerste trimester.[24] Dit heeft geleid tot aanbevelingen om in uitbraaksituaties alle zwangere vrouwen serologisch te screenen en indien antistoffen aangetoond worden, langdurig te behandelen met antibiotica. Dit advies is na de eerste uitbraak in Nederland, in 2007, opgevolgd.[91] Daarna is veel onderzoek gedaan naar Q-koorts en zwangerschap. De aanwezigheid van antistoffen tegen *C. burnetii* was in Nederland niet gerelateerd aan vroeggeboorte, laag geboortegewicht of andere ongunstige zwangerschapsuitkomst.[92] Een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar effectiviteit van screenen op *C. burnetii* tijdens de zwangerschap leidde niet tot een relevante complicatiereductie bij seropositieve zwangeren.[93] Ook een ecologisch onderzoek naar regionale verschillen in zwangerschapsuitkomst in relatie tot Q-koorts gaf geen ondersteuning voor routinematig screenen van zwangere vrouwen woonachtig in hoog risicogebieden voor Q-koorts.[94] Onderzoek in Denemarken leidde tot soortgelijke bevindingen.[95] Het blijft belangrijk bij de individuele zwangere met mogelijke blootstelling alert te zijn op Q-koorts, serologisch onderzoek te verrichten en indien er aanwijzingen zijn voor een recente infectie, behandeling in te stellen.



Voor risicofactoren voor een chronische infectie zie paragraaf 2.4.

Immuniteit is na een infectie meestal levenslang. Eliminatie van de *C. burnetii*-infectie treedt op door T-celgemedieerde immuunmechanismen en is waarschijnlijk niet compleet.[10] Na een initiële immuunrespons van het lichaam op de bacterie kan een relaps van de infectie optreden die chronisch kan worden. De immuunrespons bij een chronische infectie is ineffectief en dysregulatie van de cytokinerespons lijkt een centrale rol te spelen.[10, 26] Verder is uit onderzoek gebleken dat in dieren reactivatie van *C. burnetii* gedurende de zwangerschap plaatsvindt; waarschijnlijk is dit ook bij de mens van betekenis. Mogelijke reactivatie van Q-koorts is gedocumenteerd bij patiënten met verworven suppressie van de immuniteit (waaronder patiënten met kanker, lymfomen of hivinfectie) en bij zwangere vrouwen. Ook blijkt dat onder hiv geïnfecteerde personen vaker patiënten met Q-koorts worden gediagnosticeerd en dat deze personen ook vaker symptomen hebben dan de algemene populatie.[27]

3 Diagnostiek

Antistoffen tegen *C. burnetii* ontwikkelen zich gemiddeld tussen de zevende tot vijftiende ziektedag waarbij over het algemeen achtereenvolgens fase II-IgM-, fase II-IgG-, fase I-IgM- en fase I-IgG-antistoffen verschijnen. Bij acute Q-koortsinfecties zijn de IgM- en IgG-antistoftiters tegen fase II-antigeen meestal hoger dan tegen fase I-antigeen. Toch lijkt er een grote interindividuele variatie te bestaan in het ontstaan van de antistofrespons waarbij het niet altijd vanzelfsprekend is dat fase II-IgM vooraf gaat aan fase II-IgG.

6/19

Fase II-IgM en fase II-IgG kunnen lang persisteren. Het eenmalig aantonen van fase II-antistoffen is daarmee niet geschikt om een acute Q-koorts infectie aan te tonen omdat het geen onderscheid maakt tussen een acute of doorgemaakte infectie. Alléén een verhoogde fase II-IgM heeft een lage positief voorspellende waarde en dient bevestigd te worden door middel van seroconversie van IgG of een positieve PCR. Alle gevallen die voldoen aan het criterium “aantonen van specifieke IgM antistoffen fase II” (vanaf een titer 1/64) worden door het NRC in België opgenomen als mogelijk geval. Het NRC beveelt in zulke gevallen een opvolgstaal om seroconversie aan te tonen of uit te sluiten (mail communicatie Marjan Van Esbroeck, oktober 2018).

Het verdient aanbeveling om patiënten die een acute Q-koortsinfectie hebben doorgemaakt ten minste éénmaal in het eerste jaar na de infectie (ten minste 9 maanden na de acute infectie) serologisch te controleren voor vroege opsporing van chronische Q-koorts. Bij risicopatiënten (zie hieronder) wordt frequentere controle aanbevolen. Een jaarlijkse follow-up wordt geadviseerd bij patiënten zonder risicofactoren die bij de eerste serologische controle een IgG-fase I $\geq 1/512$ hebben.

Chronische Q-koorts kan zich maanden tot jaren na acute Q-koorts presenteren. 15% van de patiënten die geïnfecteerd zijn met *C. burnetii* ontwikkelen chronische Q-koorts. Risicogroepen hebben meer kans op het ontwikkelen van chronische Q-koorts: patiënten met pathologie van de hartkleppen, aneurysmata, vasculaire prothesen, immunosuppressie, nierproblemen en hogere leeftijd. Daarnaast is het doormaken van een acute Q-koorts-infectie tijdens de zwangerschap predisponerend voor het ontwikkelen van chronische Q-koorts.

Het aantonen van *C. burnetii*-DNA met behulp van een PCR in afwezigheid van acute Q-koorts is bewijzend voor chronische Q-koorts. PCR op bloed heeft bij chronische Q-koorts echter een matige sensitiviteit van 50-60%. Bij patiënten met chronische Q-koorts kan *C. burnetii*-DNA door middel van PCR ook worden aangetoond in vasculaire structuren zoals hartkleppen en (mycotische) aneurysmata.[30] Moleculair-diagnostische methoden zijn ook bruikbaar om *C. burnetii*-DNA aan te tonen in Q-koortsgelateerde granulomateuze (lever) en osteoarticulaire afwijkingen.[31]

Bij chronische Q-koorts is de fase I-IgG antistoftiter persisterend sterk verhoogd. Met name bij risicopatiënten dient men na een acute Q-koortsinfectie de antistoftiters na 6-9 maanden te controleren om een chronische Q-koortsinfectie tijdig te onderkennen. In Vlaanderen is chronische Q-koorts niet meldingsplichtig. Ter informatie, Nederland hanteert de volgende criteria voor een bewezen chronische Q-koortsinfectie:

Voor een waarschijnlijke chronische Q-koorts-infectie hanteert Nederland een IFA fase I-IgG titer $\geq 1/1.024$ met:

- > (Verslechtering van) hartklepafwijkingen die niet voldoen aan de Duke-criteria.
- > Bekend aneurysma en/of vaat- en hartklepprothese zonder aanwijzingen voor infectie met TEE, PET-CT, CT of echo.
- > Verdenking op hepatitis of osteomyelitis als manifestatie van chronische Q-koorts.
- > Zwangerschap.
- > Klinische symptomen van chronische infectie zoals koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten of een persisterend verhoogd BSE en/of CRP.
- > Bewezen granulomateuze ontsteking van weefsel middels pathologisch onderzoek.
- > Ernstige immuunstoornis.

Bij een waarschijnlijk chronische Q-koortsinfectie moet de patiënt worden verwezen naar een referentiecentrum voor verdere analyse. Een mogelijk chronische Q-koorts-infectie wordt vermoed bij een IFA fase I-IgG titer $\geq 1:1.024$ zonder (klinische) manifestaties

Bij dieren: Met behulp van een Real Time-PCR is vast te stellen of een dier *C. burnetii* uitscheidt, bijvoorbeeld in vaginale uitvloeiing of melk. In België gebeurt deze PCR op melk op een routinematige manier, twee maandelijks door het FAVV bij alle geregistreerde boerderijen.

3.2 OVERIGE DIAGNOSTIEK

Aangezien klachten en symptomen van Q-koorts niet specifiek zijn, zonder gekende blootstelling en risicofactoren, is het moeilijk om een diagnose te stellen zonder microbiologische laboratoriumtest. De diagnose chronische Q-koorts wordt gesteld op basis van het klinisch beeld, risicofactoren, laboratorium- en beeldvormend onderzoek. Bij het beeldvormend onderzoek zijn vooral echocardiografie en FDG-PET/CT scan van grote waarde. In patiënten met hepatitis kunnen de typische ‘doughnut granuloma’ (fibrine en ontstekingscellen rondom een centrale opheldering) in een leverbiopsie worden gezien.[32] Een screenings-echocardiogram maakt geen deel meer uit van de standaard work-up na acute Q-koorts omdat het voorkomen van chronische Q-koorts, ook bij (echoscopisch aangetoonde) klepgebreken, zeldzaam is.[22]

Nationale Referentie Centra
 Instituut voor Tropische Geneeskunde
 Centraal Laboratorium voor Klinische Biologie
 Kronenburgstraat 43/3, B-2000 Antwerpen

T 03 247 64 45

E: https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/coxiella_burnetii/default.aspx

4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

Q-koorts is een zoönose. *Coxiella burnetii* komt voor bij herkauwers (koeien, schapen, geiten) maar ook bij onder andere ratten, konijnen, honden, katten, paarden en vogels. Herkauwers zoals schapen, geiten en runderen, zijn de primaire bron voor de mens. In België varieert de 'herd' prevalentie bij melk van geiten van 6.3 tot 12.1%. [25] Czaplicki et al. toonde aan dat men vindt bij slechts 2% een hoog niveau van uitscheiding kon vaststellen. [25] *C. burnetii* kan zich in teken handhaven en deze ectoparasieten infecteren mogelijk landbouwhuisdieren, andere dieren en mensen. In Nederland is echter nog nooit in teken *C. burnetii* aangetoond. Zonder klinische symptomen te vertonen kunnen dieren chronisch geïnfecteerd zijn en de bacterie uitscheiden in onder andere

urine, feces, placentair weefsel en vruchtwater.[33] Chronisch geïnfecteerde dieren kunnen daarnaast de bacterie ook intermitterend uitscheiden bijvoorbeeld tijdens de bronst of lammerperiode.

4.2 BESMETTINGSWEG

Na indrogen van uitscheidingsproducten wordt het micro-organisme (soms nog na maanden of jaren) aerogeen verspreid via fijne stofpartikels afkomstig uit placenta en vruchtwater. *C. burnetii* overleeft in stallen, weilanden, ruwe wol, huiden en kleding. Besmetting van de mens ontstaat door inhalatie van aerosolen. Slechts 1-10 gearosoliseerde *C. burnetii*-cellen kunnen leiden tot zoönotische overdracht, daarom is beroep een belangrijke risicofactor voor ziekten; individuen met het hoogste risico op blootstelling aan Q-koorts zijn boeren, slagers en dierenartsen.[73] Dit kan gebeuren bij direct contact (wanneer men zich in de buurt van een geïnfecteerd dier bevindt[6]) of op afstand, aangezien *C. burnetii* door de wind in de omgeving terecht kan komen. Onderzoek in Nederland laat zien dat de besmettingsgraad van omwonenden afneemt met toename van de woonafstand : in een straal van 5 km rond de bron treft men de hoogste besmettingsgraad.[34] Verder is omgevingscontaminatie afhankelijk van de windrichting en factoren zoals begroeiing en de droogte in het gebied.[35, 92]

De kans op besmetting via de gastro-intestinale route, door middel van consumptie van besmette rauwmelkse producten wordt als laag ingeschat.[76] Er is weinig bewijs dat deze route daadwerkelijk klinische ziekte veroorzaakt.[96] Er is ook geen verband gevonden tussen de besmettingsroute en de uiting van de ziekte.[23, 36]

Incidenteel is er besmetting van mens op mens gemeld, eenmaal via bloedtransfusie[37], eenmaal via placentamateriaal tijdens de partus[38] en driemaal via sperma.[39-41] De bacterie kan bij sommige patiënten in het sputum worden aangetoond zodat theoretisch ook via de aerogene weg besmetting van mens op mens mogelijk is.[97] Transplacentaire infectie is ook aangetoond.[48] Er zijn geen epidemiologische aanwijzingen dat deze transmissieroutes een belangrijke rol spelen bij uitbraken van Q-koorts.

Aangezien *C. burnetii* bijzonder resistent is tegen chemische en fysische invloeden, de infectie via inhalatie plaatsvindt en een enkel organisme in een vatbaar persoon mogelijk ziekte kan veroorzaken, is dit organisme als een categorie B bioterroristisch agens geclassificeerd door het Amerikaanse CDC.[5, 32]

Wereldwijd is sinds de jaren 80 het aantal laboratoriuminfecties (infecties op een laboratorium opgelopen bij het kweken) met *C. burnetii* afgenomen, maar ze worden nog steeds gemeld. De meeste laboratoria rapporteerden meer dan één geval.[42]

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Omdat overdracht van mens op mens slechts sporadisch voorkomt, is een besmettelijke periode niet van toepassing. Dieren zijn besmettelijk zolang zij de bacterie bij zich dragen. De uitscheiding door geïnfecteerde dieren varieert in het verloop van het jaar : vooral tijdens de partus kunnen miljarden bacteriën vrijkomen. De uitscheiding neemt na de partus af (vaginaal en melk) en start de volgende zwangerschap/dracht weer rond de partus. Een maand na het lammerseizoen (van februari tot mei) wordt het hoogste aantal menselijke besmettingen gemeten. Door overleving in de omgeving komen gedurende andere perioden van het jaar besmettingen met Q-koorts voor, maar in veel mindere mate. [43] Via mest en melk vindt uitscheiding langer plaats: 3 weken respectievelijk 2 maanden.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Het organisme is resistent tegen warmte en droogte en voor de meeste desinfectantia. Deze eigenschappen maken het voor het organisme mogelijk om langdurig in de omgeving te overleven, variërend van enkele weken tot meer dan een jaar. Dierproducten (inclusief excreta) kunnen door de grote resistentie tegen omgevingsinvloeden van *C. burnetii* langdurig besmettelijk zijn. Een inoculum van slechts enkele organismen



volstaat om infectie en ziekte te veroorzaken. Infectie door middel van een enkel organisme is beschreven bij cavia's.[7]

5 Desinfectie

(zie Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg-Standaardmethoden)

In principe is *C. burnetii* resistent tegen de normale desinfectieprocedures. De grootcellige variant van *C. burnetii* is gevoelig voor alcohol 70%, chloor (1000 ppm) en waterstofperoxide in de concentratie van 5%. [1, 99] Desinfectie van de kleincellige (=sporeachtige) variant is moeilijker, maar wordt ook uitgevoerd met waterstofperoxide (5%) of chloor in de concentratie van 5000 ppm. Voor desinfectie van dierverblijven zijn ook middelen op basis van pentakalium bis(peroxymonosulfaat)bis(sulfaat) in de concentratie van 45,3% effectief.

6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

Risicogroepen zijn mensen die in de nabijheid van dieren of veebedrijven wonen of verblijven, vooral als zich een abortus heeft voorgedaan bij deze dieren. Voor België geldt dat mensen die binnen een straal van 2 km van een besmet geiten- of schapenbedrijf (> 50 dieren) wonen een veel hoger risico op Q-koorts hebben dan mensen die meer dan 5 km van dat bedrijf wonen.[34]

Q-koorts is hoofdzakelijk bekend als een beroepsziekte waarbij mensen die beroepsmatig met vee in aanraking komen, zoals veehouders, dierenartsen en laboratoriummedewerkers die werken met geïnfecteerde dieren of weefselkweken, risico lopen op besmetting.[44] Ook veehandelaren en medewerkers in dierentuinen, kinderboerderijen en dierenwinkels behoren tot deze groep. In 2009 bleek 83% van de geitenhouders en hun gezinsleden in Nederland een *C. burnetii*-infectie te hebben doorgemaakt (Q-Vive, RIVM). Werknemers kunnen ook worden blootgesteld door contact met besmette materialen, zoals stof, grond, huid van dieren, wol, bont en ongepasteuriseerde melkproducten. Dit betreft bijvoorbeeld medewerkers in een abattoir, in de vleesverwerkende industrie en de wolbewerkingsindustrie.[44-46] Verschillende uitbraken hebben uitgewezen dat verspreiding plaats kan vinden via kleding, hooi, stro, verontreinigde schoenen en bouwmaterialen.[47] Aangezien het niet uitgesloten is dat Q-koorts ook via besmet bloed kan worden overgedragen[48], dienen (humane) verloskundigen (tijdens de bevalling) en laboratoriumpersoneel alert te zijn op de mogelijkheid van besmetting.

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Q-koorts komt wereldwijd voor, behalve in Nieuw-Zeeland. De incidentie van Q-koorts varieert van regio tot regio. Er zijn meer dan 70 Q-koortsuitbraken in de literatuur beschreven in de periode 1981 tot 2016, vooral in Duitsland, Frankrijk, Engeland, Australië, Canada en de Verenigde Staten, maar ook in het Midden-Oosten, China, Afrika en Zuid-Amerika. De hoogste proportie van community acquired pneumonie door Q koorts worden gesignaleerd in Frans Guyana, gevolgd door Canada, Noord Spanje, Kroatië en Nederland. [74]

Jaar	Land	Aantal onderzochte personen	Test	Seroprevalentie (%)
1983	Nederland	359 (bloeddonoren) 221 (dierenartsen)	IF	24 84
1995	Verenigd Koninkrijk	385 (personeel zorgboerderij) 395 (personeel politie en hulpdienst)	IF	27 11
1995 1996	Frankrijk	790 (bloeddonoren) 620 (bloeddonoren) 785 (algemene populatie)	IF	0.4 3 5
1997-1998	Canada	7658 (zwangeren)	IF	4
2001	Japan	267 (dierenartsen) 352 (medisch personeel) 2003 (bloeddonoren)	IF	14 5 4
2003	Canarische eilanden	662	IF	36
2006 2009	Nederland	3654 (algemene populatie, PIENTER) 133 (dierenartsen)	Elisa/IF Elisa/IF	2.7 83

Tabel 1 Seroprevalentie van q-koorts in enige landen [10,49,50]

Het genoemde hoge percentage in Nederland is gedeeltelijk mogelijk ten gevolge van de gebruikte test (IF = Immunofluorescentie).

Ook in België was 1% van de afnames geanalyseerd door de Nationale Referentie Centra tussen 2008-2010 positief voor *C. burnetii* met verhoogde titer ($\geq 1/64$) voor IgM phase II antilichamen. (Naesens R. et al)

Er zijn 53 Q-koortsepidemieën beschreven in de periode 1981 tot 2007.

Jaar uitbraak	Land	Bron	Aantal patiënten	Diagnose
1997	Bosnië	Schapen	26	Serologie
1998	Australië	Schapen (abattoir)	33	Serologie/PCR
1999	Israël	Personeel keuken	16	ELISA
2002	Frankrijk	Schapen	88	IF
2003	Italië	Schapen	133	IF
2007-2010	Nederland	Geiten	3750 (10/3/10)	IF/ELISA

Tabel 2 Enige belangrijke recente uitbraken van Q-koorts [49]

Verder is een uitbraak in Uruguay in 1956 noemenswaardig.[51] Deze uitbraak trad op onder het personeel van een vleesfabriek waarvan 814 van de 1358 klinisch verdachte patiënten serologisch bevestigd werden. Een andere grote uitbraak vond plaats in Zwitserland in 1987.[52] Deze uitbraak werd duidelijk drie weken nadat ongeveer 900 schapen vanuit de alpiene weilanden naar de vallei waren afgedaald. Geografisch bereikte de epidemie alle plaatsen die langs deze route lagen. In totaal ontwikkelde 21,1% van de populatie in deze dorpen Q-koorts gedurende deze periode. In Duitsland raakten 229 mensen geïnfecteerd door een besmet schaap dat net gelammerd had op een veemarkt.[6] Q-koorts werd een meldingsplichtige ziekte in 1978 en sindsdien varieerde het aantal meldingen tussen 1 en 32 per jaar met een gemiddelde van 17 patiënten per jaar. Q-koorts is de afgelopen jaren in Nederland echter een belangrijk volksgezondheidsprobleem geworden met een voor de wereld ongekende omvang.[56]. Na de uitbraak in 2007 met de focus rond het dorp Herpen in Noord-Brabant met in totaal 168 gevallen, werden in 2008 in Nederland 1000 patiënten gemeld en in 2009 zelfs 2354.

////////////////////////////////////

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

In België blijft het aantal gevallen per jaar vrij stabiel. Het aantal meldingen blijven schommelen rond 15-20 per jaar (zie : E: <https://epidemo.wiv-isp.be/ID/Pages/Publications.aspx> jaarrapport zoönosen en vectoroverdraagbare ziekten). Omwille van het aspecifieke ziektebeeld en de beperkt aangevraagde microbiologische diagnostiek is onderdiagnose niet uitgesloten. [71]

7 Behandeling

Acute Q-koorts verloopt mild met een spontaan herstel na 1 tot 2 weken. Therapie kan de ziekteduur bekorten en mogelijk de kans op complicaties verminderen.

Behandeling volgens *BAPCOC 2017* : p. 346 en 347

- > Acute ernstige ziekte (meestal pneumonie): Doxycycline 100mg per 12u per os op dag 1, gevolgd door 100-200 mg/d per os voor 14 dagen.
- > Chronische ziekte: doxycycline + hydroxychloroquine gedurende 18 maand (24 maand bij patiënten met endocarditis). Langere behandeling enkel in afwezigheid van een gunstige serologische respons (serologische follow-up noodzakelijk gedurende 5 jaar omwille van het belangrijke risico op recidieven).

8 Primaire preventie

8.1 IMMUNISATIE

In België is geen commercieel vaccin beschikbaar.

Bij dieren: *Coxiella burnetii* komt waarschijnlijk endemisch voor in België, maar geeft weinig aanleiding tot klinische uitbraken. Sinds eind 2009 loopt een bewakingsprogramma op melkschapen- en melkgeitenbedrijven waarbij om de twee maanden de tankmelk van elk melkschapen- of melkgeitenbedrijf onderzocht wordt. Tevens wordt elke verdachte abortus bij geiten, schapen of runderen onderzocht. Als de bacterie op een bedrijf werd aangetoond moeten verscheidene maatregelen opgelegd worden en o.a. vaccinatie. Het FAVV is hiervoor bevoegd. [Ministerieel besluit 11 Mei 2011]

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

De meest efficiënte preventie van Q-koorts is bestrijding van de ziekte bij de bron.[46] Vaccinatie van geiten en schapen, meldplicht van symptomen die kunnen wijzen op Q-koorts, hygiënemaatregelen, fokverbod, vervoersverbod van mogelijk besmette dieren en ruiming van dieren op besmette bedrijven kunnen onderdeel zijn van deze bestrijding. Daarnaast wordt consumptie van rauwe melk of melkproducten afgeraden. Het organisme wordt geïnactiveerd door pasteurisatie of koken (er is een pasteurisatieplicht voor melk van besmette bedrijven).

Maak stallen voor reiniging eerst nat met water om stofvorming tegen te gaan.

Werknemers moeten op de hoogte zijn van de risico's en de maatregelen die getroffen moeten worden. Bij de te nemen maatregelen moet de arbeidshygiënische strategie worden gehanteerd. Dit houdt in dat in eerste instantie naar bronmaatregelen wordt gekeken zoals bronisolatie. Indien blootstelling niet is uit te sluiten, is

Indien een bedrijf wordt verdacht van Q-koorts zal het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) toegang tot de stallen beperken tot werknemers die noodzakelijk aanwezig moeten zijn (**E: <http://www.favv-afsc.be/dierengezondheid/qkoorts/>**).

9 Maatregelen naar aanleiding van een geval

Bij alle acute Q-koortspatiënten wordt brononderzoek gedaan door middel van het afnemen van een vragenlijst. Op basis van de antwoorden in de vragenlijst en gerelateerd aan het aantal gemelde patiënten is bronopsporing zinvol.

Contactonderzoek is niet nodig. Q-koorts wordt alleen in bijzondere omstandigheden van mens op mens overgedragen, zoals bij een zwangere die tijdens de acute fase van haar besmetting zonder extra hygiënische maatregelen bevallen is.[48, 61]

Advies van de kinderarts over borstvoeding is aangewezen, gezien dit in theorie een infectierisico betekent voor de pasgeborene. PCR bepaling op de moedermelk kan een rol spelen bij de besluitvorming.

Het voordeel van antibiotische profylaxe na blootstelling is discutabel en daarom niet aanbevolen. [100]

13/19

9.5 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVERBLIJF

Wering is niet nodig omdat Q-koorts niet van mens op mens overdraagbaar is.

Uit bedrijfsgezondheidskundig oogpunt dienen zwangere werknemers (in het bijzonder zwangere dierenartsen) en werknemers behorende tot de medische risicogroepen, tijdens het geboorteseizoen (bijvoorbeeld lammertijd) niet in de directe omgeving van vee te verblijven.

10 Overige activiteiten

10.1 MELDUNGSPFLICHT

In Vlaanderen is acute Q-koorts een meldingsplichtige ziekte voor artsen en microbiologen.

CRITERIA	
Epidemiologische criteria Minstens één van de volgende: - transmissie van dier naar mens - blootstelling aan een gemeenschappelijke bron	
Criteria voor laboratoriumconfirmatie - isolatie van <i>C. burnetii</i> in klinisch staal OF - detectie van <i>C. burnetii</i> via PCR in klinisch staal OF - aantonen van een seroconversie of viervoudige stijging van de specifieke IgG-antistoftiter fase II (interval ≥ 2 weken) door indirecte immunofluorescentie of complementbindingsreactie	
GEVALSDEFINITIE	
Waarschijnlijk patiënt met klinisch compatibel beeld EN epidemiologische criteria	
Bevestigd patiënt met klinisch compatibel beeld EN laboratoriumconfirmatie	

10.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

Melden aan het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen (FAVV).

10.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

Er bestaat een aparte multidisciplinaire LCI-richtlijn voor QVS: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/q-koortsvermoeidheidssyndroom>

—

10.5.1 Referenties LCI basistekst Nederland

25. Boarbi S, Mori M, Rousset E, et al. *Prevalence and molecular typing of Coxiella burnetii in bulk tank milk in Belgian dairy goats, 2009-2013*. Vet. Microbiology, 2014. **170**: p. 117-124.
- Czaplicki G, Houtain JY, Mullender, et al. *Apparent prevalence of antibodies to Coxiella burnetii (Q fever) in bulk tank milk from dairy herds in southern Belgium*. Vet J. 2012 Jun;192(3):529-31.
26. Scola B, M.H., *Legionella and Q fever community acquired pneumonia in children*. Paediatr Respir Rev, 2004. **5**: p. Suppl A: 171-177.
27. Raoult D, L.P., Dupont HT, et al., *Q fever and HIV infection*. AIDS 1993. **7**: p. 81-86.
28. Schneeberger PM, H.M., van Hannen EJ, et al., *Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever*. Clin Vaccine Immunol 2010. **17**: p. 286-290.
29. Vaidya VM, M.S., Kaur S, et al., *Comparison of PCR, Immunofluorescence assay, and pathogen isolation for diagnosis of Q Fever in humans with spontaneous abortions*. J Clin Microbiol 2008. **46**: p. 2038-2044.
30. Botelho-Nevers E, F.P.-E., Richet H, et al., *Coxiella burnetii infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome*. J Clin Microbiol Infect Dis 2007. **26**: p. 635-640.
31. Landais C, F.F., Constantin A, et al., *Q fever osteoarticular infection: four new cases and a review of the literature*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007. **26**: p. 341-347.
32. Madariaga MG, R.K., Trenholme GM, et al., *Q fever: a biological weapon in your backyard*. Lancet Infect Dis, 2003. **3**: p. 709-721.
33. Langley JM, M.T., Leblanc JC, et al., *Coxiella burnetii seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**: p. 228-232.
34. Schimmer B, t.S.R., Wegdam M, et al., *The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak*. Submitted, 2010.
35. Hunink JE, V.T., van der Hoek W, et al., *Q-fever transmission to humans and local environmental conditions. Report future water, 2010*. **90**.
36. Cerf O, C.R., *Coxiella burnetii and milk pasteurization: an early application of the precautionary principle*. Epidemiol. Infect., 2006. **134**(946-951).
37. Anonymous, *Ediotrial comment on Q fever transmitted by blood transfusion: United States*. Canadian Disease Weekly, Report, 1977. **3**: p. 210.
38. Ossewaarde J, H.A., *Een Q-koorts infectie, vermoedelijk veroorzaakt door een menselijke placenta*. Ned Tijdschr Geneesk, 1984. **128**(48): p. 2258-2560.
39. Milazzo A, H.R., Storm P, et al., *Sexually transmitted Q fever*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(3): p. 399-402.
40. Kruszezwska D, L.K., Tylewska-Wierzbanska S., *Possible sexual transmission of Q fever among humans*. Clin. Infect. Dis., 1996. **22**(6): p. 1087-1088.
41. Micelli M, V.A., Anderson A, et al., *A case of person to person transmission of Q fever from an active duty serviceman to his spouse*. Vector Borne Zoonotic Disease, 2009.
42. Collins CH, K.D., et al., *Laboratoy acquired infections: History, Incidence, Causes and Preventions, fourth edition*. Butterworth Heinemann, Oxford, 1999.
43. Berri M, R.E., Champion J, et al., *Goats may experience reproductive failures and shed Coxiella burnetii at two successive parturitions after a Q fever infection*. Veterinary Science, 2007. **83**: p. 47-52.
44. Acha PN, S.B., *Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals*. Pan American Health Organization Staff, 2003.
45. Wattiau P, Boldisova E, Toman R., et al. *Q fever in Woolsorters, Belgium*. Emerg Infect Dis., 2011. **17**(12): p. 2368-9.
46. *Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOSH) february 1999*.
E: <http://www.ccohs.ca/oshanswers/diseases/qfever.html>
47. Health Protection Agency, H., *Guidelines for action in the event of a deliberate release: Q fever*. 2007.
48. Raoult D, S.A., *Q fever during pregnancy- A risk for women, fetuses and obstetricians*. NEJM, 1994. **3**(5).

49. Arricau-Bouvery N, R.A., *Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis?* Vet. Res., 2005. **36**: p. 327-349.
50. Richardus J., *Q-koorts in Nederland: klinische, epidemiologische en immunologische aspecten. Proefschrift, Pijnacker: Dutch Efficiency Bureau., 1985.*
Naesens R, Magerman K, Gyssens, et al. *Q fever across the Dutch border in Limburg province, Belgium.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Aug;31(8):2053-5.
51. Somma-Moreira RE, C.R., Somma S, et al., *Analysis of Q fever in Uruguay.* Rev Infect Dis, 1987. **2**: p. 386-387.
52. Dupuis G, P.J., Peter O, et al. , *An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley.* Int J Epidemiol, 1987. **2**: p. 282-287.
53. Van Dijk AA, *Q-koorts en Midden-Holland: onderzoek naar de prevalentie van C. burnetii infecties in Midden Holland. SSG cahier nr. 21.*
54. Richardus JH, D.A., Dumas AM, et al., *Q fever in the Netherlands: a sero-epidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983.* Epidemiol. Infect., 1987. **98**: p. 211-219.
55. Veterinair, M.D.L., *Prevalentie van C. burnetii infectie bij honden en katten in Nederland en de regio Midden-Holland.* 1992.
56. van Steenberghe JE, R.H., Wijkman CJ, et al., *Q-koorts in Nederland: 2008 en verwachting voor 2009.* Ned Tijdschr Geneesk, 2009. **153**: p. A370.
57. Schimmer B, D.F., Vellema P, et al., *Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands.* Eurosurveillance, 2009. **14**(19): p. 19210.
58. Rijksinstituut, v.V.e.M., *Meldingen Infectieziektenwet.* Infectieziekten Bulletin, 2005. **16**: p. 3.
59. Voedsel en Waren Autoriteit, *Protocol Q-koorts.* 2005.
60. Voedsel en Waren Autoriteit, *Code voor hygiëne op kinderboerderijen in Nederland, Ministerie van VWS en LNV.* 2007.
61. Stein A, R.D., *Q fever during pregnancy: a public health problem in southern France.* Clin Infect Dis, 1998. **27**: p. 592-596.

10.5.2. Referenties bij Vlaamse wijzigingen

- 70 De Schrijver K, Gutfreund A. *Q-koorts bij Antwerpse studenten na verblijf in Israël*. Vlaams Infectieziektebulletin 2006;3:10-13.
- 71 De Schrijver K. Q-koorts in Nederland en ook een beetje in België. Vlaams Infectieziektebulletin. 2010;71,1:13-14.
- 72 Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen betreffende de preventie en de bestrijding van Q-Koorts in België nr. 8633 12 januari 2011.
- 73 Cross AR, Baldwin VM, Roy S, et al. Zoonoses under our noses. Microbes and Infection. 2018. Doi: 10.1016/j.micinf.2018.06.001.
- 74 Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O, et al. From Q fever to Coxiella burnetii infection: a Paradigm Change. Clin Microbiol Rev 2017;30:115-90.
- 75 EFSA Panel on Animal Health and Welfare. Scientific opinion on Q fever. EFSA Journal, 2010. 8 : 1595.
- 76 Gale P, Kelly L, Mearns R, Duggan J, Snary EL. Q fever trough consumption of unpasteurized milk and milk products – a risk profile and exposure assessment. Journal of Applied Microbiology, 2015. 118; 1083-95.
- 77 Angelakis E, Raoult D. Q fever. Veterinary Microbiology, 2010. 140: 297-309
- 78 Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, Schimmer B, Rietveld A, Wijkmans CJ, Vellema P, Schneeberger PM. The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. FEMS Immunology & Medical Microbiology, 2012. 64: 3-12.
- 79 Hackert VH, Dukers-Muijers NH, van Loo IH, Wegdam-Blans M, Somers C, Hoebe CJ. *Coxiella burnetii* infection is lower in children than in adults after community exposure: Overlooked cause of infrequent Q fever reporting in the young. Pediatric Infectious Disease Journal, 2015. 34: 1283-1288.

- 80 Slok EN, de Vries E, Rietveld A, Dijkstra F, Notermans DW, van Steenberghe JE. Q-koorts bij kinderen gedurende de drie epidemische jaren weinig gemeld. Tijdschrift voor Kindergeneeskunde, 2012. 80: 8-16.
- 81 Slok EN, Dijkstra F, de Vries E, Rietveld A, Wong A, Notermans DW, van Steenberghe JE. Estimation of acute and chronic Q fever incidence in children during a three-year outbreak in the Netherlands and a comparison with international literature. BMC Research Notes, 2015. 8:456.
- 82 Francis JR, Robson J, Wong D, Walsh M, Astori I, Gill D, Nourse C. Chronic recurrent multifocal Q fever osteomyelitis in children: An emerging clinical challenge. Pediatric Infectious Disease Journal, 2016. 10 juni 2016.
- 83 ECDC. Risk assessment on Q fever. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. 2010. doi: 10.2900/28860.
- 84 Wielders CCH, van Loenhout JAF, Morroy G, Rietveld A, Hautvast JLA, Notermans DW, Wever PC, Renders NHM, Leenders ACAP, van der Hoek W, Schneeberger PM. Long-term serological follow-up of acute Q-fever patients after a large epidemic. Plos One, 2015. 10(7):e0131848.
- 85 Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RH, Wegdam-Blans MC, Bleeker-Rovers CP, de Jager-Leclercq MG, Hoepelman AI, van Kasteren ME, Buijs J, Renders NH, Nabuurs-Franssen MH, Oosterheert JJ, Wever PC. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. Journal of Clinical Microbiology, 2014. 52: 1637-1643.
- 86 Schoffelen T, Herremans T, Sprong T, Nabuurs-Franssen M, Wever PC, Joosten LA, Netea MG, van der Meer JW, Bijlmer HA, van Deuren M. Limited humoral and cellular responses to Q fever vaccination in older adults with risk factors for chronic Q fever J Infect. 2013 Dec;67(6):565-73.
- 87 Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A; Dubbo Infection Outcomes Study Group. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. British Medical Journal, 2006. 333: 575
- 88 Morroy G, Peters JB, van Nieuwenhof M, Bor HHJ, Hautvast JLA, van der Hoek W, Wijkman CJ, Vercoulen JH. The health status of Q-fever patients after long-term follow-up. BMC Infectious Diseases, 2011.11: 97. doi: 10.1186/1471-2334-11-97.
- 89 Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, Langendam M, Timen A, Bleeker-Rovers CP. Fatigue following acute Q-fever: A systematic literature review. PLoS One, 2016. 11(5):e0155884.
- 90 Raoult D, M.T., Mege JL., *Natural history and pathophysiology of Q fever*. Lancet Infect Dis, 2005. 5: p. 219-226.
- 91 Meekelenkamp JCE, Notermans DW, Rietveld A, Marcelis JH, Schimmer B, Reimerink JHJ, Vollebergh JHA, Wijkman CJ, Leenders ACAP. [Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in pregnant women in the province of Noord-Brabant in 2007]. Infectieziekten Bulletin, 2009. 20: 57-61.
- 92 Van der Hoek W, Hunink J, Vellema P, Droogers P. Q fever in The Netherlands: the role of local environmental conditions. International Journal of Environmental Health Research, 2011. 21: 441-451.
- 93 Munster JM, Leenders AC, Hamilton CJ, Meekelenkamp JC, Schneeberger PM, van der Hoek W, Rietveld A, De Vries E, Stolk RP, Aarnoudse JG, Hak E. Routine screening for *Coxiella burnetii* infection during pregnancy: a clustered randomised controlled trial during an outbreak, the Netherlands, 2010. Eurosurveillance, 2013. 18 (24): pii=20504.
- 94 De Lange MMA, Hukkelhoven CWPM, Munster JM, Schneeberger PM, van der Hoek W. Nationwide registry-based ecological analysis of Q fever incidence and pregnancy outcome during an outbreak in the Netherlands. BMJ Open, 2015. 5: e006821.
- 95 Nielsen SY, Andersen AM, Mølbak K, Hjellund NH, Kantsø B, Krogh KA, Henriksen TB. No excess risk of adverse pregnancy outcomes among women with serological markers of previous infection with *Coxiella burnetii*: evidence from the Danish National Birth Cohort. BMC Infectious Diseases, 2013. 13:87.
- 96 Signs KA, Stobierski MG, Gandhi TN. Q fever cluster among raw milk drinkers in Michigan, 2011. Clinical Infectious Diseases, 2012. 55:1387-1389.
- 97 Mann JS, Douglas JG, Inglis JM, Leitch AG. Q fever: person to person transmission within a family. Thorax, 1986. 41: 974-975.

