



beeld: B/HH

Een voorzichtig begin van een richtlijn

# Q-koorts, ziekte van vele vragen

Heleen Croonen

Het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch heeft een richtlijn opgesteld voor Q-koorts. De evidence daarvoor is mager; er is nog veel onderzoek nodig naar de bacterie *Coxiella burnetii*. Daarvoor zijn subsidies nodig, maar die gaan meer naar geiten dan naar mensen.

**T**ot op heden verschilt de diagnostiek en behandeling van Q-koorts van ziekenhuis tot ziekenhuis. Er is een protocol van het Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI), maar daarin ontbreekt een vaste methode en een referentiewaarde

voor de diagnostiek. Ook de behandeling laat ruimte voor variatie. Bovendien is niet iedere zorgverlener even goed op de hoogte van de Q-koorts.

Bij het uitbreken van de epidemie werden deze verschillen duidelijk. In theorie kon iemand in

## Verreweg de meeste infecties zijn kortdurend

de ene regio positief testen op Q-koorts en in de andere negatief. Ook de behandeling varieerde, met name bij chronische Q-koorts.

Geen wenselijke situatie, maar gelukkig is er nu een richtlijn voor de diagnostiek en behandeling. En ook al is het nog maar een eerste voorzet, het is een belangrijke stap voor de aanpak van de huidige epidemie. Arts-microbioloog Nicole Renders en internist Peter

Lestrade, beiden werkzaam in het Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ), hopen dat de richtlijn, waaraan ze beiden meewerkten, meer eenduidigheid zal brengen. Diverse ziekenhuizen popelen om een

richtlijn. Toch aarzelen Renders en Lestrade om hun richtlijn een protocol te noemen. De wetenschappelijke onderbouwing is namelijk flinterdun. State-of-the-artonderzoek naar aanbevelingen voor behandeling en diagnostiek van Q-koorts ontbreekt. De meeste publicaties komen van de groep van één Fransman: Didier Raoult. 'De medische professie is gestoeld op evidence-based medicine, maar bij de Q-koorts varen we op best evidence medicine,' aldus Lestrade.

### Vraagteken

Het is niet vreemd dat de eerste richtlijn uit het Jeroen Bosch Ziekenhuis komt, want de meeste Q-koortspatiënten zijn daar getest op *Coxiella burnetii*. Op 4 december 2009 stond de teller op 1337 patiënten met bewezen Q-koorts, alleen al in 2009. Dit is het resultaat van een veelvoud aan testuitslagen. De artsen-microbiologen van

het JBZ produceerden in de afgelopen zomer soms vijfhonderd uitslagen per dag. Weekend- of avondwerk was geen uitzondering.

Enige relativisering over de huidige vloedgolf aan publiciteit is volgens de artsen overigens op zijn plaats, want verreweg de meeste infecties van *C. burnetii* zijn kortdurend en patiënten genezen volledig. In Den Bosch zijn tot op heden dertig patiënten met chronische Q-koorts bekend. Vanaf eind februari verwachten de artsen een nieuwe golf met acute Q-koorts, zeker als het ruimen van geiten niet het gewenste effect heeft. Artsen-microbiologen speculeren dat in Nederland mogelijk bij meerdere diersoorten stammen van *C. burnetii* rondwaren. Renders: 'Hoe dan ook, we zijn voorlopig nog niet van deze ziekte af.'

Een arts-microbioloog, een internist, een longarts, een cardioloog en een apotheker gaan elke twee weken in conclaaf over de patiënten met de chronische vorm van de ziekte. Hun samenwerking wordt in de wandelgangen de 'Q-koortspoli' genoemd, maar feitelijk is het alleen een multidisciplinair overleg. Geen makkelijke opgave, want Q-koorts doet zij naam eer aan. Q staat namelijk voor 'query': 'vraag(teken)'. En dat is het, want de bacterie heeft nog lang niet al zijn geheimen prijsgegeven. Niet alleen is *C. burnetii* technisch lastig te kweken, hij mag vanwege het besmettingsgevaar ook alleen in een bijzonder beveiligd laboratorium worden gekweekt. Hierdoor is het moeilijk te bepalen welke antibiotica effectief zijn.

Tweede geheim van *C. burnetii* is dat hij zich bij mensen lastig laat opsporen. De eerste twee weken na besmetting circuleert de bacterie vrij in het bloedplasma, maar daarna houdt hij zich schuil in de macrofagen. De bacterie kan zich jaren verscholen houden.

De complicaties van Q-koorts, met name van de chronische vorm, kunnen ernstig zijn. In het JBZ hebben zich al meerdere patiënten gepresenteerd met een endocarditis of een aneurysma, die bij nader onderzoek chronische Q-koorts bleken te hebben. Ook enkele patiënten die recentelijk waren geopereerd aan een vaatprothese bleken positief voor chronische Q-koorts. Lestrade: 'Zelfs twintig jaar na een acute Q-koortsinfectie kan iemand nog een endocarditis ontwikkelen.'

### Vier antilichamen

Hoog tijd voor duidelijkheid. Stap één is het herkennen van de klachten; acute Q-koorts geeft een griepachtig beeld van koorts, hoofdpijn, spierpijn en artritis. Ook pneumonie

Internist Peter Lestrade:  
'Zelfs twintig jaar na een acute Q-koortsinfectie kan iemand nog een endocarditis ontwikkelen.'

beeld: Jeroen Bosch  
Ziekenhuis





Arts-microbioloog Nicole Renders verzucht: 'De gezondheid van de mens blijft van ondergeschikt belang.'

beeld: Jeroen Bosch  
Ziekenhuis

## Bij zwangeren gedraagt de bacterie zich als een dief in de nacht



In het dossier Q-koorts vindt u het nieuwe protocol Q-koorts, het protocol voor bevalling van een vrouw met Q-koorts, een link naar een uitzending van Zembla en een reeks MC-artikelen over Q-koorts. Het dossier staat bij dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl).

komt vaak voor, met een droge hoest, zonder specifieke afwijkingen op een X-thorax, soms met leverfunctiestoornissen. Stap twee zijn de laboratoriumtesten. Diagnostiek van acute Q-koorts gebeurt in Den Bosch aan de hand van een serie testen: eerst wordt gescreend met een Elisa-test naar IgM fase II, het antilichaam dat na infectie het eerst wordt gemaakt. Bij een positieve uitslag volgt een bevestiging met immunofluorescentie (IFA-serologie) naar vier antilichamen die het lichaam opeenvolgend aanmaakt bij Q-koorts: IgM fase II, IgG fase II, IgM fase I en IgG fase I.

Renders: 'Als IgM fase II positief is in de Elisa-test, maar negatief in de IFA-serologie, kan dat wijzen op een specifieke reactie. Deze patiënten krijgen daarom na vier weken een vervolgonderzoek en als

de IFA-serologie dan wel positief is, is er sprake van acute Q-koorts.'

Bij patiënten die korter dan twee weken de kenmerkende klachten hebben, vindt een PCR-bepaling plaats, omdat dan meestal nog geen antilichamen aantoonbaar zijn (PCR: polymerasekettingreactie). Deze kostbare vorm van diagnostiek is nieuw bij Q-koorts. Een positieve PCR-bepaling in deze fase duidt op acute Q-koorts, bij een negatieve uitslag is er geen acute Q-koorts.

Bij chronische Q-koorts is de PCR-uitslag vaak langere tijd positief. Maar niet altijd. De Bossche richtlijn onderkent daarom naast een positieve PCR nog twee uitslagen die wijzen op chronische Q-koorts: een IgG fase I-testuitslag

groter of gelijk aan 1:4096 en een IgG fase I hoger dan IgG fase II. De voorspellende waarde van zowel de PCR-uitslag als de afkapwaarde van de serologie is echter nog niet duidelijk. Renders: 'Wij zien patiënten met een positieve chronische serologie, maar zonder positieve PCR-test. De bacterie heeft zich dan waarschijnlijk teruggetrokken in de cellen en is niet meetbaar. Maar het lichaam reageert er serologisch wel op en het risico op complicaties bestaat nog steeds. Ook het omgekeerde komt voor, een positieve PCR en een serologie die niet voldoet aan chronische Q-koorts. Beide uitslagen kunnen met en zonder klachten samengaan.'

### Hoge zuurgraad

Zowel bij de acute als bij de chronische vorm vindt lichamelijk onderzoek plaats naar longen, buik, hart en lever. Aanvullend onderzoek bestaat uit een uitgebreid laboratoriumonderzoek met een X-thorax, een echo bij de cardioloog en een echo van het abdomen. Tevens start de behandeling. Acute Q-koortspatiënten krijgen een veertiendaagse kuur doxycycline (100 mg 2dd). Onderzoek onder leiding van Fransman Raoult wees uit dat het werkt. Ook in de evaluatie van de patiënten die in 2007 ziek werden, komt dit als effectieve therapie naar voren.

Mensen met chronische Q-koorts of mensen met een verhoogd risico daarop, bijvoorbeeld omdat ze een kunstklep hebben of een recente vaatprothese, krijgen zes maanden antibiotica indien er sprake is van profylaxe, en minimaal achttien maanden om chronische Q-koorts te behandelen. Ook krijgen deze patiënten er hydroxychloroquine aan toegevoegd, ook bekend als Plaquenil. Deze toevoeging is twintig jaar geleden ontdekt door, jawel, Raoult. '*Coxiella burnetii* voelt zich thuis in een zuur milieu. Hydroxychloroquine verhoogt de pH in de cel, met als gevolg een verzwakte bacterie. Ook doxycycline werkt beter bij een hogere zuurgraad. Dit synergisme is een geniale vondst van die Fransen', aldus internist Lestrade. Maar er kleven ook nadelen aan. Door de hydroxychloroquine moeten patiënten regelmatig langs de oogarts voor controle op complicaties en ook de nierfunctie moet goed op peil zijn.

Niet iedere chronische Q-koortspatiënt krijgt anderhalf jaar antibiotica volgens de Bossche richtlijn, en ook dat is nieuw. Mensen zonder klachten die een positieve chronische serologie hebben, maar een negatieve PCR, hoeven niet te slikken. Renders: 'Deze mensen werken gewoon en zijn klachtenvrij. Wel blijven ze minimaal een jaar onder controle, afhankelijk van hoe de serologie zich ontwikkelt.'



## SAMENVATTING

- Artsen uit het Jeroen Bosch Ziekenhuis maakten een richtlijn voor diagnose en behandeling van Q-koorts.
- De richtlijn biedt concrete referentiewaarden en geeft de PCR-bepaling een plaats.
- De wetenschappelijke onderbouwing is gering, toch blijft subsidie voor onderzoek vaak uit.
- Patiënten buiten de risicogroepen zonder klachten maar met positieve chronische serologie, krijgen geen profylaxe.

## Gevaar voor zwangeren


Speciale aandacht gaat uit naar zwangere vrouwen met Q-koorts. De bacterie gedraagt zich bij hen vaker als een dief in de nacht. Normaal heeft 50 procent van de geïnfecteerde mensen geen klachten; bij zwangeren is dit percentage hoger. Ook is er een verhoogd risico op spontane abortus. Dan komt de bacterie met miljarden tegelijkertijd vrij, net als bij de drachtige geiten die besmet zijn – de oorspronkelijke haard van deze epidemie. Alle aanwezigen bij de bevalling komen ermee in aanraking, inclusief de verloskundige met alle verspreidingsrisico's van dien. Doxycycline is voor zwangeren gecontraïndiceerd, vanwege mogelijke schade op de botgroei en tandontwikkeling van het kind, dus zij krijgen co-trimoxazol. Maar dit wordt in de laatste weken van de zwangerschap afgeraden. Een macrolide is een alternatief. Er is een protocol voor bevalling van een besmette vrouw om verspreiding van de bacterie

te voorkomen, maar bij een symptoomloze infectie worden geen voorzorgsmaatregelen genomen. Zwangere vrouwen worden niet standaard getest op Q-koorts. Uitzondering is een testgroep in Herpen waar de Q-koortsuitbraak als eerste was opgemerkt. In het kader van een landelijk onderzoek krijgen alle zwangere vrouwen in risicogebieden de test aangeboden in 2010. Het JIBZ doet mee aan dit onderzoek.

## Weinig geld voor onderzoek

Op de website van het RIVM staan veel onderzoeken naar Q-koorts aangekondigd. Het JIBZ bereidt zich al voor op een nieuwe uitbraak van Q-koorts in 2010. De artsen hebben subsidies nodig voor patiëntenonderzoek, maar verzoeken worden telkenmale afgewezen. Tegelijkertijd zien zij dat veel veterinaire onderzoek wel wordt gesubsidieerd. 'De gezondheid van de mens blijft van ondergeschikt belang', verzucht Renders.

Patiënten knappen op van doxycycline, maar is dat het beste antibioticum? En klopt het wat Raoult twintig jaar geleden al zei, dat de behandeling uiterlijk drie dagen na infectie moet worden gestart? Wat bepaalt een geslaagde immuniteit tegen de bacterie? We weten het niet. Wel is bekend dat Australiërs die gevaccineerd zijn met Q-VAX hoge titers antistoffen aanmaakten. Bijwerkingen ontstaan vooral bij mensen die al een infectie hebben doorgehaakt. Wat zou Nederland aan Q-VAX kunnen hebben? Welke groepen zou je moeten screenen op Q-koorts? Alleen risicogroepen, of iedereen? Al deze vragen blijven voorlopig onbeantwoord, want de subsidie die het JIBZ aanvraagde voor onder meer een zorgpad chronische Q-koortspatiënten, is door de zorgverzekeraars afgewezen.

Een belangrijke onderzoeksvraag is waarom veel mensen die na acute Q-koorts negatief testen op chronische serologie en PCR, toch klachten blijven houden. Mensen kunnen dusdanig vermoeid zijn, dat zij niet kunnen werken. Dat zie je ook na een legionella-infectie. Deze mensen verdwijnen uit het Q-koortsoverleg van het JIBZ, er is immers geen positieve test. Huisartsen nemen de behandeling van deze patiëntengroep over, maar hebben weinig meer te bieden dan de patiënten leren met de klachten om te gaan. 'Negen van de tien patiënten die naar ons worden verwezen vanwege vermoeidheid hebben geen chronische Q-koorts. We kunnen weinig voor hen betekenen', aldus Lestrade. 'Wij hopen op een onderzoek dat uitwijst hoe het komt dat deze mensen klachten blijven houden.' 

## De richtlijn: hoe en waarom

Tot voor kort kregen jaarlijks vijf mensen Q-koorts, meestal werkten zij op een geitenboerderij. Nu zijn dat er duizenden, inclusief mensen uit stedelijke gebieden. Gevolg is dat artsen nu sneller aan Q-koorts denken; iemand met een griepachtig beeld en longklachten heeft Q-koorts tot het tegendeel is bewezen.

De richtlijn voor diagnostiek en behandeling van Q-koorts is gemaakt door artsen van het Jeroen Bosch Ziekenhuis. Hij is bedoeld voor patiënten die volgens deze richtlijn positief testen op *C. burnetii*, dus niet voor patiënten die negatief testen,

ook al hebben ze in het verleden acute Q-koorts gehad. Artsen uit het JIBZ zoeken actief naar risicopatiënten en patiënten met chronische Q-koorts. Mensen met chronische vermoeidheid na een acute infectie zonder chronische Q-koorts worden bij voorkeur niet verwezen naar het ziekenhuis. De PCR-bepaling is nieuw, de plaats van deze techniek bij Q-koorts moet nog verder worden onderzocht.

De werkgroep die de richtlijn opstelde, bestond uit M. Michiels, thans aios interne geneeskunde St Radboud ziekenhuis, P. Lestrade en dr. K.P. Bouter, internisten, dr. P. Elsmann, cardioloog, J.M.H. Conemans, ziekenhuisapotheker, dr. A.J.J.M. Schreurs, longarts, dr. A.C.A.P. Leenders en dr. N.H.M. Renders, beiden arts-microbioloog. Aan de beroepsgroepen wordt gevraagd om de richtlijn over te nemen.

