

## Bijlage Q-koorts adviesbrief VWS Tussenrapportage nationale onderzoeksagenda Q-koorts, juli 2009

De onderzoeksagenda is primair gericht op de **humane en veterinaire volksgezondheid**. Globaal kent deze de volgende pijlers:

- I. Bepalen omvang van het probleem (prevalentie, incidentie, ziektelast)
- II. Identificatie van risicofactoren, bronnen en transmissie routes
- III. Evaluatie van interventies
- IV. Verbeteren preparedness en response

Als randvoorwaarde voor bovenstaande vier hoofddoelen:

- V. Ontwikkeling en validatie van detectie- en typeringsmethoden

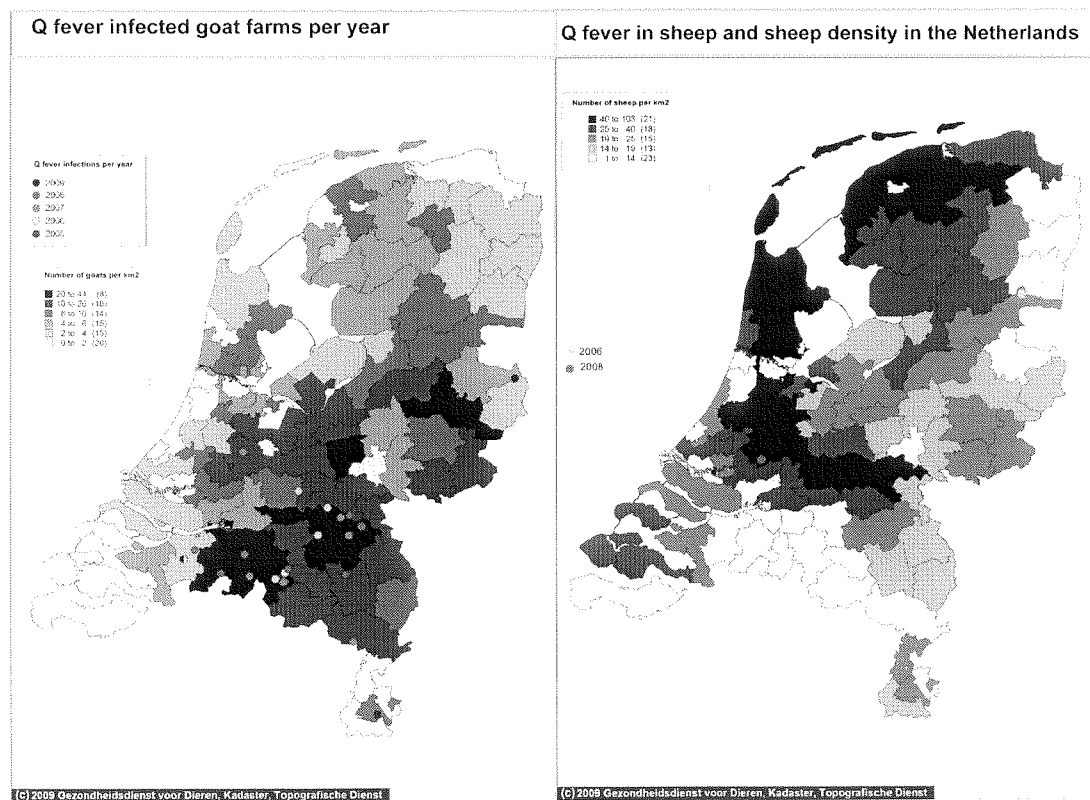
Hieronder wordt de stand van zaken van de (mede) door de ministeries van VWS en LNV gefinancierde onderzoeken weergegeven.

### Humane en veterinaire volksgezondheid

#### I. Bepalen omvang VGZ probleem (prevalentie, ziektelast)

##### • **Vóórkomen *C. burnetii* in dieren**

I.A. Op basis van vrijwillige en sinds juni 2008 wettelijk verplichte meldingen zijn er sinds 2005 26 melkgeitenbedrijven en 2 melkschapebedrijven gemeld met een abortusstorm door Q-koorts. Deze bevinden zich hoofdzakelijk in het bekende gebied (figuur 1). Al deze bedrijven zijn of worden in 2009 gevaccineerd.



Figuur 1. Q-koorts positieve melkgeitenbedrijven (links) en melkschapebedrijven (rechts), 2005-juni 2009. Bron: GD, Deventer (Piet Vellema)

I.B. Daarnaast is in 2008 een zogenaamde Quick Scan uitgevoerd door de GD, gebruikmakend van een routine serummonsterstroom van schapen en in mindere mate geiten (voor *Brucella melitensis*).

Tabel 1. Quick scan seroprevalentie geiten en schapen, 2008, GD.

	Geiten	Schapen
Aantal geteste monsters	3.138 (442 bedrijven)	12.084 (1208 bedrijven)
Positief serologie (95% BI)	7.8% (6.9-8.7)	2.4% (2.1-2.7)
Bedrijven met $\geq 1$ positief dier (95% BI)	17.9% (14.4-21.5)	14.5% (12.5-16.5)

Hieruit blijkt het gemiddelde percentage positieve geiten met ca 8% hoger te liggen dan het percentage positieve schapen (ca 2%). Seropositieve geiten en vooral schapen werden door heel Nederland geobserveerd. De GD is bezig met de eindanalyses en rapportage, waarbij o.a. ook nader gekeken wordt naar eventuele verschillen in het percentage positieve dieren binnen Nederland. Deze rapportage wordt in de zomer verwacht.

I.C. Tevens werd in 2008 bij 450 melkschapen en melkgeitenbedrijven tankmelk onderzocht op *C. burnetii* (m.b.v. PCR). Een interim analyse op basis van gegevens van 306 bedrijven laat zien dat hiervan een kwart positief is voor de Q-koorts bacterie, waarbij de meeste positieve tankmelkmonsters werden gevonden in het zuiden van Nederland. Bovendien wordt daar uit gesuggereerd dat een positieve tankmelkuitslag een voorspellende waarde heeft voor Q-koorts problemen bij mensen en dieren in de omgeving in het daaropvolgende lammerseizoen. Een tankmelksurveillance zou daarmee dus effectief ingezet kunnen worden als een early warning systeem voor Q-koorts en leiden tot gerichte maatregelen. Een definitieve rapportage over het tankmelkonderzoek verschijnt in de zomer.

I.D. In mei is het Q-VIVE onderzoek van start gegaan, waar het voorkomen en de risicofactoren voor Q-koorts bij geiten, schapen en melkvee, als ook bij de veehouders zelf en de directe omgeving van het bedrijf worden onderzocht. Door de vaccinatiecampagne is vervroegd gestart met het bemonsteren van geitenbedrijven in het vaccinatiegebied. In dit gebied hebben tot dusverre 75 bedrijven zich aangemeld voor het onderzoek. Voor de uitvoering van de humane component is vooraf toestemming nodig van de medisch ethische toetsingscommissie, welke momenteel wordt aangevraagd bij de UMCU. Het gehele onderzoek heeft een doorlooptijd van vier jaar. Rapportages vinden gefaseerd plaats. De eerste rapportage is voorzien eind 2010/begin 2011.

I.E In 2009 is binnen het monitoringsprogramma kinderboerderijen van de VWA i.s.m. het CIB ook onderzoek naar *C. burnetii* opgenomen. De analyses van de monsters zijn gepland in 2009, rapportage van de resultaten volgt begin 2010.

I.F. In 2009 is bij het CVI onderzoek naar *C. burnetii* in geiten van start gegaan, waarbij infectieproeven plaatsvinden om te bepalen op welke manier geiten geïnfecteerd raken (via de enterale of respiratoire route), en hoe de immuniteit zich ontwikkelt. Rapportage over de transmissieroute is gepland voor maart 2010 en over de immuniteit wordt de rapportage verwacht medio 2011.

• **Vóórkomen *C. burnetii* bij de mens**

Hierbij wordt onderzoek verricht in de zogenaamde algemene bevolking en in hoog-risico groepen op basis van blootstelling dan wel ziektebeloop.

I.G. Sera afgenomen bij een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking in kader van de evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma (Pienter-II) zijn onderzocht op antistoffen voor *C. burnetii*. Sera werden afgenomen in 2006 tot en met juli 2007, grotendeels voor de epidemie zich in 2007 in Noord-Brabant openbaarde. Voorlopige resultaten laten een lage seroprevalentie zien in de algemene bevolking (2,7%). Dit bevestigt dat er vóór 2007 geen sprake was van grootschalige transmissie in de bevolking en dat het om een nieuw probleem gaat.

I.H. De internationale conferentie in juli 2008 had als aanbeveling nader onderzoek te verrichten naar het risico van Q-koorts tijdens de zwangerschap. In september 2008 is dit onderzoek van start gegaan. Voorlopige resultaten zijn bekend van 759 sera, waarbij 16 oude en 24 recente infecties werden gediagnosticeerd. De komende twee maanden worden de resterende sera getest. De relatie met zwangerschapsuitkomst (vroeggeboorte, laag geboortegewicht en perinatale sterfte) zal pas in het najaar kunnen worden onderzocht zodra de gegevens van de Perinatale Registratie Nederland beschikbaar komen voor koppeling aan de bloeduitslagen. De rapportage van het onderzoek staat gepland voor december 2009.

I.I. Het relatieve belang van *C. burnetii* als veroorzaker van pneumonieën wordt bestudeerd in twee ziekenhuizen (Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch en St Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein) in Nederland in de zogenaamde CAP studie. Rapportage van de resultaten is gepland voor december 2010.

I.J. De GGD Hart voor Brabant, het Jeroen Bosch ziekenhuis en het CIB werken samen in het Q-QUEST onderzoek. Eén van de onderdelen van dit project bestaat uit het bepalen van de ziektelast (uitgedrukt in disability adjusted life years, DALY) en kosten vanuit maatschappelijk perspectief ten gevolge van acute Q-koorts tijdens de epidemieën in 2007/2008 in verzorgingsgebied GGD Hart voor Brabant. Dit onderzoek vindt plaats in samenwerking met de academische werkplaats bij de Universiteit Tilburg en DALY experts vanuit het CIB. Rapportage van resultaten vindt plaats in december 2010.

Tenslotte wordt de seroprevalentie bij veehouders en 1 a 2 gezinsleden per bedrijf bepaald in het Q-VIVE onderzoek (zie I.D).

#### **Aanvullend onderzoek omvang probleem bij mens en dier**

Deze onderzoeksplannen zijn gericht op het nader in kaart brengen van de omvang van het probleem heeft tevens een relatie naar onderzoekspijler II identificatie bronnen.

- Vanuit de vragenlijstgegevens van patiënten uit 2008 en 2009 wordt regelmatig contact met paarden gemeld. Ook uit het brononderzoek in Herpen in 2007 werd in de univariate analyses een verhoogd risico gevonden voor inwoners die paard rijden. Alhoewel hier ook andere verklaringen voor te geven zijn (meer blootstelling in agrarische buitenlucht, meer blootstelling aan opstuiwend stof tijdens rijden of verzorging van paarden), maar in de literatuur beschreven wordt dat *Coxiella* ook bij paarden kan voorkomen, lijkt het wenselijk om de prevalentie van *C. burnetii* in paarden te bepalen. Een dergelijke vraag zou bij het CVI voor 2010 kunnen worden neergelegd.
- Tevens bleek uit het onderzoek in Herpen dat voor inwoners die verder van het verdachte brongebied afwoonden, het 'hebben gezien van knaagdieren' een risicofactor was voor Q-koorts. Nader onderzoek naar de rol van knaagdieren zou dan ook zinvol zijn. Dit kan mogelijk door het CIB worden opgepakt.
- In het najaar is de GD voornemens om in een gezamenlijk onderzoek met CIB en het Jeroen Bosch Ziekenhuis een groep van circa 150 dierenartsen met regelmatige blootstelling aan geiten en schapen serologisch te onderzoeken op een doorgemaakte Q-koorts infectie. Naast de veehouders wordt deze groep als belangrijkste hoog-risicogroep in Nederland gezien. De financiering voor de organisatie, diagnostiek, analyse en rapportage valt binnen bestaande projecten.

- Naast het in kaart brengen van de ziektelast van de acute fase van de infectie zoals momenteel gedaan wordt door de GGD Hart voor Brabant, is het inmiddels ook mogelijk de ziektelast van de meer chronische fase te onderzoeken. GGD Hart voor Brabant heeft daarvoor i.s.m. het UMC St. Radboud een plan in voorbereiding waarbij na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar met een gestandaardiseerde (en gevalideerde) vragenlijst informatie wordt verzameld over zorggebruik en chronische klachten en complicaties van Q-koorts. Nagegaan zal worden of dit onderzoek gefinancierd kan worden vanuit de regio-budgetten van de GGD'en (regio Zuid), waaruit ook het ziektelast onderzoek in de acute fase is gefinancierd.

NB: Uit de literatuur (m.n. in Canada) is bekend dat geïnfecteerde honden en katten tijdens de bevalling infecties kunnen overdragen naar de mens. Echter, vanuit de vragenlijstgegevens van patiënten in 2008 zijn er geen aanwijzingen dat dit een belangrijke rol in de transmissie in Nederland speelt. Nader onderzoek naar deze gezelschapsdieren ligt dan ook niet direct voor de hand, maar kan in een later stadium worden herzien als de meer prioritaire onderzoeken afronding naderen.

## II. Identificatie van risicofactoren, bronnen en transmissieroutes

### • Onderzoek naar risicofactoren en transmissieroutes voor infecties bij de mens

II.A. Beschrijvende en ecologische risicofactor analyse. In 2009 wordt op basis van beschrijvende en GIS (Geografisch Informatie Systeem) analyses van de uitgebreide vragenlijstinformatie van patiënten van 2008, informatie van bekend besmette bedrijven en serologisch- of tankmelk-positieve bedrijven bij GD, VWA en CIB, mesttransporten, en klimatologische informatie onderzoek gedaan naar risicofactoren en bronnen van infectie. Analyses vinden plaats op landelijk, regionaal en lokaal niveau. Op landelijk niveau zal ook de relatie met fijnstof worden bestudeerd. Tot dusverre is een beschrijving van de gemelde risicofactoren door de patiënten in 2008 in een vergevorderd stadium. De rapportage wordt rond september verwacht. Dit geldt ook voor brononderzoek bij het cluster van patiënten in Helmond in 2008 (en 2009). De verdere landelijke en regionale GIS-analyses moeten nog plaatsvinden. De rapportage hiervan staat gepland in december 2009.

II.B. Onderzoek naar lucht en mest. In 2009 is gestart met longitudinaal onderzoek bij nieuw gediagnosticeerde Q-koorts positieve bedrijven. In zowel de provincie Overijssel als in Zuid-Limburg worden gedurende minimaal 90 dagen periodiek luchtmonsters genomen op verschillende afstanden van het bedrijf en semi-kwantitatief onderzocht op aanwezigheid van *Coxiella*. Daarnaast is een luchtmeting gedaan in de regio Herpen waar in 2007 het eerste grote cluster werd waargenomen. Bij de initiële metingen bij de twee nieuw positieve bedrijven was *Coxiella* aantoonbaar in de lucht, behalve in de stal zelf, ook tot op 500 en 1000 meter van het bedrijf. Daarnaast wordt in bestaande composthoven op enkele Q-koorts positieve bedrijven longitudinaal onderzoek naar *Coxiella* verricht met PCR (en bij CVI tevens met kweek; zie III.D.) en wordt de temperatuur van de mest gemeten. Rapportage over deze resultaten, als ook over het voorbereidende werk uitgevoerd in een stageproject van GD i.s.m. CIB eind 2008 staat gepland voor december 2009. De resultaten vanuit deze metingen zullen worden toegepast in een wiskundig model voor modellering van de verspreiding via de lucht naar de omgeving. Het mest-onderzoek wordt in 2010 in samenwerking met CVI en GD vervolgd binnen het gemeenschappelijke project 'overleving van *Coxiella burnetii* in mest' (zie III.D).

II.C. Patiënt-controle onderzoek 2009. Door het ontbreken van een goed vergelijkbare controlegroep in 2008 werd een traditioneel risicofactor onderzoek belemmerd. Daarom is in 2009 via aankondigingen in regionale dagbladen een steekproef van de bevolking in het hoog-risico gebied gestimuleerd een internet vragenlijst, vergelijkbaar met de patiëntenvragenlijst, in te vullen. De antwoorden van deze 'gezonde' personen zullen worden vergeleken met die

van de in de regio gediagnosticeerde Q-koorts patiënten om risicofactoren en mogelijke bronnen te achterhalen.

Voor overig onderzoek naar risicofactoren voor de mens, zie ook II.D.

- **Onderzoek naar risicofactoren voor infecties op veehouderijen**

II.D. Binnen het Q-VIVE veehoudersbedrijven onderzoek wordt gekeken naar bedrijfsaspecten die gerelateerd zijn aan een Q-koorts positieve status van een bedrijf. Hierbij wordt gebruik gemaakt van uitgebreide bedrijfsvragenlijsten, waarbij ingegaan wordt op hygiëne, zoals mestverwerking, handelingen bij abortus en ander geboortemateriaal, type huisvesting, plaagdierbestrijding, omvang bedrijf etc. Voor onderzoek naar factoren gerelateerd aan Q-koorts bij de veehouders en hun gezinsleden worden naast de bedrijfsfactoren ook individuele gedragskenmerken en activiteiten uitgevraagd. Het gehele onderzoek heeft een doorlooptijd van vier jaar. Rapportages vinden gefaseerd plaats. De eerste rapportage is voorzien eind 2010/begin 2011.

**Aanvullend onderzoek risicofactoren, bronnen en transmissieroutes**

- Aanvullende voorstellen voor onderzoeken van belang van knaagdieren en paarden in de transmissie staan reeds verwoord onder onderzoekspijler I Omvang probleem.
- Alhoewel in de literatuur de rauwmelkse producten van geiten en schapen sterk ter discussie staan als bron voor Q-koorts, is dit ook niet met zekerheid uit te sluiten. Wel lijkt de rol in elk geval niet groot te zijn, slechts een klein deel (<2%) van de gemelde Q-koorts patiënten rapporteert dat ze rauwmelkse geiten- of schapenproducten hebben gegeten. Echter, het is niet helder waar de potentieel besmette geiten- en schapenmelk in Nederland wordt afgezet en tot welke producten het wordt verwerkt. Om hier een eerste inzicht in te krijgen wordt voorgesteld de VWA een zogenaamde Quickscan op deze melkstroom te laten uitvoeren. Behalve de genoemde vragen over afzet en producten, zou ook een steekproef van rauwmelkse producten van geiten- en schapenmelk onderzocht kunnen worden op de aanwezigheid van *C. burnetii*.
- Locaal brononderzoek gemeente Landerd. De onderzoeksmethode voor brononderzoek zoals uitgetest in Helmond zou vanuit het Clb i.sm. ondermeer de GD tevens toegepast kunnen worden op het grote cluster patiënten in de gemeente Landerd in 2009 (en eventueel ook 2008), waar momenteel de hoogste incidentie wordt gevonden. Hierbij wordt in een straal van bv. 5 km (afhankelijk van de locale situatie) rondom het humane cluster gekeken naar aanwezige geiten en schapenbedrijven met een bepaalde minimale omvang. Vervolgens wordt de incidentie berekend voor toenemende afstanden van elk van de bedrijven. Een duidelijk afnemende incidentie kan indicatief zijn voor een bedrijf als bron en aanleiding zijn voor gericht monsteronderzoek door de VWA om de bron microbiologisch te bevestigen. Verder wordt de windrichting in de analyses betrokken, omdat ook dat de aannemelijkheid van een bedrijf als bron kan vergroten of verkleinen. In deze gemeente zijn recent, los van een dergelijke analyse, al monsters genomen van een groot geitenbedrijf en een hertenbedrijf.
- Locaal onderzoek regio Zuid-Limburg. Rondom het 2<sup>e</sup> bedrijf dat in 2009 gemeld werd met een Q-koorts abortusstorm is nader onderzoek ingezet door de GGD. Hierbij is in het kader van case-finding een screening uitgevoerd op Q-koorts bij alle medewerkers (veel vrijwilligers) en vaste bezoekers van deze zorgboerderij. Daarnaast zijn meer recent vragenlijsten uitgezet bij alle bevestigde Q-koorts gevallen in het verzorgingsgebied van de GGD, met en zonder duidelijke relatie met deze boerderij gericht op mogelijke transmissieroutes en bronnen. Daarbij wordt ondermeer ook gevraagd naar mogelijke transmissie binnen het huishouden via wassen van kleding, schoonmaken van laarzen van personen die de boerderij bezochten etc. Omdat echter geen controlegroep betrokken wordt in dit onderzoek, is het niet mogelijk de eventuele gerapporteerde risicofactoren epidemiologisch duidelijk te relateren aan de Q-koorts infectie.

NB: Vanuit de megastallen discussie is een onderzoeksvoorstel neergelegd bij het ministerie van VWS voor onderzoek naar de relatie tussen intensieve veehouderij, voorkomen van fijnstof, endotoxinen, MRSA en Q-koorts en huisartsconsulten voor daar aan gerelateerde gezondheidsklachten. Dit is een samenwerking tussen UU/IRAS, het NIVEL en CIB.

### **III. Evaluatie van (potentiële) interventies**

- **Evaluatie vaccinatiecampagne najaar 2008**

III.A. Het effect van vaccinatie in het najaar 2008 wordt door de GD en het CVI nauwgezet gevolgd in 10 gevaccineerde bedrijven en 2 controle bedrijven (laatste buiten hoog-risico gebied). Deze worden longitudinaal vervolgd (van pre-vaccinatie tot eind lammer seizoen). Als uitkomstmaten wordt gekeken naar uitscheiding van *C. burnetii* bij de geiten (op basis van real-time PCR test van vaginale swabs) en de frequentie van abortus. Voorlopige resultaten suggereren een verminderde uitscheiding. De eindrapportage van het onderzoek wordt in het late najaar van 2009 verwacht.

III.B. Daarnaast is in mei 2009 met ingang van de verplichte vaccinatiecampagne onderzoek ingezet naar de bijwerkingen van de vaccinatie voor de geiten. Gekeken wordt naar lokale reacties, melkproductie e.d. De rapportage hiervan wordt verwacht in augustus/september 2009.

III.C. Tenslotte start de GD binnenkort met het periodiek verzamelen van tankmelkmonsters bij melkgeitenhouderijen om het effect van vaccinatie op uitkomst van een PCR op tankmelk te kunnen volgen. Hiermee kan naast meten van een effect van vaccinatie op uitscheiding in de melk ook een onderscheid worden gemaakt tussen bedrijven die over de hele tijdsperiode negatief testen en de andere bedrijven.

- **Evaluatie mestbeleid Q-koorts besmette bedrijven**

III.D. Sinds juni 2008 is het Q-koorts besmette bedrijven niet toegestaan de stal uit te mesten of mest uit te rijden in de 90-dagen volgend op de diagnose. Daarnaast is sinds februari 2009 het in professionele melkgeiten en melkschapenbedrijven niet toegestaan tot 30 dagen na einde van het lammerseizoen mest uit te rijden, ongeacht de Q-koorts status. Om na te gaan of het natuurlijke proces van compostering in de mest afdoende is voor een substantiële reductie van de bacteriën in de potstalmest wordt onderzoek opgestart door het CVI, CIB en de GD. Het onderzoek bestaat uit drie delen: 1. pilotstudie om een eerste indruk te krijgen van de overleving van *Coxiella burnetii* in mest waarbij gedurende drie maanden herhaaldelijk een monster uit de composterende mest wordt onderzocht (PCR, CIB; *Coxiella* kweek, CVI), 2. laboratoriumonderzoek om de decimale reductietijd vast te stellen van *Coxiella* in mest en 3. uitgebreid veldonderzoek naar de overleving van *Coxiella* in potstalmest onder de diverse praktijkomstandigheden. De rapportage van het eerste gedeelte van het project wordt verwacht in december 2009. De financiering voor het vervolg van het project is zal vanuit het CVI worden geregeld.

- **Evaluatie theoretische effectiviteit van screening van zwangeren in hoog-risico gebieden**

III.E. Momenteel wordt bij het CIB een wiskundig model ontwikkeld en gevalideerd met behulp van resultaten uit diverse al afgeronde onderzoeken om op middellange termijn, als nog ontbrekende informatie beschikbaar komt, een kwantitatieve schatting te kunnen geven

van de effectiviteit van de screening van zwangeren voor Coxiella in een epidemisch gebied. Rapportage van resultaten is niet op korte termijn voorzien.

- **Evaluatie effectiviteit van screening van bloeddonoren in hoog-risico gebieden**

III.F. In april 2009 is Sanquin gestart met onderzoek naar het voorkomen van Coxiella in bloedproducten van bloeddonoren in de provincie Noord-Brabant. Dit ter onderbouwing van mogelijk beleid om bloeddonoren uit hoog-risicogebieden in de toekomst uit te sluiten van bloeddonatie. Het is niet bekend wanneer resultaten worden verwacht.

NB: Formeel betreft dit geen onderzoek gefinancierd door de ministeries, maar gezien het volksgezondheidsbelang toch kort genoemd.

#### **Aanvullend onderzoek evaluatie van interventies**

- Uitbreiding van het mestonderzoek met uitgebreide veldstudies (zie III.D.)
- Vanuit TNO D&V wordt een onderzoeksplan voorbereid voor het toepassen van specifieke ontsmettingsmiddelen in de Nederlandse geitenhouderij. Zodra hier een onderzoeksplan wordt ontvangen zal dit worden nagestuurd.

NB: Of en hoe we het effect van de vaccinatiecampagne in 2009 op de incidentie van humane Q koorts kwantitatief nader kunnen evalueren wordt nader bekeken binnen de onderzoeksgroep. Direct het effect bepalen lijkt niet haalbaar omdat veel factoren, deels niet meetbaar, de incidentie kunnen beïnvloeden los van een effect van vaccinatie (bv toegenomen immuniteit in reeds geïnfecteerde bevolking, verandering in circulerende types, natuurlijke variatie in uitscheiding bij kleine herkauwers, weersomstandigheden etc.).

## **IV. Verbeteren preparedness en respons**

IV.A. Vroegsignalering door syndroomsurveillance. Onderzoek in het kader van het emerging infections project van het Cib programma heeft de meerwaarde onderzocht van de syndroomsurveillance benadering in de vroegsignalering van potentiële humane Q-koorts clusters. Hierbij wordt met vernieuwende statistische methoden (zogenaamde SatScan analyses) in routine zorgregistratiesystemen gezocht naar een toename van bijvoorbeeld onverklaarde huisartsconsulten of ziekenhuisopnames voor bepaalde diagnosecodes. Voor Q-koorts is gekeken naar het voorkomen van onverklaarde clusters van onderste luchtweginfecties/pneumonie, hepatitis en endocarditis ziekenhuisopnames in de periode 2005-2007. Met de methoden werden diverse clusters geïdentificeerd, waarbij de aannemelijkheid van Q-koorts als veroorzaker werd nagegaan door uitsluiting van verheffingen door andere pathogenen in dezelfde regio en tijd en door informatie over besmette bedrijven van de GD. Twee van de waarschijnlijke Q-koorts clusters werden al gesignaleerd voordat dit via reguliere bevestigde Q-koorts meldingen bekend werd. Voor toepassing in de praktijk blijkt het niet real-time beschikbaar zijn van dergelijke registraties een belangrijk struikelblok. De rapportage is in de afrondende fase en wordt deze zomer verwacht.

## **V. Ontwikkeling en validatie van detectie- en typeringsmethoden**

V.A. Ontwikkeling en validatie typeringsmethode Coxiella, toepasbaar in mens, dier en omgeving.

Een tussenrapportage van het Cib over circulatie van genotypen van Coxiella op basis van MLVA resultaten (gebaseerd op Svraka et al. 2005) van 2008 is in december verstuurd naar de VWA als opdrachtgever. Geconcludeerd werd daar dat voor een betere toepassing van MLVA een kweekstap noodzakelijk is en dat tot dusverre er vier genotypes waren gevonden in Nederland waarvan één MLVA-type breed in Nederland lijkt te circuleren. Dit jaar wordt verder gewerkt aan de vergelijking van MLVA en daarnaast aan MST als alternatieve methode (die minder last heeft van een subjectieve component in de interpretatie van de

uitkomsten). Naast de omgevings- en veterinaire monsters wordt vanaf medio augustus in samenwerking met het Jeroen Bosch Ziekenhuis de methode ook uitgewerkt voor humane monsters. Zodra kweek op het CIB mogelijk is (afrondering bouw BSL-3 lab) wordt reingekweekt materiaal als uitgangsmateriaal ingezet. Gestreefd wordt naar een methode met voldoende hoge resolutie voor identificatie van gerelateerde humane patiënten (cluster), en voor toepassing bij lokale bronopsporing (zie ook aanvullend onderzoek). In december wordt gerapporteerd over de vorderingen t.a.v. typering in 2009. Het project wordt in 2010 gecontinueerd.

V.B. Veterinaire typering. Bij het CVI wordt de MLVA methode (Arricau-Bouverie et al 2006) toegepast op monsters van geiten verkregen n.a.l.v. ondermeer de veterinaire meldingsplicht en vergeleken met humane monsters van het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen. Voorlopige resultaten laten zien dat tot nog toe minimaal 11 verschillende MLVA-typen onderscheiden kunnen worden waarbij één MLVA type hoog prevalent aanwezig is. MLVA-typen die voorkomen bij mensen en geiten vertonen grote overeenkomsten. Daarnaast worden genotypes van *Coxiella* bij geiten, schapen en runderen vergeleken. Over beide vragen zal eind 2009 worden gerapporteerd.

V.C. Verbetering diagnostiek. Diverse medisch microbiologische (humane) laboratoria in Nederland hebben verschillende toegepaste PCR-methoden onderling vergeleken (allemaal vergelijkbare goede performance, met wellicht één wat betere methode) en de IFA vergeleken met ELISA en CBR (voor klinische patiënten allemaal valide methoden, voor laag-positieven sensitiviteit van ELISA lager dan voor IFA). Rapportages hierover zijn voorzien in 2009.

V.D. Harmonisatie detectie- en typeringsmethoden.

Binnen het Emerging Zoönosen project wordt voor de toegepaste PCR methoden een ringonderzoek georganiseerd voor alle veterinaire (CVI, GD, CIB/LZO) en enkele humane laboratoria (CWZ/JBZ) om de performance te vergelijken. Ook zal een beperkt typeringsringonderzoek worden uitgevoerd. Hiermee wordt beoogd de diagnostiek en typering tussen de diverse domeinen (mens, dier, omgeving) te stroomlijnen. De rapportage hierover is gepland in februari 2010.

V.E. Implementatie kweekmethode voor *Coxiella burnetii*

Voor het uitvoeren van laboratorium- en dierexperimenten, harmonisatie van detectie en typeringsmethoden en het kunnen aantonen van levende en levensvatbare *Coxiella burnetii* heeft het CVI een kweekmethode op cellijnen van *Coxiella burnetii* geïmplementeerd. Daarmee zijn tot nog toe twee stammen geïsoleerd en vindt momenteel isolatie plaats van meerdere stammen. Ook een referentiestam is gekweekt zodat DNA in voldoende mate aanwezig is.

#### **Aanvullend onderzoek detectie en typering**

- Voor het nauwkeurig onderzoeken van de meest waarschijnlijke bronhypothesen 'de link tussen de humane patiënten en de *C. burnetii* uit de geitenhouderij' wordt een nauwkeurige karakterisering van een aantal geselecteerde Nederlandse monsters van patiënten, geiten en omgeving met behulp van genoomsequencing voorbereid. De gebruikte monsters komen vanuit eenzelfde geografisch gebied, met een epidemiologische relatie tussen geitenhouderijen en humane ziektegevallen. Daarnaast wordt beperkt kweekbaar materiaal uit andere gebieden meegenomen om de variatie in Nederland nader te bestuderen. Met de nieuwe en bestaande genoomsequenties worden vervolgens typeringsmethodes verder ontwikkeld en geoptimaliseerd om de Nederlandse epidemie (brononderzoek, identificatie van gerelateerde humane patiënten) te kunnen onderzoeken. Voor kweek uit milieu-monsters en sequencing is contact gezocht met een Zweedse groep met reeds jarenlange ervaring en kennis hieromtrent. Verder zal op dit gebied samenwerking met CVI worden nagestreefd. Een uitgebreid onderzoeksplan is op aanvraag beschikbaar. De totale geschatte kosten voor dit plan bedragen €300.000.



- Vanuit het Jeroen Bosch Ziekenhuis is melding gemaakt van een knelpunt in de diagnostiek van chronische Q-koorts. Deze is zeer complex, waardoor patiënten en behandelaars met vragen over het al dan niet aanwezig zijn van chronische Q koorts blijven zitten. De diagnose chronische Q-koorts heeft ook consequenties voor het al dan niet (gedeeltelijk) arbeidsongeschikt verklaren van patiënten met chronische vermoeidheidsklachten, concentratieproblemen e.d. Om dit goed te kunnen uitzoeken dienen de longitudinale seroprofielen van de circa 400 in de tijd gevolgde Q-koorts patiënten (ca 4 sera per patient beschikbaar) nader vastgelegd (uitvoeren ELISA) en geanalyseerd te worden (hoe verlopen IgG en IgM fase I en II o.b.v. IFA en ELISA in de tijd en wat is de relatie met eventuele klachten). De geschatte kosten van dit onderzoek zijn ca € 50.000 (ELISA kits en arbeidstijd laboratorium en epidemiologische analyses).

Secundair is er aandacht voor **individuele diergezondheid en klinisch onderzoek**.

Aangezien de verantwoordelijkheid en initiatieven hiervoor primair bij de klinische beroepsgroepen zelf liggen, wordt hier enkel een opsomming gegeven van initiatieven waar CIB mee bekend is dan wel in participeert:

- Follow-up onderzoek (tot >1 jaar en waarschijnlijk 2 jaar na diagnose) bij Q-koorts patiënten gediagnosticeerd in 2007 (onderzoek door huisartsenpraktijk in Herpen i.s.m. Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen) en patiënten uit 2008 (door microbiologen en artsen Jeroen Bosch Ziekenhuis Den Bosch). Gekeken wordt naar verloop van antistoftiters, klachten, optreden van complicaties etc. Hiermee kan het in 2007 door het regionaal medisch team op basis van de literatuur opgestelde behandelprotocol worden herzien. Bovendien worden de gegevens gebruikt voor de ontwikkeling van wiskundige transmissiemodellen bij het CIB en voor berekening van sero-incidenties in de algemene bevolking en bij hoog-risicogroepen.
- Screen and Treat' onderzoek ZonMW Preventie programma. Projectleiding bij Universitair Medisch Centrum Groningen. Hierbij wordt screening en indien nodig behandeling aangeboden aan zwangere vrouwen die dan worden vervolgd tot na de bevalling. Gekeken wordt naar verschillen tussen de behandelgroepen in effecten op de zwangerschapsuitkomst. Het project heeft een duur van 14 maanden vanaf november 2009.
- Onderzoek naar effectiviteit van verschillende antibiotica in de behandeling van Q-koorts. Projectleiding bij Jeroen Bosch Ziekenhuis. Aanvraag bij ZonMW Programma Doelmatigheid is niet gehonoreerd. Gezocht wordt naar alternatieve financieringsbronnen.
- De GGD Hart voor Brabant, het Jeroen Bosch ziekenhuis en het CIB werken samen in het Q-QUEST onderzoek (zie ook I.J.) 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 klinisch beloop. Dit geeft antwoord op de vraag: Leidt therapie in de vroege fase van Q-koorts tot een effectievere behandeling met minder ziektelast en minder complicaties (6 maanden na 1<sup>e</sup> ziektedag) vergeleken met patiënten die behandeld zijn in een later stadium? Rapportage vindt plaats in het najaar van 2009.

Yvonne van Duijnhoven, Coördinator Q-koorts onderzoek

Met bijdragen van:

Wim van der Hoek, CIB

Daan Notermans, CIB

Piet Vellema, GD

Hendrik-Jan Roest, CVI