

# **Q-koorts, een complexe diagnostiek!**

**(the JBZ experience!)**





**'Q-koorts een  
epidemie? Onzin'**





## 'Q-koorts een epidemie? Onzin'

Na de geiten zijn de schapen aan de beurt als het gaat om maatregelen tegen Q-koorts. Dat stelt prof. dr. Frans van Knapen. Ruimen ziet hij niet gebeuren, enten wel. Dat reduceert het probleem. "En laten we ons er verder niet drukker over maken dan vroeger."

Q-koorts is geen nieuwe ziekte in Nederland. Toch is er nu veel onrust over. Het aantal besmettingen nam de afgelopen jaren explosief toe. Er zou sprake zijn van een epidemie. "Onzin", zegt prof. dr. Frans van Knapen danover. Hij houdt zich bezig met het inschakelen van de rijksoverheid, ofwel ziekten die van dier op mens overdraagbaar zijn. Hij stelt dat de rijksoverheid maatregelen op te nemen wel gro-

ter zijn geworden rondom de clusters met grote besmette geitenbedrijven, maar daartussen niet.

Dus schapehouders hoeven zich geen zorgen te maken?

"Jawel. Die zijn straks aan de beurt. Kijk, de politiek komt er binnenkort achter dat het ruimen van geiten niet heeft geholpen. Ze zullen zeggen: 'bè, het



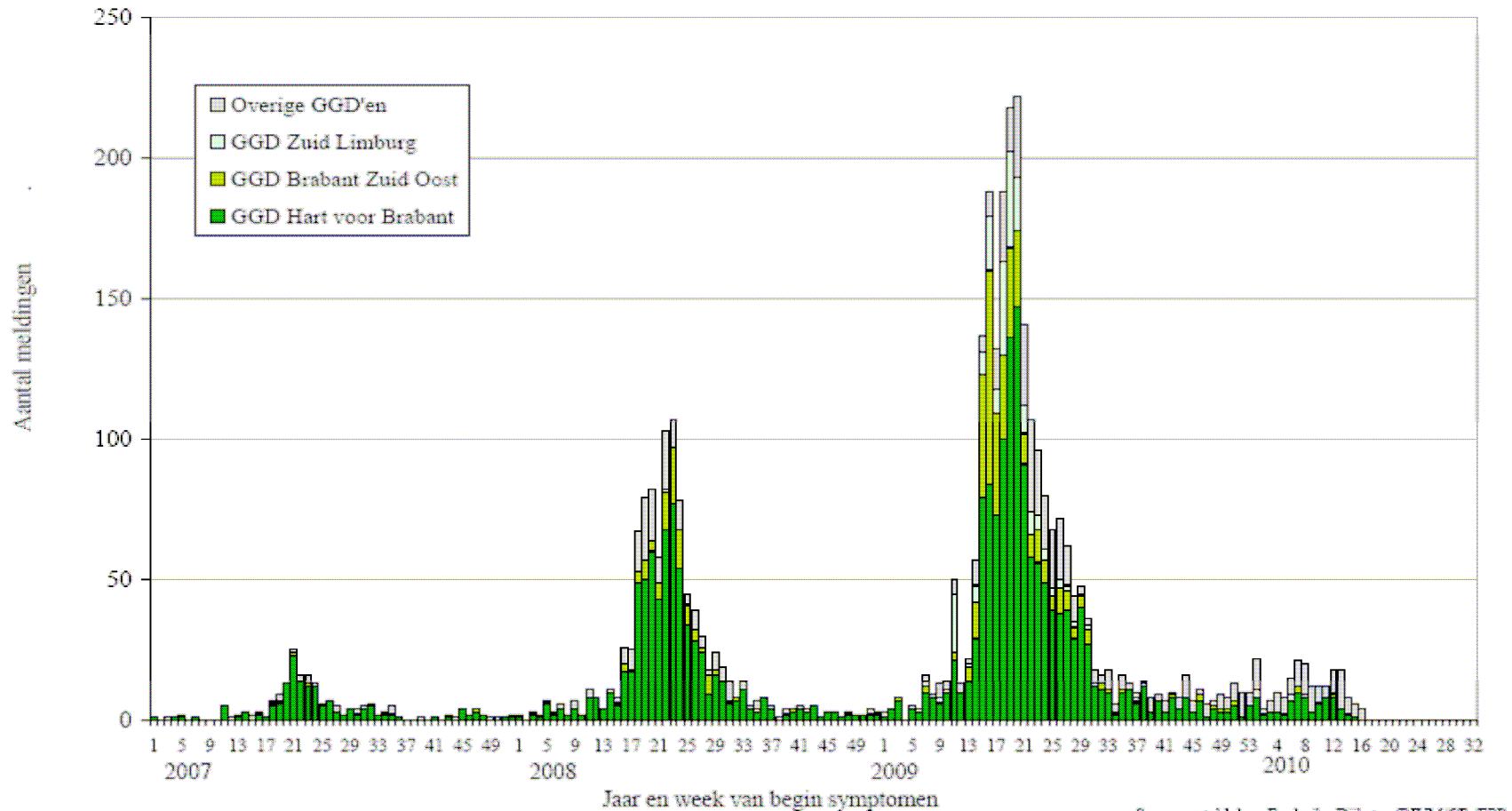
**“De microbiologen zagen zieke mensen. In hun ogen waren dat er veel meer dan ‘normaal’ en zij spraken van een epidemie. (...) We hebben de epidemie grotendeels zelf gecreëerd door mensen te gaan testen.”**



Aantal gemelde Q-koorts-patienten met bekende 1e ziektedag naar week van begin symptomen.

Periode: 01-01-2007 tot 11-05-2010.

2007: N=194, 2008: N=982, 2009: N=2.307, 2010: N=197



# *Coxiella burnetii*

## Small cell variant (SCV) fase II

infectieus spore-achtig stadium

metabool inactief

treedt cel binnen via complement  
receptor 3

bij acute/recente infectie staan fase II  
antistoffen op voorgrond

## Large cell variant (LCV) fase I

actief intracellulair stadium

kan niet extracellulair overleven

antistofrespons in later stadium

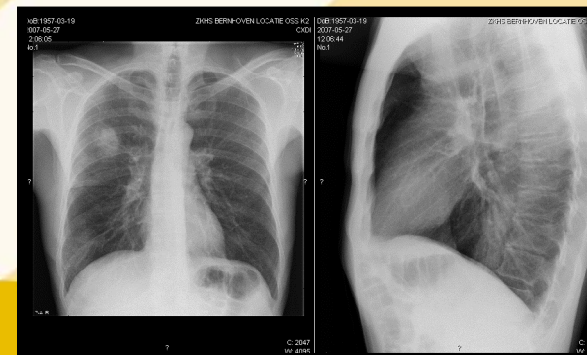
bij chronische infectie staan fase I  
antistoffen op voorgrond





# ziektebeelden

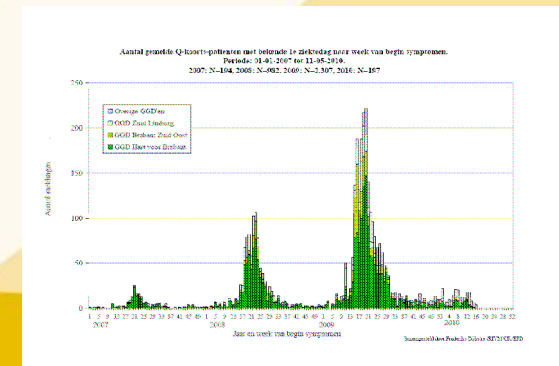
- **acute Q-koorts**
  - 2 tot 6 weken na infectie
- **Q-koorts gerelateerd vermoeidheidssyndroom**
  - aansluitend aan acute Q-koorts
- **chronische Q-koorts**
  - vanaf een half jaar tot jaren na acute Q-koorts





# ziektebeelden

*bij 60% van de  
geïnfecteerden  
verloopt de infectie  
asymptotisch!*



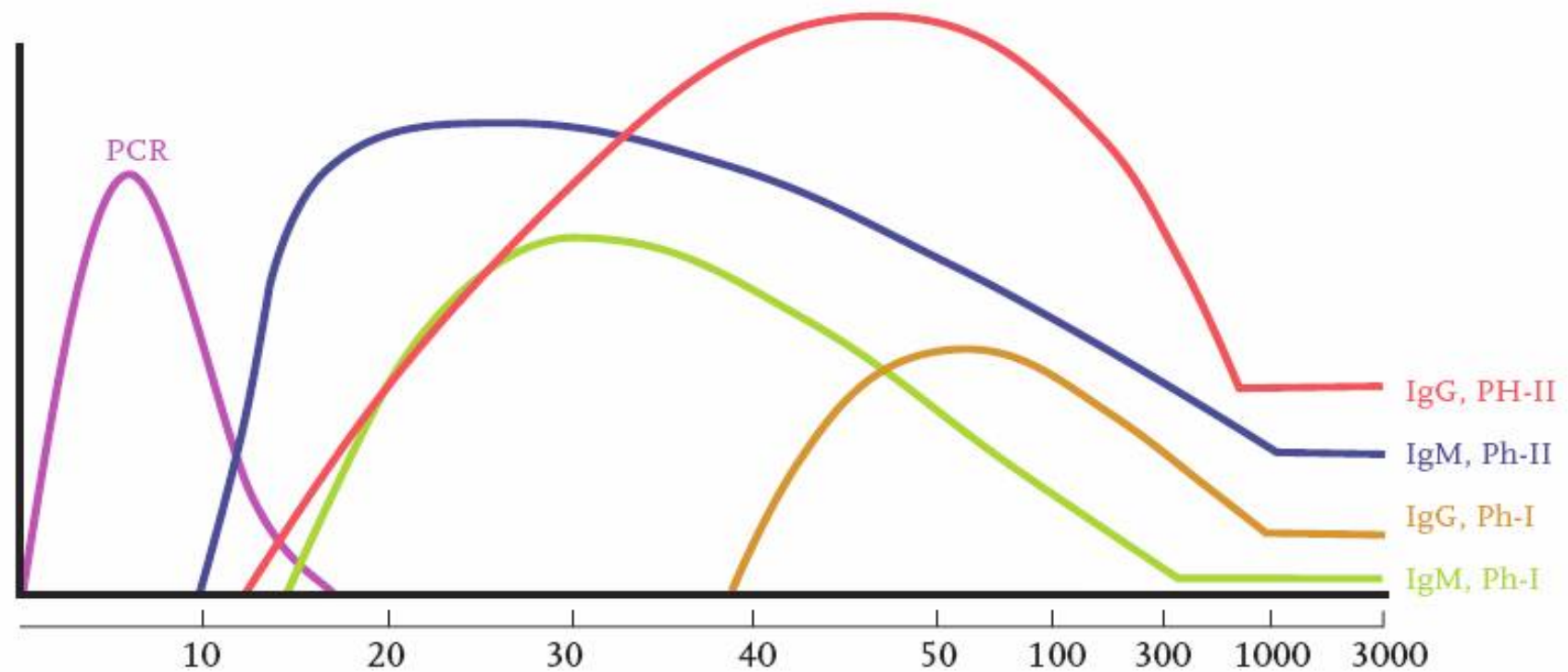
# acute Q-koorts

- self-limiting griepachtig ziektebeeld
- hoofdpijn
- pneumonie (30-50%)
  - niet-productieve hoest
- hepatitis
- huid rash (10%)
- sterfte 1-2% opgenomen patiënten





# Serology of Acute Q-Fever



Marmion, B.P. (1999) Q Fever. Your questions answered Medimedia Communications St. Leonards NSW Australia

# diagnostiek en follow-up acute Q-koorts

**tot en met 2009**



**vanaf 2010**



**tot en met 2009**

# diagnostiek en follow-up acute Q-koorts

1e ziektedag	$\leq 14$ dagen		$> 14$ dagen		maand tot maanden			jaar tot jaren	
PCR serum	pos	pos	pos/neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
fase II IgM	neg	pos	pos	pos	pos	pos	neg	neg	neg
fase II IgG	neg	neg	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos/neg
fase I IgM	neg	neg	neg	pos	pos	neg	neg	neg	neg
fase I IgG	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	neg

**definitie acute Q-koorts:**

- 1) PCR serum positief of**
- 2) tenminste fase II IgM en fase II IgG positief**

# diagnostiek acute Q-koorts

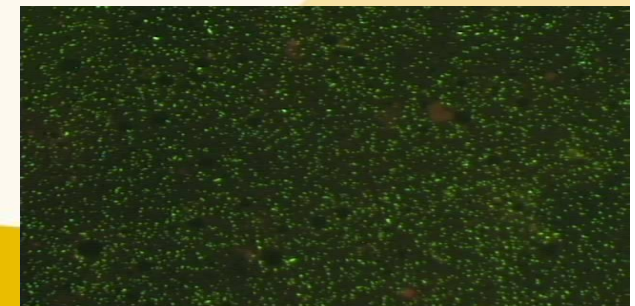
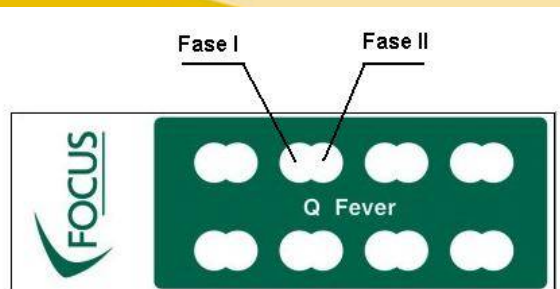
- **PCR op serum (Nieuwegein)**
  - tot circa dag 14 na eerste ziektedag
- **serologie**
  - vanaf circa dag 14 na eerste ziektedag
    - immunofluorescentie assay (IFA)
    - enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
    - complementbindingsreactie (CBR)





# immunofluorescentie assay

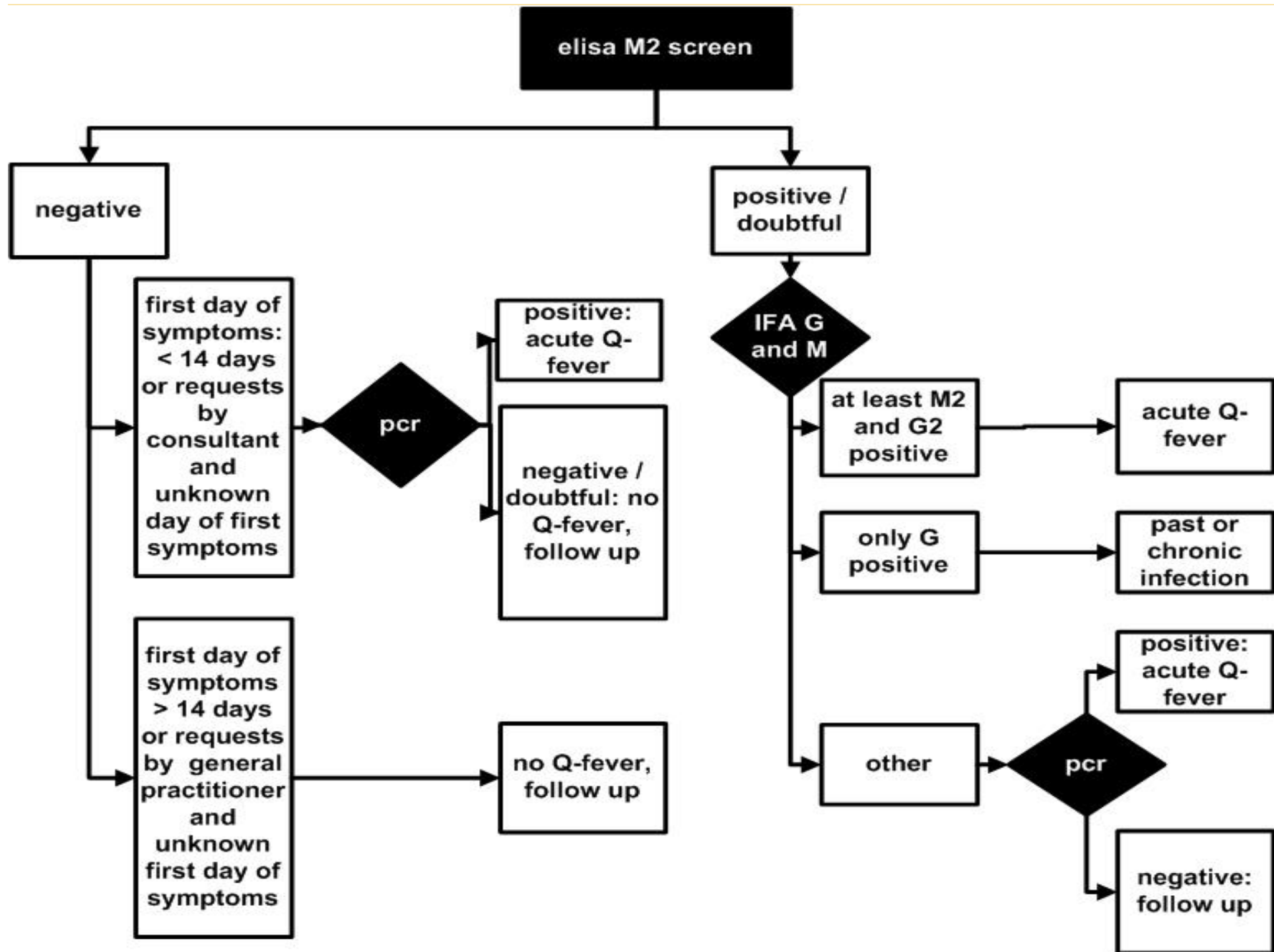
- semi-kwalitatieve IFA voor IgM en IgG antistoffen tegen fase I en fase II antigenen van *Coxiella burnetii* (Focus Diagnostics)
- gouden standaard
- $< 1: 32$  negatief,  $\geq 1: 32$  positief
- handmatig, arbeidsintensief, duur, subjectief



# ELISA (MII-screen)

- kwalitatieve ELISA voor IgM antistoffen tegen fase II antigeen van *C. burnetii* (Virion\Serion)
- sensitiviteit 90.2%, specificiteit 98,1%
- DSX automated ELISA processing system: per run 91 samples en 5 controles







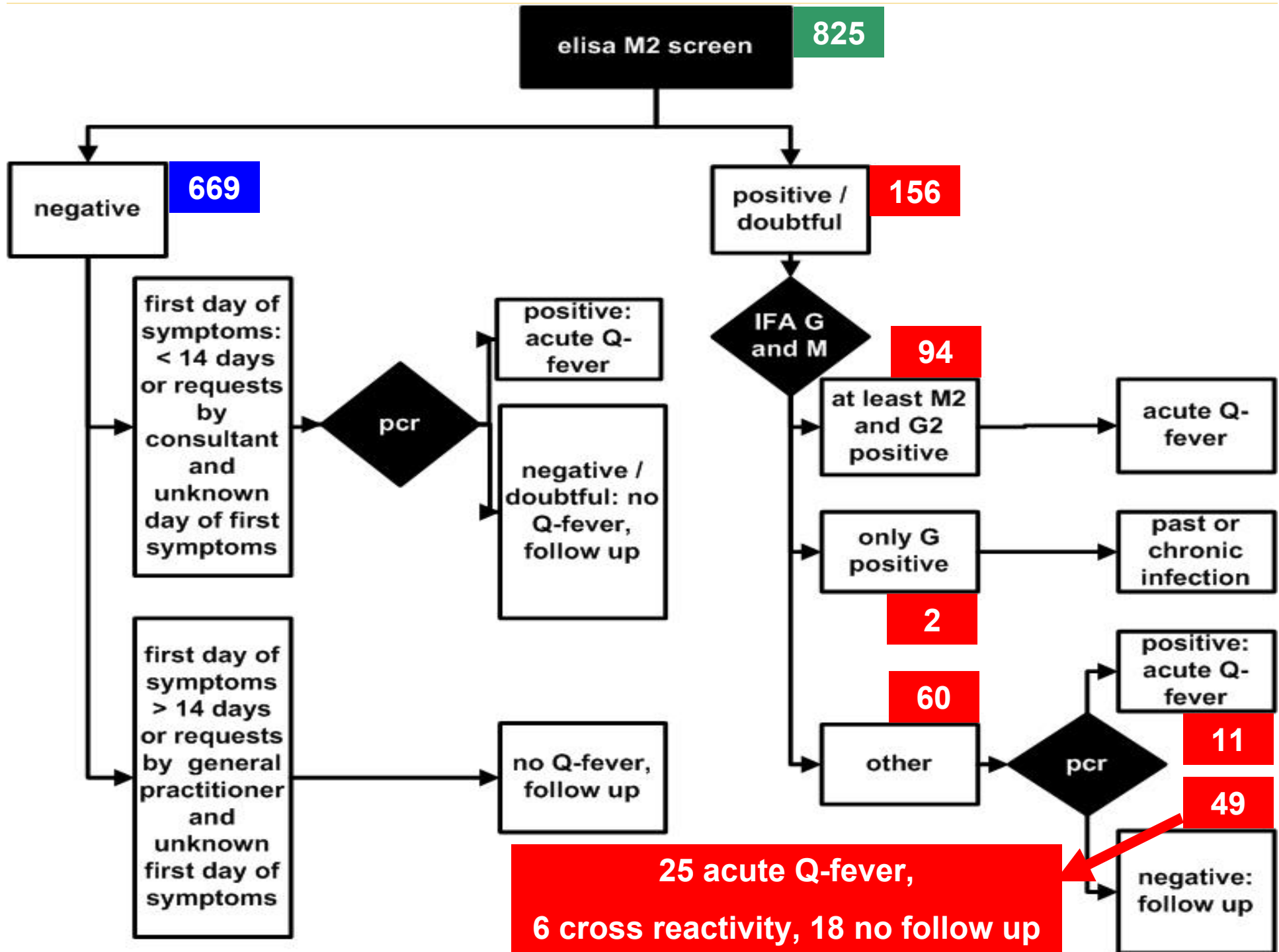
# retrospectieve analyse algoritme

- inclusie criteria
  - alle nieuwe patiënten verwezen voor acute Q-koorts diagnostiek van 15 mei tot en met 31 mei 2009
  - datum eerste ziektedag  $\leq$  3 maanden of datum eerste ziektedag niet vermeld

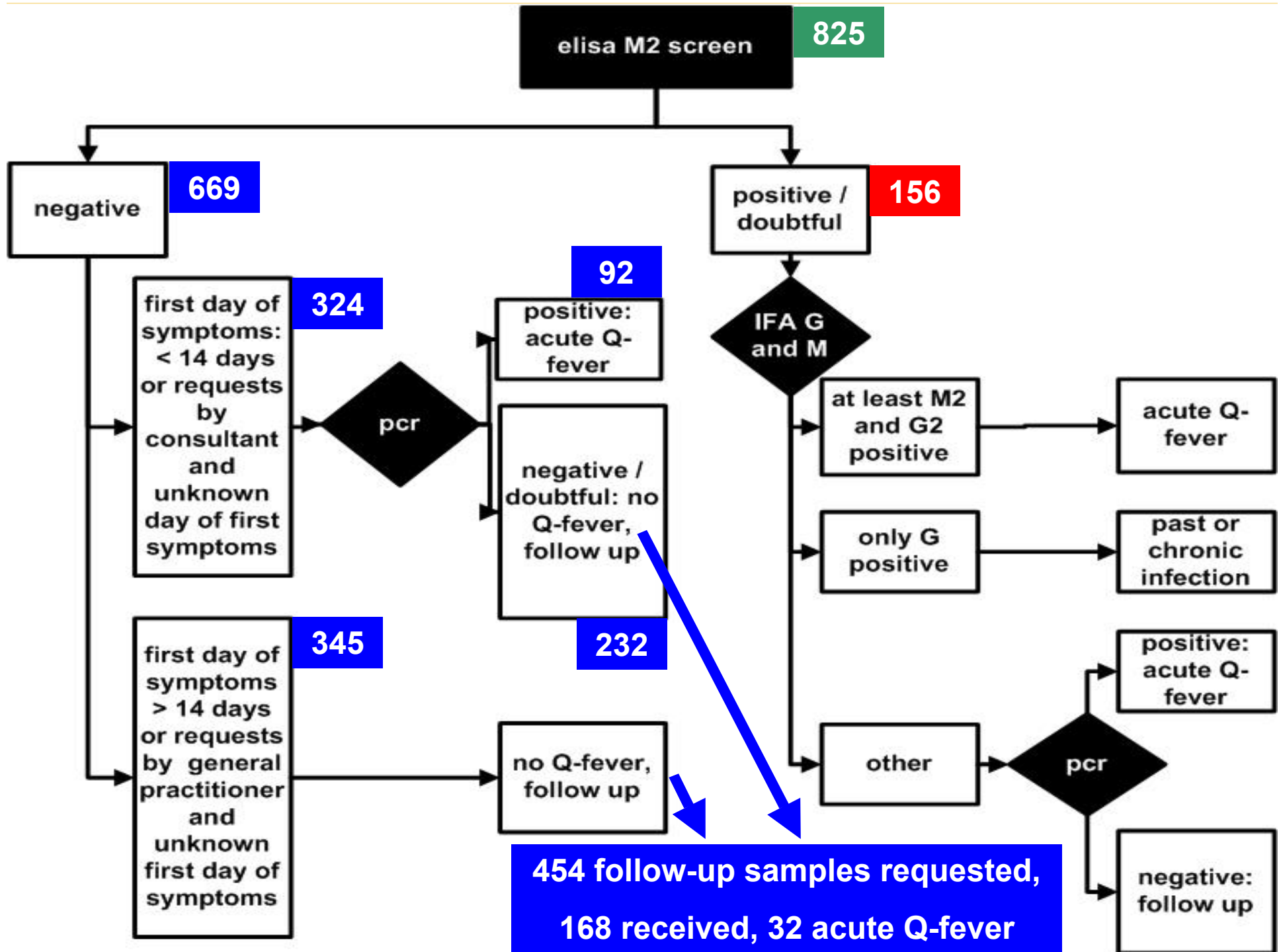
**n = 825**

# uitkomsten algoritme

- acute Q-koorts
- doorgemaakte Q-koorts of chronische Q-koorts
- geen Q-koorts
- cross-reactiviteit van de MII-screen
- inconclusief







**454 follow-up samples requested,  
168 received, 32 acute Q-fever**

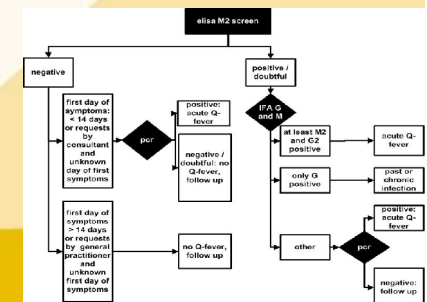
<b>N = 825</b>	<b>result first sample</b>	<b>result follow up sample</b>	<b>total (%)</b>
<b>acute Q-fever</b>	197	59	256 ( 31 % )
<b>Q-fever past</b>	2	1	3 ( 0.4% )
<b>no Q-fever</b>	97	157	254 ( 30.8% )
<b>cross- reactivity</b>	0	6	6 ( 0.7% )
<b>inconclusive</b>	304	2	306 ( 37.1% )

# voordelen algoritme

- $\geq 80\%$  van de ingestuurde samples MII-screen negatief  $\rightarrow$  minder IFAs  $\rightarrow$  ontlasting laboratorium
- introductie van PCR in algoritme  $\rightarrow$  diagnose acute Q-koorts in 92 MII-screen negatieve samples

# nadelen algoritme

- van 306/825 patiënten werd geen follow-up sample ontvangen  $\rightarrow$  uitkomst algoritme: inconclusief
- van 397/825 patiënten werd geen datum eerste ziektedag vermeld  $\rightarrow$  onderdiagnostiek en overdiagnostiek





vanaf 2010

# diagnostiek en follow-up acute Q-koorts

1e ziektedag	≤ 14 dagen		> 14 dagen		maand tot maanden			jaar tot jaren	
PCR serum	pos	pos	pos/neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
fase II IgM	neg	pos	pos	pos	pos	pos	neg	pos/neg	neg
fase II IgG	neg	neg	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos/neg
fase I IgM	neg	neg	neg	pos	pos	neg	neg	neg	neg
fase I IgG	neg	neg	neg	neg	pos/neg	pos/neg	pos/neg	neg	neg

vanaf 2010

# diagnostiek en follow-up acute Q-koorts

1e ziektedag	≤ 14 dagen		> 14 dagen		maand tot maanden			jaar tot jaren	
PCR serum	pos	pos	pos/neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
fase II IgM	neg	pos	pos	pos	pos	pos	neg	pos/neg	neg
fase II IgG	neg	neg	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos/neg
fase I IgM	neg	neg	neg	pos	pos	neg	neg	neg	neg
fase I IgG	neg	neg	neg	neg	pos/neg	pos/neg	pos/neg	neg	neg

definitie acute Q-koorts:

- 1) PCR serum positief of
- 2) tenminste fase II IgM en fase II IgG positief

vanaf 2010

# diagnostiek en follow-up acute Q-koorts

1e ziektedag	≤ 14 dagen		> 14 dagen		maand tot maanden			jaar tot jaren	
PCR serum	pos	pos	pos/neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
fase II IgM	neg	pos	pos	pos	pos	pos	neg	pos/neg	neg
fase II IgG	neg	neg	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos/neg
fase I IgM	neg	neg	neg	pos	pos	neg	neg	neg	neg
fase I IgG	neg	neg	neg	neg	pos/neg	pos/neg	pos/neg	neg	neg

definitie acute Q-koorts:

1) PCR serum positief of

~~2) tenminste fase II IgM en fase II IgG positief~~

vanaf 2010

# diagnostiek en follow-up acute Q-koorts

1e ziektedag	≤ 14 dagen		> 14 dagen		maand tot maanden			jaar tot jaren	
PCR serum	pos	pos	pos/neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg
fase II IgM	neg	pos	pos	pos	pos	pos	neg	pos/neg	neg
fase II IgG	neg	neg	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos/neg
fase I IgM	neg	neg	neg	pos	pos	neg	neg	neg	neg
fase I IgG	neg	neg	neg	neg	pos/neg	pos/neg	pos/neg	neg	neg

extra variabelen in definitie acute Q-koorts:

- 1) klinisch beeld
- 2) titratie fase II IgM en fase II IgG antistoffen



# klinisch beeld

Pat. nr.: 1.215.801, dhr. X. v. X., geb. 29-03-1947.

Was op 2 sept in Polen, toen plots ziek geworden.

Datum: 11 september 2009, presentatie SEH GZG.

Hoge koorts, niet evident verkouden.

Dyspnoe en pijn thorax re.

X-thorax: pneumonie bilateraal.

# klinisch beeld

Pat. nr.: 1.215.801, dhr. X. v. X., geb. 29-03-1947.

Was op 2 sept in Polen, toen plots ziek geworden.

Datum: 11 september 2009, presentatie SEH GZG.

Hoge koorts, niet evident verkouden.

Dyspnoe en pijn thorax re.

X-thorax: pneumonie bilateraal.

afnamedatum	11-9-2009
Cox fase II IgM	pos
Cox fase II IgG	pos
Cox fase I IgM	neg
Cox fase I IgG	neg
Mycoplasma Ig	neg
Legionella IgM	neg
Legionella IgG	neg
C. psittaci Ig	neg

# klinisch beeld

Pat. nr.: 1.215.801, dhr. X. v. X., geb. 29-03-1947.

Was op 2 sept in Polen, toen plots ziek geworden.

Datum: 11 september 2009, presentatie SEH GZG.

Hoge koorts, niet evident verkouden.

Dyspnoe en pijn thorax re.

X-thorax: pneumonie bilateraal.

afnamedatum	11-9-2009	16-10-2009
Cox fase II IgM	pos	neg
Cox fase II IgG	pos	pos
Cox fase I IgM	neg	neg
Cox fase I IgG	neg	neg
Mycoplasma Ig	neg	neg
Legionella IgM	neg	pos
Legionella IgG	neg	pos
C. psittaci Ig	neg	neg

# klinisch beeld

Pat. nr.: 1.215.801, dhr. X. v. X., geb. 29-03-1947.

Was op 2 sept in Polen, toen plots ziek geworden.

Datum: 11 september 2009, presentatie SEH GZG.

Hoge koorts, niet evident verkouden.

Dyspnoe en pijn thorax re.

X-thorax: pneumonie bilateraal.

afnamedatum	11-9-2009	16-10-2009
Cox fase II IgM	1:256	neg
Cox fase II IgG	1:512	1:512
Cox fase I IgM	neg	neg
Cox fase I IgG	neg	neg
Mycoplasma Ig	neg	neg
Legionella IgM	neg	pos
Legionella IgG	neg	pos
C. psittaci Ig	neg	neg



**vanaf 2010**

# diagnostiek en follow-up acute Q-koorts

Cox fase II IgM	pos
Cox fase II IgG	pos
Cox fase I IgM	neg
Cox fase I IgG	neg

**titratie fase II IgM en fase II IgG antistoffen:**

- fase II IgM > fase II IgG: acute infectie
- fase II IgM = fase II IgG: acute of doorgemaakte infectie
- fase II IgM < fase II IgG: doorgemaakte infectie

**vanaf 2010**

# diagnostiek en follow-up acute Q-koorts

Cox fase II IgM	1:512	1:256	1:256
Cox fase II IgG	1:128	1:256	1:512
Cox fase I IgM	neg	neg	neg
Cox fase I IgG	neg	neg	neg

**titratie fase II IgM en fase II IgG antistoffen:**

- fase II IgM > fase II IgG: acute infectie
- fase II IgM = fase II IgG: acute of doorgemaakte infectie
- fase II IgM < fase II IgG: doorgemaakte infectie

vanaf 2010

# diagnostiek en follow-up acute Q-koorts

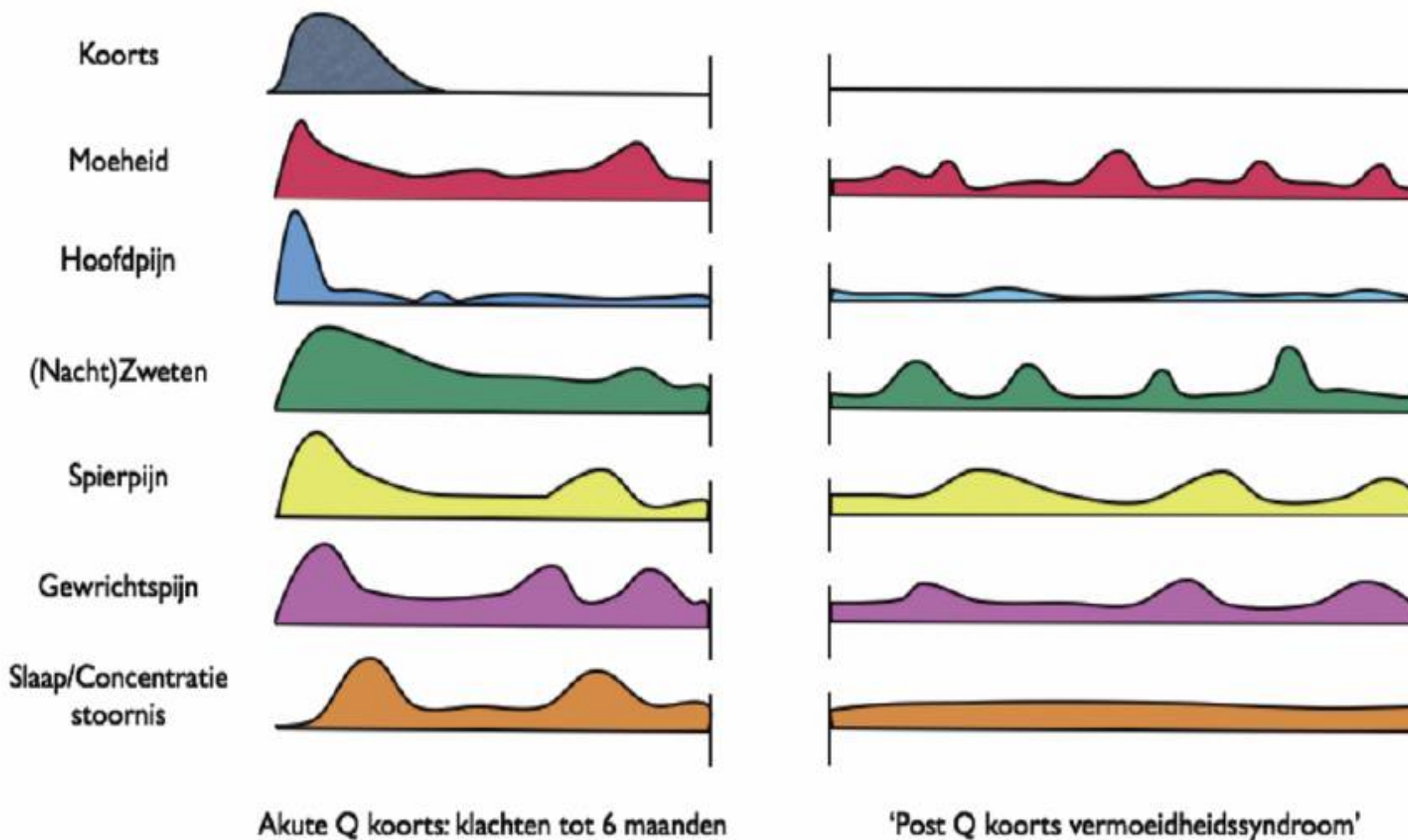
Cox fase II IgM	1:512	1:256	1:256
Cox fase II IgG	1:128	1:256	1:512
Cox fase I IgM	neg	neg	neg
Cox fase I IgG	neg	neg	neg

**titratie fase II IgM en fase II IgG antistoffen:**

- fase II IgM > fase II IgG: acute infectie
- fase II IgM = fase II IgG: acute of doorgemaakte infectie
- fase II IgM < fase II IgG: doorgemaakte infectie

**foutmarge 10-20%**

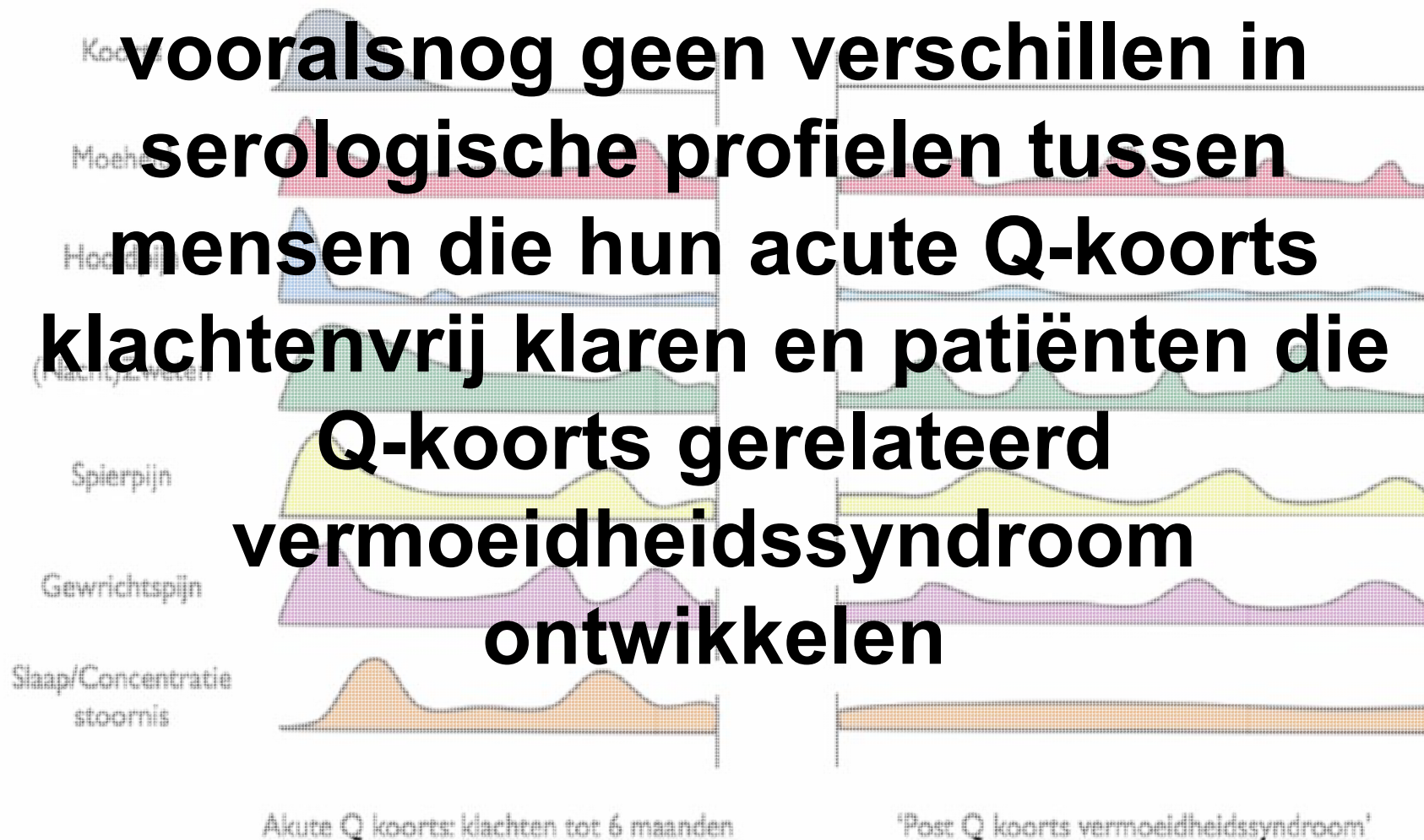
## Q-koorts gerelateerd vermoeidheidssyndroom





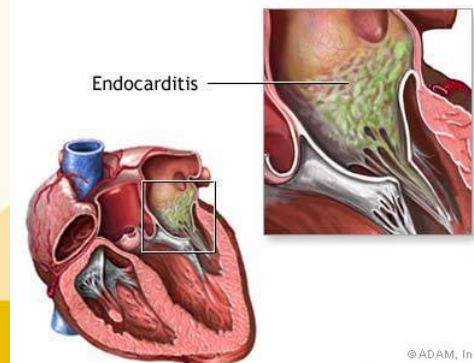
## Q-koorts gerelateerd vermoeidheidssyndroom

**vooral nog geen verschillen in serologische profielen tussen mensen die hun acute Q-koorts klachtenvrij klaren en patiënten die Q-koorts gerelateerd vermoeidheidssyndroom ontwikkelen**



# chronische Q-koorts

- persisteren van actieve *Coxiella burnetii* infectie na acute Q-koorts
- bij 1-5% van geïnfecteerden
- - endocarditis
- aneurysma/vaatprothese infectie
- zwangerschap gerelateerde chronische Q-koorts
- immuungecompromitteerde patiënten



# chronische Q-koorts

- **epidemie 2007, 2008, 2009**

alle patiënten met acute Q-koorts controleren op ontstaan van chronische Q-koorts dmv follow-up fase I en fase II IgG titers na 3, 6, 12 mnd

- **epidemie 2010**

- patiënten met acute Q-koorts zonder risicofactoren controleren na 9 mnd

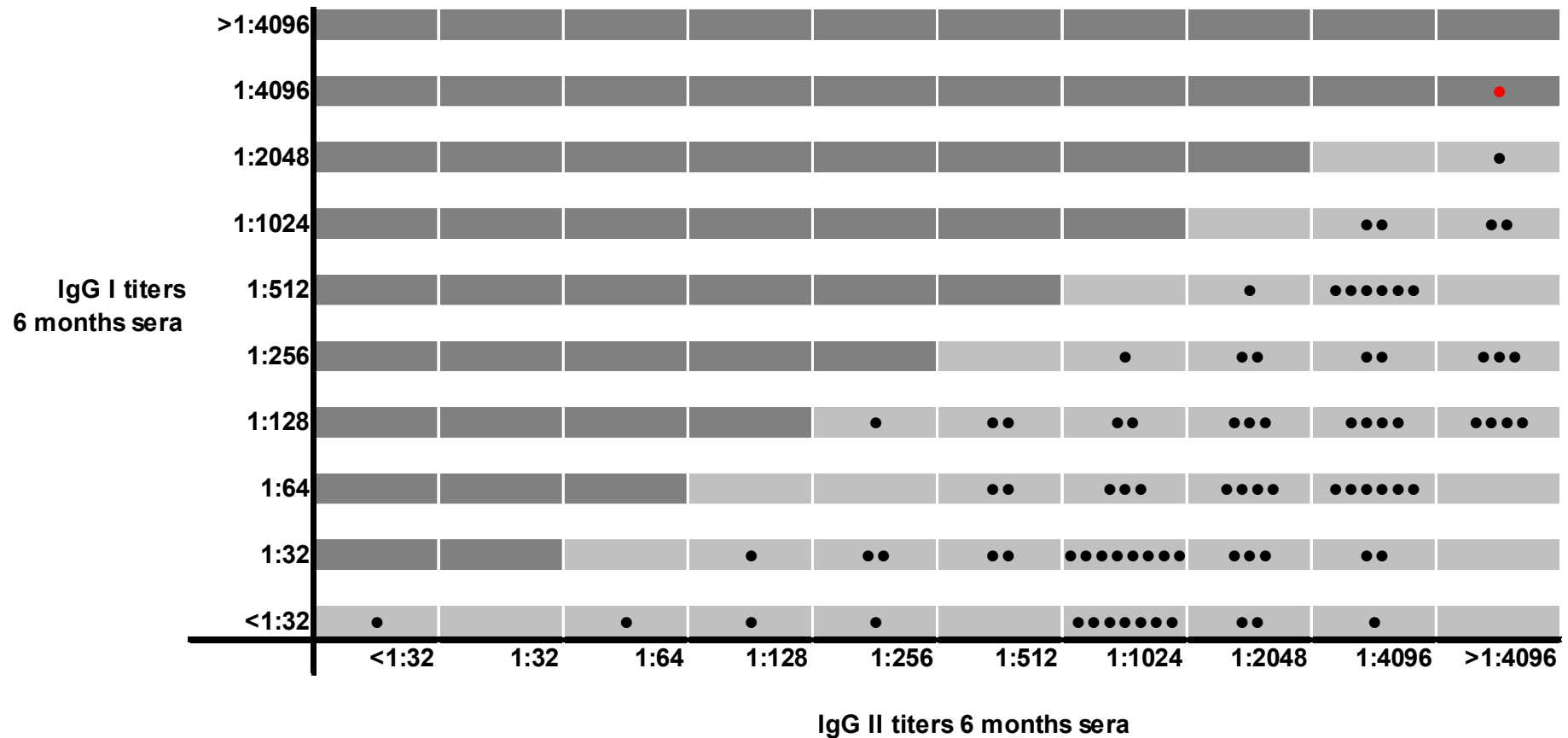
- patiënten met acute Q-koorts en bekende risicofactor (hartklepafwijking, aneurysma, vaatprothese, immuungecompromitteerde patiënt) controleren na 3, 6, 12 mnd

# chronische Q-koorts

- **serologische aanwijzing chronische Q-koorts**
  - fase I IgG  $\geq$  4096 (vanaf 2010  $\geq$  2048)
  - fase I IgG  $\geq$  fase II IgG
- **bevestiging chronische Q-koorts dmv PCR**
  - serum of EDTA plasma
  - weefsel (hartklep, aortawand)



EARLY DIAGNOSED GROUP (NEGATIVE PHASE II IgM ELISA/POSITIVE PCR)



One patient with an aorta-femoral bypass developed an antibody profile at 6 months consistent with chronic Q fever (phase II IgG titer  $\geq$  1:4096 in combination with phase I IgG titer 1:4096). Chronic infection was confirmed by positive serum PCR (Ct value 33,6)

# **Q-koorts, een complexe diagnostiek!**

**(the outside of the JBZ experience!)**

**Maurin M, Raoult D. Q fever.**

***Clin Microbiol Rev.* 1999 Oct;12(4):518-553.**



In the past, the complement fixation test was extensively used. Heat-inactivated sera were tested against either phase I or phase II *C. burnetii* antigens (147). A complement fixation anti-phase II antibody titer of  $\geq 40$  indicated a diagnosis of acute Q fever (126), whereas an anti-phase I antibody titer of  $>200$  indicated a diagnosis of chronic Q fever (273). The complement fixation test is specific but has a lower rate of sensitivity and is more time-consuming than IFA or ELISA (270). Moreover, seroconversion is detected by complement fixation at a later date: 2 to 3 weeks for the complement fixation test, compared to 10 to 15 days for IFA and ELISA (126, 270). In addition, false-negative results have been described with the complement fixation test in chronically infected patients with high antibody titers due to a prozone phenomenon, as well as false-positive results due to cross-reactions with hen egg antigens.

The IFA remains the reference technique for Q fever

Aantal gemelde Q-koorts-patienten met bekende 1e ziektedag naar week van begin symptomen.

Periode: 01-01-2007 tot 11-05-2010.

2007: N=194, 2008: N=982, 2009: N=2.307, 2010: N=197

