

## Q fever: een overzicht

J. Muskens<sup>1,2</sup>, M.H. Mars<sup>1</sup> en P. Franken<sup>1</sup>

Tijdschr Diergeneeskd 2007; 132: 912-917.

### Overzichtsartikel

#### SAMENVATTING

**Q fever is een zoönose. De infectie komt wereldwijd voor bij vele diersoorten en de mens en wordt veroorzaakt door de gramnegatieve bacterie *Coxiella burnetii*. Herkauwers worden beschouwd als de belangrijkste besmettingsbron voor de mens. De belangrijkste besmettingsroute bij de mens is het inhaleren van besmette fijne partikeltjes.**

**Abortus is het belangrijkste klinische verschijnsel bij herkauwers. Tijdens en na de abortus scheidt een dier grote hoeveelheden bacteriën uit via de placenta en andere vaginale excreta. De kiem komt ook voor in melk en mest. Na uitscheiding kan de kiem lang overleven in de buitenlucht en over grote afstanden verspreid worden. Zowel in Nederland als in meerdere andere landen is de seroprevalentie bij rundvee vrij hoog. Een infectie kan worden gediagnosticeerd door het aantonen van antistoffen tegen de bacterie of door het aantonen van de bacterie zelf door middel van een PCR-techniek. Het effect van het toedienen van antibiotica en vaccins voor therapeutische of preventieve doeleinden is nog onduidelijk. Tot op heden zijn er wereldwijd nog geen effectieve bestrijdingsprogramma's ontwikkeld.**

#### SUMMARY

##### Q fever: an overview

*Q fever, a zoonosis caused by the gram-negative bacterium *Coxiella burnetii*, occurs worldwide and affects both humans and animals. Ruminants are considered to be the main source of infection of humans, with the main route of infection being through inhalation of the organism of fine-particle aerosols.*

*Abortion is the main clinical sign in ruminants. During and after abortion, large quantities of the bacterium are shed via the placenta and other vaginal secretions. The bacterium may also be present in faeces and milk. The bacterium can survive for a long time in the environment after shedding and can be spread over long distances.*

*Seroprevalence among cattle is rather high in the Netherlands and in many other countries. Infection is diagnosed by detecting antibodies against the bacterium or the bacterium itself by means of a PCR method. The efficacy of using antibiotics or vaccines for treatment or prevention of the disease in cattle is still unclear, and there are currently no effective disease control programmes.*

<sup>1</sup> GD, Postbus 9, 7400 AA Deventer.

<sup>2</sup> Correspondierend auteur. E-mail: J.Muskens@gddeventer.com

#### INTRODUCTIE

Q fever, ook wel Q-koorts genoemd, is een wereldwijd voorkomende infectie bij mens en dier. Het is een zoönose, die veroorzaakt wordt door de bacterie *Coxiella burnetii*. De letter Q komt of van het woord 'Query', wat vraagteken betekent (de verwekker van de ziekte was namelijk lang onbekend), of van Queensland (Australië), waar de ziekte in 1935 voor het eerst is beschreven bij slachthuispersoneel (20). Deze ziekte-uitbraak is nader onderzocht door Burnet. Min of meer tegelijkertijd werd de kiem ook gevonden in de Verenigde Staten door Cox, die de bacterie isoleerde uit teken. Cox en Burnet zijn door de naamgeving van de bacterie verbonden gebleven. De bacterie wordt wereldwijd gevonden, met uitzondering van in Nieuw-Zeeland (65). Het reservoir is de dierenwereld, waarbij de bacterie in zeer veel diersoorten is gevonden: wilde dieren, gedomesticeerde dieren, diverse vogels, zoogdieren en allerlei insecten. Bij besmetting van (wilde) dieren spelen teken mogelijk een rol (44, 58), maar dit wordt betwist door andere onderzoekers (47, 52).

In dit artikel zal vooral aandacht worden besteed aan Q fever bij het rund. Daarnaast zullen een aantal belangrijke aspecten van de ziekte bij de mens en andere diersoorten, met name bij schapen en geiten, worden beschreven.

#### BACTERIE

*Coxiella burnetii* is een obligaat intracellulaire, gramnegatieve bacterie. Eerder werd de kiem geschaard onder de Rickettsiae; nu behoort deze tot de orde van de Legionellae, in de familie Coxiellaceae waarvan *Coxiella burnetii* het enige species is.

De bacterie heeft twee vormen, namelijk een 'small cell'-variant (SCV) en een 'large cell'-variant (LCV). Deze vormen zijn te onderscheiden met behulp van elektronenmicroscopie. De SCV is zeer resistent tegen chemische invloeden, uitdroging, hoge en lage temperaturen en wordt soms ook wel 'spore' genoemd. De SCV is zeer stabiel in aerosolen (in ingedroogde dierlijke cellen) en is zeer infectieus. De SCV wordt bij entree in een gastheer (dier of mens) gefagocyteerd door macrofagen en vormt zich vervolgens in de fagocyt om tot LCV. Als LCV vermeerderd de kiem zich in de fagocyt en blijft daar persistent aanwezig.

*Coxiella burnetii* heeft twee antigenen fasen: fase I en fase II. Wanneer de bacterie direct vanuit een dier of mens wordt onderzocht, is deze in fase I; wanneer de bacterie enkele malen gekweekt is op celcultuur of bebroede kippeneieren, is deze in fase II.

Deze antigenen variatie heeft zijn oorsprong in een verandering in de LPS-laag (lipo-polysaccharidelaa) van de bacterie. In fase I is de LPS-laag compleet en zorgt er onder meer voor dat de immuunglobulinen van de gastheer gehinderd worden om te binden aan de oppervlakte-eiwitten van de bacterie, daarmee een effectieve afweerreactie verstorend. In fase I is *Coxiella burnetii* zeer infectieus en virulent. In fase II heeft het LPS een andere suikersamenstelling en is het LPS korter. Hierdoor krijgen immuunglobulinen de kans de bacte-

rie te naderen en onschadelijk te maken. Deze variatie in antigenen fasen (fase I en fase II) is analoog aan 'smooth'- en 'rough'-varianten van andere gramnegatieve bacteriën. Dit is van belang in de diagnostiek en de vaccinbereiding (23, 48, 65). *Coxiella burnetii*-isolaten zijn genetisch sterk homogeen, maar met restrictie-enzymtechnieken kunnen wel verschillende stammen worden onderscheiden.

## ZIEKTE BIJ DE MENS

Humane infecties zijn afkomstig uit het dierreservoir. Schapen, geiten en runderen worden gezien als de belangrijkste bron voor humane infecties (48). Ook katten, honden en knaagdieren zijn mogelijke bronnen voor humane infecties (23, 37, 49). Infecties van mens op mens zijn zeldzaam (23). De belangrijkste porte d'entree bij de mens is het respiratoire slijmvlies of de conjunctiva en waarschijnlijk is ook het intestinale slijmvlies een mogelijke route. Na entree volgt een hematogene verspreiding en een systemische infectie. Bij de mens is de infectie meestal zelflimiterend. Waarschijnlijk persisteert de bacterie soms in het baarmoederslijmvlies en in melkklieren (26). *C. burnetii* is, net als bij dieren, ook bij mensen in placenta en moedermelk aangetoond (52).

De ziekteverschijnselen bij de mens zijn divers. Een groot deel van de infecties gaat symptomeloos voorbij. Wanneer er wel verschijnselen optreden, bestaan ze in de acute fase uit de volgende griepachtige symptomen: langdurig (zeven tot tien dagen) hoge koorts, hoofdpijn, spierpijn, geen eetlust, misselijkheid, braken, diarree, hoesten en pijn op de borst (24, 48, 52). Een atypische pneumonie of leverontsteking wordt vaak gezien. De incubatietijd is twee tot vier weken, soms zelfs zes weken. Wanneer de infectie chronisch verloopt, kan een endocarditis ontstaan. Dit kan jaren na de oorspronkelijke infectie nog manifest worden. Andere verschijnselen zijn abortus, doodgeboorte (48) en chronische vermoeidheid (26, 48). Meestal herstellen mensen met Q fever. Wanneer de infectie chronisch is geworden, sterft echter 1 tot 11 procent (23).

In diverse landen zijn grote uitbraken van Q fever beschreven. Zes werknemers van een vleesverwerkende fabriek in Schotland moesten worden opgenomen in het ziekenhuis (43). In Frankrijk is ook een uitbraak beschreven die gerelateerd was aan een slachthuis (17). Bij een uitbraak in een school in Groot-Brittannië was de infectie waarschijnlijk afkomstig van vijf geiten die werden gehouden op school (34). In een Frans onderzoek werden humane gevallen geassocieerd met een mistralwind die een maand eerder had plaatsgevonden in een periode kort na de aanvang van het lammerseizoen (60).

In Nederland is de ziekte bij mensen meldingsplichtig. Tot 2007 werden jaarlijks circa twintig gevallen gemeld. Algemeen wordt verwacht dat dit een sterke onderschatting is van het werkelijke aantal ziektegevallen, vooral omdat de symptomen zo divers zijn en de diagnostiek gecompliceerd is (24). In 2007 werd echter een groter aantal humane infecties vastgesteld.

Besmettingsbronnen voor humane infecties zijn moeilijk te vinden omdat de kiem over grote afstanden met de wind kan worden verspreid, zeer resistent is en daarom lang kan overleven. Hierdoor is het mogelijk dat mensen besmet worden zonder direct contact met dieren (24, 62). Het drinken van gepasteuriseerde melk wordt niet beschouwd als een bron van besmetting voor de mens (18).

Mensen met Q fever worden behandeld met antibiotica. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen de behandelingen

van de acute en de chronische fase. In de acute fase wordt een kuur van veertien dagen doxycycline aanbevolen. Bij chronische infecties moeten antibiotica gedurende perioden van anderhalf tot drie jaar worden genomen (24).

## KLINISCHE VERSCHIJNSELEN BIJ HERKAUWERS

*C. burnetii* dringt vooral via de luchtwegen binnen. Bij dieren zijn (in tegenstelling tot bij de mens) primaire hart- of longinfecties slechts zelden vastgesteld, behalve na experimentele infecties (50). In de chronische fase zijn bij dieren geen klinische afwijkingen beschreven.

Indien er klinische verschijnselen optreden bij allerlei diersoorten, is abortus in een gevorderd stadium van de dracht het belangrijkste symptoom (65). Naast abortus kunnen doodgeboorten, aan de nageboorte staan, baarmoederontsteking en onvruchtbaarheid mogelijk als klinische verschijnselen optreden. Placentitis is het meest karakteristieke kenmerk van Q fever. De placenta blijkt leerachtig en verdikt en kan grote hoeveelheden witgelig exsudaat bevatten aan de randen van de cotyledonen en ook tussen de cotyledonen. Soms kan het exsudaat roodbruin van kleur zijn. Kleine stolsels en vaatwandontsteking kunnen gezien worden bij histologisch onderzoek. Bij de geaborteerde kalveren en geiten- en schapenlammeren is pneumonie waargenomen. Meestal zijn de afwijkingen in de geaborteerde foeten niet specifiek (45).

In diverse landen is onderzoek gedaan naar het voorkomen van *C. burnetii* bij runderen met vruchtbaarheidsproblemen. In Italië hadden geaborteerde runderen ten opzichte van 'at random' onderzochte runderen significant vaker Q fever-antistoffen (14).

In een ander Italiaans onderzoek was twaalf procent van de 138 onderzochte, geaborteerde runderfoetussen PCR positief (47). Soms wordt Q fever beschreven als mogelijke oorzaak van terugkomers (56), in een ander onderzoek is dat niet bevestigd (57). In een Japans onderzoek zijn 61 uteruswababs van melkkoeien met vruchtbaarheidsproblemen onderzocht op de aanwezigheid van *C. burnetii* en bij 21 procent werd de kiem aangetoond met PCR (31). In een onderzoek van Tainurier (59) is *C. burnetii* beschreven als mogelijke oorzaak van metritis.

Tot op heden is in Nederland de diagnose Q fever op basis van immunohistochemisch onderzoek van de placenta nog niet gesteld bij verwerpde runderen (66).

Infectie van drachtige geiten en schapen kan abortus veroorzaken. Daarnaast kunnen lammeren slap geboren worden (11). In Sardinië (Italië) was 10 procent van 372 onderzochte schapenfoetussen en 6 procent van vijftig onderzochte geitenfoetussen PCR-positief (41).

Na een natuurlijke infectie treden de meeste vruchtbaarheidsproblemen op tijdens het eerste aflammerseizoen (12). Echter, Hatchette et al. (27) beschreven dat geiten ook chronisch geïnfecteerd kunnen worden, waarbij de uitscheiding van de kiem aangetoond werd tot twee aflammerseizoenen na de infectie.

In Nederland is op basis van immunohistochemisch onderzoek van nageboorten van geaborteerde schapen en geiten de diagnose Q fever gesteld (66).

## DIAGNOSTIEK

De diagnostiek berust op het aantonen van antistoffen tegen *C. burnetii* of uit het aantonen van het agens in weefsels, secreta of excreta.

Bij herkauwers zijn antistoffen tegen *C. burnetii* aan te tonen met een Complement Bindingsreactie (CBR), zoals deze bijvoorbeeld wordt gebruikt in het internationale handelsverkeer (in Nederland uitgevoerd door CIDC). De CBR heeft een matige gevoeligheid en na infectie duurt het vrij lang alvorens de test antistoffen aantoonst (23). Er zijn diverse ELISA-testen beschikbaar en deze zijn meestal gebaseerd op het aantonen van IgG tegen een combinatie van Fase I en II antigenen. Een beperkte vergelijking van testen is beschreven door Schmeer (54) en Behymer et al. (9). Dit zijn gedateerde studies en de huidige ELISA-testen zijn daarin niet onderzocht. Dieren blijven na infectie waarschijnlijk maanden tot jaren seropositief (11, 48).

De detectie van het agens kan worden uitgevoerd met behulp van moleculair biologische technieken, zoals PCR en 'in situ' hybridisatie, immunohistochemie of kweek in celcultuur. Recent zijn PCR-methoden beschreven en gevalideerd om het genoom van de bacterie aan te tonen (23, 29). Deze zijn routinematig in gebruik in diverse landen (Italië, Frankrijk). De meeste PCR-testen zijn gebaseerd op het vermeerderen en detecteren van een conservatief deel van het genoom, het zogenaamde transposonlike element (Trans PCR). Dit kan met een enkelvoudige PCR (10) of een gevoeliger 'nested' PCR (47). Omdat *C. burnetii* celgebonden is, heeft een PCR in serum waarschijnlijk weinig waarde (door de afwezigheid van cellen), wellicht met uitzondering van de acute fase van de infectie (48). Ook zijn real time PCR-methodes beschreven, die ook kwantitatief gebruikt kunnen worden (26, 35). In melk kan de PCR worden gecombineerd met immunomagnatische separatiemethoden (16, 42) of silica bindingsmethoden (40) om ook kleine aantallen kiemen op te sporen. De PCR kan met enige aanpassing ook worden toegepast op faeces (11), paraffinecoupes van weefsel (67), vaginaal slijm (vaginaal swabs) en faeces. Voor verworpen foeten wordt aangeraden om hersenen en lever te testen met PCR (47).

Met behulp van immunohistochemische kleuring kan de bacterie worden aangetoond in weefsel. Deze techniek wordt uitgevoerd bij placenta's van verworpen vruchten, onder andere door GD in Nederland (66). Deense onderzoekers hebben recentelijk met succes 'in situ' hybridisatie gebruikt voor het aantonen van *C. burnetii* in placentaweefsel (33). Voor het isoleren van de bacterie door middel van kweek in celcultuur is een speciaal toegerust laboratorium (biosafety level 3) nodig. De kweekmethode wordt in Nederland noch bij de veterinaire noch bij de humane diagnostiek toegepast.

## UITSCHIEDING VAN DE KIEM

*C. burnetii* wordt door een dier op verschillende manieren uitgescheiden. De afgelopen decennia zijn hierover meerdere onderzoeken uitgevoerd. De resultaten hiervan zijn moeilijk te vergelijken, met name omdat in diezelfde periode de diagnostische methoden sterk zijn veranderd. De laatste jaren is bij veel onderzoeken gebruikgemaakt van de PCR-techniek. Excreta waarmee de kiem door herkauwers wordt uitgescheiden, zijn:

- **Placenta.** De bacterie vermeerdert zich sterk in de placenta en wordt via de nageboorte en vruchtwater uitgescheiden (50). De hoeveelheid kiemen, die via de placenta wordt uitgescheiden, kan erg groot zijn. Waarden van meer dan  $10^9$  kiemen zijn bij de ooi vastgesteld (6).
- **Foetus.** Bij een onderzoek van geaborteerde runderen was 12 procent van de onderzochte foetussen PCR-positief op

*C. burnetii* (47).

- **Vaginale excreta.** In een onderzoek van To et al. (61) werd *C. burnetii* aangetoond in 21 procent van de 61 koeien met verminderde vruchtbaarheid in de vaginale excreta. Ook bij schapen kan de kiem met PCR worden aangetoond in vaginale swabs (10). Na kunstmatig opgewekte abortus bij geiten, scheidden deze tot veertien dagen na de abortus bacteriën uit via vaginale excreta (4).
- **Melk.** In een studie in de VS werden koeien van een besmet koppel gevolgd waarbij gedurende enkele weken bij circa de helft van de koeien met PCR *C. burnetii* werd aangetoond in tankmelk (35). In Japan is met PCR in supermarktmelk het genoom van *C. burnetii* aangetoond, maar dit bleek bij inspuiting in muizen niet meer infectieus (30). In andere studies is de kiem gekweekt uit rauwe melk (21, 40, 53). De uitscheiding kan intermitterend optreden en de uitscheidingsduur varieert (11). Na kunstmatig opgewekte abortus bij geiten scheidden deze tot 52 dagen na de abortus bacteriën uit via de melk (4).
- **Faeces.** In het onderzoek van Guatteo et al. (25) werd bij veertig procent van de zestig besmette runderen met PCR de kiem aangetoond in de faeces. Na experimentele besmetting van geiten scheidden alle dieren de kiem uit en deze uitscheiding duurde gemiddeld veertig dagen (4).
- **Sperma.** In een Pools onderzoek is *C. burnetii* aangetoond in het sperma van seropositieve stieren (38). Dit lijkt echter geen belangrijke transmissieroute (45).

Geïnfecteerde runderen kunnen de kiem in één of meerdere excreta uitscheiden. In Frankrijk is bij zestig runderen die PCR-positief waren in faeces en/of melk en/of vaginale uitvloeiing, nagegaan in welke mate ze positief waren in de drie genoemde excreta (25). Van de zestig runderen bleek slechts 7 procent positief te zijn in alle drie excreta, 15 procent positief in twee van de drie excreta en 78 procent was PCR-positief in één van de drie excreta.

## PREVALENTIE

De eerste meldingen van Q fever zijn afkomstig van Australische en Amerikaanse onderzoekers. Vervolgens is de kiem wereldwijd in andere landen aangetoond bij diverse diersoorten.

### Nederland

In totaal zijn 1160 sera, afkomstig van 234 melkveebedrijven met ademhalingsklachten bij het rundvee, in 1987 onderzocht op Q fever door middel van een indirecte Elisa (op basis van fase II antigeen) (32). De seroprevalentie op dierniveau was 21 procent. Op 37 procent van de bedrijven werd tenminste één seropositief rund gevonden. In hetzelfde onderzoek was 3,5 procent van 3603 schapen seropositief, terwijl slechts één geitenserum positief werd gevonden (n= 498).

Het percentage seropositieve runderen dat in Nederland voor exportonderzoek werd onderzocht door middel van de CBR, steeg in de periode 1994 tot 1997 van 0 procent tot 8 procent (1). Het aantal onderzochte monsters steeg in diezelfde periode van 290 tot 3018.

In het winterseizoen 2005 tot 2006 is de tankmelk van 344 aselect gekozen bedrijven onderzocht op Q fever met een indirecte antistoffen-ELISA (met een combinatie van fase I en II antigenen). Daarbij was 57 procent van de tankmelkmonsters positief. Op basis van de testeigenschappen is berekend dat op 35 procent van de bedrijven minstens 30 procent van

de aanwezige runderen besmet is. Verdeeld over de verschillende categorieën tankmelkuitslagen (negatief tot hoog positief) zijn 96 bedrijven geselecteerd, waarvan per bedrijf 25 runderen van tenminste drie jaar oud individueel serologisch zijn onderzocht. De prevalentie bij deze koeien was 32,7 procent. Op 20 procent van de individueel onderzochte bedrijven was het percentage seropositieve runderen kleiner dan 10 procent, op 20 procent van deze bedrijven was meer dan 50 procent van de runderen seropositief (51).

## Andere landen

In een Italiaans onderzoek zijn in totaal 1188 runderen serologisch onderzocht met behulp van een indirecte immunofluorescentietest. De seroprevalentie was 14,4 procent (15). De seroprevalentie in de regio Campania (Italië) is berekend op 14 procent. Bij schapen was de seroprevalentie 12 procent, bij geiten 6 procent (16). In Oost-Turkije waren de seroprevalenties bij runderen en schapen 5,8 procent en 10,5 procent. Het percentage seropositieve rundveebedrijven was 35 procent, bij de schapenbedrijven was dit 45 procent (19).

Gedurende de jaren 2001 tot 2003 zijn van 316 bedrijven in de Verenigde Staten tankmelkmonsters onderzocht door middel van de PCR-techniek (35). De monsters zijn niet aselekt genomen. De prevalentie over de drie jaren was gemiddeld 94,3 procent. Tankmelkmonsters afkomstig van 373 'at random' geselecteerde bedrijven uit Wales en Engeland zijn onderzocht met behulp van een ELISA (46). Daarbij was 21 procent van de monsters positief op antistoffen.

In Frankrijk zijn verschillende serologische studies uitgevoerd bij runderen, schapen en geiten. Mede omdat de selectie van dieren en de wijze van diagnostiek verschillend was, is er een wijde 'range' van de prevalenties. De uiterste waarden van de prevalenties op dierniveau zijn bij rundvee, schapen en geiten respectievelijk 1 tot 15 procent, 0 tot 20 procent en 2 tot 12 procent; op koppelniveau zijn deze waarden 39 tot 73 procent, 0 tot 89 procent en 10 tot 40 procent (22).

In Duitsland is een toenemend aantal besmette bedrijven met herkauwers per jaar gemeld, van gemiddeld 71 bedrijven per jaar in de zeventiger jaren, tot 303 bedrijven per jaar in de negentiger jaren (28). Hierbij moet wel vermeld worden dat Q fever bij dieren in Duitsland meldingsplichtig is.

## THERAPIE EN PREVENTIE

Therapeutisch en preventief zijn er enkele (mogelijke) opties: (a) vaccinatie, (b) antibiotica, (c) opsporen en afvoeren van besmette dieren en (d) algemene maatregelen.

### Vaccinatie

Vaccins tegen Q fever kunnen in twee groepen worden verdeeld, namelijk in vaccins die gebaseerd zijn op de Fase I of Fase II van de bacterie. Beide groepen vaccins kunnen gemaakt zijn van hele bacteriën of bacteriefracties. De resultaten van het toepassen van de vaccins waren niet altijd hetzelfde. Daarbij werden er soms ernstige reacties op de injectieplaats waargenomen (2).

Mogelijk kan door vaccineren worden voorkomen dat herkauwers na infectie klinische verschijnselen gaan vertonen en wordt gezorgd dat ze geen of een sterk verlaagd aantal kiemen gaan uitscheiden. Na vaccinatie met een Fase I-vaccin is nagegaan of deze invloed had op de mate van uitscheiding van *C. burnetii* in de melk van runderen (13). Bij de niet gevaccineerde dieren bleek na besmetting 24 procent uitscheider te

zijn, bij de gevaccineerde runderen was dit 1 procent. Een vermindering van de uitscheiding is ook aangetoond in een ander onderzoek, waarbij tevens een bescherming tegen het optreden van abortus werd aangegeven. Na vaccinatie bleven de titers gedurende ten minste twintig maanden vier keer hoger dan bij niet gevaccineerde runderen (7). Bij runderen zijn Fase I- en Fase II-vaccins nog niet met elkaar vergeleken. Verwacht mag worden dat, net als bij geiten, Fase I-vaccins het meest effectief zijn (22). Bij een vaccinatieproef bij geiten verminderte een Fase I-vaccin zowel het aantal abortusgevallen als de excretie van kiemen in de melk sterk. Een Fase II-vaccin beïnvloedde het percentage abortus en de excretie in de melk niet (5).

### Antibiotica

*C. burnetii* is in vitro gevoelig voor meerdere antibiotica, onder andere tetracyclines en macroliden. Het is in de praktijk erg moeilijk om de effectiviteit in vivo te meten, met name omdat het erg moeilijk is om de kiemen te kweken en te tellen. Mogelijk kan hier een kwantitatieve PCR-methode worden ingezet, maar daarmee worden ook dode kiemen gedetecteerd.

Bij de behandeling met antibiotica wordt het injecteren van langwerkende oxytetracyclines als de beste aanpak beschouwd, hoewel moet worden betwijfeld of daarmee de uitscheiding via placenta (64), vaginale uitvloeiing (11) en melk (22) voldoende wordt tegengegaan. Bij kleine herkauwers lijkt behandeling met antibiotica op besmette bedrijven nog niet erg effectief (66). Wanneer bij herkauwers antibiotica alleen in het acute stadium effectief zijn (zoals bij mensen), dan is adequate vroegtijdige diagnostiek nodig.

Er zijn nauwelijks studies beschreven over het effect van antibioticumbehandelingen. Een orale behandeling met een dosis van 8 mg/kg/dag chloortetracycline gedurende dertig dagen is getest bij twee drachtige, *C. burnetii* uitscheidende, koeien (8). Bij één rund stopte de uitscheiding in de melk na de tweede week van behandelen, bij de andere koe werd de uitscheiding intermitterend.

In Frankrijk wordt momenteel geadviseerd, indien men besluit om op bedrijven met veel abortussen antibiotica toe te passen, tijdens de laatste maand van de dracht twee injecties met 20 mg/kg langwerkend oxytetracycline toe te dienen met een interval van twee weken. Voor het terugdringen van uitscheiding in de melk zou een vergelijkbaar schema kunnen worden toegepast op het moment dat de dieren worden drooggezet. Het effect van dit behandelingsschema is nog onbekend en mogelijk zal dit schema in Frankrijk worden aangepast als de resultaten van nieuwe onderzoeken bekend worden (22).

### Opsporen en afvoeren besmette dieren

Het opsporen en afvoeren van besmette, uitscheidende dieren is een van de maatregelen om overdracht van kiemen zowel binnen als tussen bedrijven te reduceren of te voorkomen. Directe of aërogene overdracht tijdens de geboorte of abortus speelt een belangrijke rol bij de besmetting van koppelgenoten of dieren uit andere koppels. Deze besmetting kan ook op een later tijdstip plaatsvinden omdat de kiem zeer lang persisteert in de omgeving. Het opsporen van uitscheidende dieren is moeilijk, onder andere omdat uitscheiding intermitterend is en dieren langdurig seropositief kunnen blijven terwijl ze de kiem niet meer uitscheiden.

Het opsporen en afvoeren van uitscheidende runderen heeft

een gunstig effect op de infectiegraad van de omgeving en lijkt effectief op bedrijfsniveau (36) en is dus aan te raden.

## Algemene maatregelen

Besmetting met *C. burnetii* kan aërogeen (aërosolen van ingedroogde faeces en vruchtwater) of oraal optreden. Bronnen van besmetting zijn nageboorte, vruchtwater, vaginale uitvloeiing, wol of huiden, rauwe melk of kaas, gemaakt van niet gepasteuriseerde melk. Landbouwhuisdieren worden beschouwd als de belangrijkste bron van humane infecties (44). De kiemen kunnen met de wind over grotere afstanden worden overgebracht en daardoor humane infecties veroorzaken (60). Mogelijk kan ditzelfde optreden als oorzaak van infectie van dieren. Deze mogelijke wijze van overdracht betekent dat moet worden voorkomen dat dieren grote hoeveelheden kiemen uitscheiden, die vervolgens via direct contact of aërogeen overgebracht kunnen worden naar andere dieren of mensen.

Het is onduidelijk of de overdracht via andere transmissieroutes, zoals sperma (38), vlooiën (39) of wilde, bruine ratten (63) een rol van betekenis speelt. Nader onderzoek is hiervoor nodig.

Naast de al genoemde maatregelen zijn op besmette bedrijven een aantal algemene maatregelen wenselijk (22, 36, 65) zoals:

- algemene hygiëne;
- het vernietigen van strooisel dat mogelijk besmet is met baarmoederinhoud (amnionvloeistof, nageboorte, etcetera) en dat is vrij gekomen tijdens en na de geboorte;
- het vernietigen van placenta's en verworpen vruchten. Dit kan gebeuren door verbranding of door het zo snel mogelijk laten ophalen door de kadaverophaaldienst;
- reinigen en desinfecteren van vloeren, voertuigen en gebruiksvoorwerpen. Daarbij moet wel in ogenschouw worden genomen dat de kiem bestand is tegen veel desinfectantia. Werkzame desinfectiemiddelen moeten gedurende 24 tot 48 uur worden toegepast (55). Werkzame desinfectantia zijn: ethanol, gasvormig formaldehyde, 5% peroxide, 0,05% hypochloriet (45). Mest kan worden behandeld met calciumcyanamide 0,6% gedurende één week (3);
- het afkalven/aflammeren in een aparte ruimte;
- geen dieren aankopen en zorgen voor een goede scheiding met dieren van naburige bedrijven;

Ook ter preventie van humane infecties is een optimale hygiëne bij het geboorteprocés belangrijk. Zwangere vrouwen moeten contact met risicodieren/-materialen vermijden.

## BESTRIJDINGSPROGRAMMA'S

In Frankrijk is de benadering van deze ziekte de afgelopen jaren veranderd. In 1997 moest bij een klinische uitbraak de melk bij 85°C gedurende dertig seconden gepasteuriseerd worden en moest daarnaast het hele koppel geslacht worden. In 2004 is de regeling veranderd. De runderen hoeven niet meer geslacht te worden. Het pasteuriseren van de melk bleef gehandhaafd (72°C, vijftien seconden). Verwacht wordt dat in de komende jaren door ACERSA een nieuwe regeling wordt ingevoerd voor het diagnosticeren van Q fever en de aanpak van geïnfecteerde bedrijven.

In Duitsland is een werkgroep bezig een plan van aanpak op te stellen voor besmette bedrijven. In de deelstaat Hessen is er een plan van aanpak voor bedrijven waar rauwe melk of rauwmelkse kaas geproduceerd wordt (36). Deze bedrijven

moeten jaarlijks een tankmelk PCR laten uitvoeren. Wanneer met PCR *C. burnetii* wordt aangetoond, worden nadere maatregelen genomen, bijvoorbeeld serologisch onderzoek, vernietiging van de rauwmelkse kaas en geen verkoop van rauwe melk. De effectiviteit van de afzonderlijke maatregelen is niet bekend.

## DANKWOORD

De studie is mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van het Productschap Zuivel (DKR).

## LITERATUUR

1. Advies Q-koorts. Interdepartementale werkgroep zoönosen, januari 1999.
2. Aitken ID. Clinical aspects and prevention of Q fever in animals. Eur J Epidemiol 1989; 5 (4): 420-424.
3. Arricau-Bouvery N, Souriau A, Moutoussamy A, Ladenise K et Rodolakis A. Etude de l'excrétion de *Coxiella burnetii* dans un modèle expérimental caprin et décontamination des lisiers par le cyanamide calcique. 8ème Rencontres Recherches Ruminants 2001; 153-156.
4. Arricau-Bouvery N, Souriau A, Lechopier P and Rodolakis A. Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: excretion routes. Vet Res 2003; 34: 423-433.
5. Arricau-Bouvery N, Souriau A, Bodier C, Dufour P, Rousset E and Rodolakis A. Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. Vaccine 2005; 23(35): 4392-4402.
6. Babudieri B. Q fever: a zoonosis. Adv Vet Sci 1959; 5: 82-182.
7. Behymer DE, Biberstein EL, Riemann HP, Franti CE, Sawyer M, Ruppanner R and Crenshaw GL. Q fever (*Coxiella burnetii*) investigations in dairy cattle: challenge of immunity after vaccination. Am J Vet Res 1975; 37 (6): 631-634.
8. Behymer D, Ruppanner R, Riemann HP, Biberstein EL and Franti CE. Observation on chemotherapy in cows chronically infected with *Coxiella burnetii* (Q fever). Folia Vet Lat 1977; 7: 64.
9. Behymer DE, Ruppanner R, Brooks D, Williams JC and Franti CE. Enzyme immunoassay for surveillance of Q fever. Am J Vet Res 1985; 46: 2413-2417.
10. Berri M, Laroucau K and Rodolakis A. The detection of *Coxiella burnetii* from ovine genital swabs, milk and fecal samples by the use of a single touchdown polymerase chain reaction. Vet Microbiol 2000; 72 (3-4): 285-293.
11. Berri M, Souriau A, Crosby M and Rodolakis A. Shedding of *Coxiella burnetii* in ewes in two pregnancies following an episode of *Coxiella* abortion in a sheep flock. Vet Microbiol 2002; 85: 55-60.
12. Berri M, Rousset E, Hechard C, Champion JL, Dufour P, Russo P and Rodolakis A. Progression of Q fever and *Coxiella burnetii* shedding in milk after an outbreak of enzootic abortion in a goat herd. Vet Rec 2005; 156: 548-549.
13. Biberstein EL, Riemann HP, Franti CE, Behymer DE, Ruppanner R, Bushnell R and Crenshaw G. Vaccination of dairy cattle against Q fever (*Coxiella burnetii*): Results of field trials. Am J Vet Res 1977; (38) 2: 189-193.
14. Cabassi CS, Taddei S, Donofrio G, Ghidini F, Pincastelli C, Flammini CF and Cavirani S. Association between *Coxiella burnetii* seropositivity and abortion in dairy cattle of Northern Italy. New Microbiol 2006; 29 (3): 211-214.
15. Capuano F, Landolfi MC and Monetti DM. Influence of three types of farm management on the seroprevalence of Q fever as assessed by an indirect immunofluorescence assay. Vet Rec 2001; 149 (22): 669-671.
16. Capuano F, Parisi A, Cafiero MA, Pitaro L and Fenizia D. *Coxiella burnetii*: what is the reality? Parasitol 2004; 46 (1-2): 131-134.
17. Carrieri MP, Tissot-Dupont H, Rey D, Brousse P, Renard H, Obadia Y and Raoult D. Investigation of a slaughterhouse-related outbreak of Q fever in the French Alps. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21 (1): 17-21.
18. Cerf O and Condron R. *Coxiella burnetii* and milk pasteurization: an early application of the precautionary principle? Epidemiol Infect 2006; 134: 946-951.
19. Cetinkaya B, Kalender H, Ertas HB, Muz A, Arslan N, Ongor H and Gurcay M. Seroprevalence of coxiellosis in cattle, sheep and people in

- the east of Turkey. *Vet Rec* 2000; 146 (5): 131-136.
20. Derrick EH. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust* 1937; 2: 281-299.
  21. Durand MP et Limouzin C. Un problème d'hygiène alimentaire: à propos du risque potentiel du lait de vaches infectées par *Coxiella burnetii* sur la santé humaine. *Bull Acad Natl Vet* 1983; 56: 475-485.
  22. Fièvre Q: Rapport. Comité d'experts spécialisé "Santé animale". 8 juin 2004, France.
  23. Fournier PE, Marrie TJ and Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J of Clin Microbiol* 1998; 36: 1823-1834.
  24. Gageldonk-Lafeber AB van, Koopmans MPG, Bosman A en Heijnen MA. Het voorkomen van Q-koorts in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 14: 173-177.
  25. Guatteo R, Beaudeau F, Descarsin V, Sellal E, Rodolakis A, Joly A et Seegers H. Fièvre Q: excretion mammaire, vaginale et fécale. *Le Point Vétérinaire août-septembre 2005*; no 258.
  26. Harris RJ, Storm PA, Lloyd A, Arens M and Marmion BP. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* in the host after primary Q fever. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 543-549.
  27. Hatchette TF, Hudson RC, Schlech WF, Campbell NA, Hatchette JE, Ratnam S, Raoult D, Donovan C and Marrie TJ. Goat-Associated Q Fever: A New Disease in Newfoundland. *Emerg Inf Dis* 2001; 7: 413-419.
  28. Hellenbrand W, Breuer T and Petersen L. Changing Epidemiology of Q Fever in Germany, 1947-1999. *Emerg Inf Dis* 2001; 7: 789-796.
  29. Henning K and Sting R. Aussagefähigkeit von Stamp-Färbung, Antigen-ELISA, PCR und Zellkultur zum Nachweis von *Coxiella burnetii*. *Berl Munch Tierärztl Wschr* 2002; 115: 381-384.
  30. Hirai A, Kaneko S, Nakama A, Ishizaki N, Odagiri M, Kai A, Sadamasu K, Shinkai T, Yano K and Morozumi S. Investigation of *Coxiella burnetii* contamination in commercial milk and PCR method for the detection of *C. burnetii* in egg. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2005; 46 (3): 86-92.
  31. Ho T, Htwe KK, Yamasaki N, Zhang GQ, Ogawa M, Yamaguchi T, Fukushi H and Hirai K. Isolation of *Coxiella burnetii* from Dairy Cattle and Ticks, and Some Characteristics of the Isolates in Japan. *Microbiol Immunol* 1995; 39 (9): 663-671.
  32. Houwers DJ and Richardus JH. Infections with *Coxiella burnetii* in Man and Animals in the Netherlands. *Zbl Bakt Hyg A* 1987; 267: 30-36.
  33. Jensen TK, Montgomery DL, Jaeger PT, Lindardt T, Agerholm JS, Bille-Hansen V and Boye M. Application of fluorescent *in situ* hybridisation for demonstration of *Coxiella burnetii* in placentas from ruminant abortions. *APMIS* 2007; 115: 347-353.
  34. Jorm LR, Lightfoot NF and Morgan KL. An epidemiological study of an outbreak of Q fever in a secondary school. *Epidemiol Infect* 1990; 104 (3): 467-477.
  35. Kim SG, Kim EH, Lafferty CJ and Dubovi E. *Coxiella burnetii* in Bulk Tank Milk Samples, United States. *Emerg Inf Dis* 2005; 11: 619-621.
  36. Kloppert B, Wolter W, Zschöck M, Kabisch D, Hamann HP and Frost JW. *Coxiella burnetii* als Zoonoseerreger unter besonderer Berücksichtigung der Lebensmittelhygiene. *Dtsch tierärztl Wschr* 2004; 111: 321-323.
  37. Komiya T, Sadamasu K, Kang MI, Tsuboshima S, Fukushi H and Hirai K. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* infections among cats in different living environments. *J Vet Med Sci* 2003; 65 (9): 1047-1048.
  38. Kruszweska D, Tylewska-Wierzbanowska S. Isolation of *Coxiella burnetii* from bull semen. *Res Vet Sci* 1997; 62 (3): 299-300.
  39. Loftis AD, Reeves WK, Szumlas DE, Abbassy MM, Helmy IM, Moriarity JR and Dasch GA. Surveillance of Egyptian fleas for agents of public health significance: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Coxiella*, *Ehrlichia*, *Rickettsia*, and *Yersinia pestis*. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75 (1): 41-48.
  40. Lorenz H, Jäger C, Willems H and Baljer G. PCR Detection of *Coxiella burnetii* from Different Clinical Specimens, Especially Bovine Milk, on the Basis of DNA Preparation with a Silica Matrix. *AEM* 1998; 64 (11): 4234-4247.
  41. Masala G, Porcu R, Sanna G, Chessa G, Cillara G, Chisu V and Tola S. Occurrence, distribution, and role in abortion of *Coxiella burnetii* in sheep and goats in Sardinia, Italy. *Vet Microbiol* 2004; 99: 301-305.
  42. Muramatsu Y, Yanase T, Okabayashi T, Ueno H and Morita C. Detection of *Coxiella burnetii* in cow's milk by PCR-enzyme-linked immunosorbent assay combined with a novel sample preparation method. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63 (6): 2142-2146.
  43. National Public Health Service for Wales. Outbreak of Q fever in Scotland. Infection of Communicable Diseases Services, 27th July 2006.
  44. Norlander L. Q fever epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect* 2000; 2 (4): 417-424.
  45. OIE. Manual of diagnostics tests and vaccines for terrestrial animals 2004; 5th edition I: 387-398.
  46. Paiba GA, Green LE, Lloyd G, Patel D and Morgan KL. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* (Q fever) in bulk tank milk in England and Wales. *Vet Rec* 1999; 144: 519-522.
  47. Parisi A, Fraccalvieri R, Cafiero M, Miccolupo A, Padalino I, Montagna C, Capuano F and Sottili R. Diagnosis of *Coxiella burnetii*-related in Italian domestic ruminants using single-tube nested PCR. *Vet Microbiol* 2006; 118: 101-106.
  48. Parker NR, Barralet JH and Bell AM. Q fever. *Lancet* 2006; 367: 679-688.
  49. Pinsky RL, Fishbein DB, Greene CR and Gensheimer KF. An outbreak of cat-associated Q fever in the United States. *J Infect Dis* 1991; 164 (1): 202-204.
  50. Plommet M, Capponi M, Gestin J et Renoux G. Fièvre Q expérimentale des bovins. *Ann Rech Vet* 1973; 4 (2), 325-346.
  51. Rapportage specifieke monitoring 2005-2006, GD 2006. In opdracht van Begeleidingscommissie Monitoring Rundvee.
  52. Richardus JH. Q koorts in Nederland-alom onbekend-. *Infectieziekten Bulletin* 1998; 9 (1).
  53. Schaal E. Vorkommen von *Coxiella burnetii* in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft. *Berl Münch Tierärztl Wschr* 1977; 90: 376-379.
  54. Schmeer S. Enzymimmuntest (ELISA) zum Nachweis von IgG1-, IgG2- und IgM-Antikörpern bei der Q-Fieber-Infektion des Rindes. *Zbl Bakt Hyg A* 1985; 259: 20-34.
  55. Scott GH and Williams JC. Susceptibility of *Coxiella burnetii* to chemical disinfectants. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 291-296.
  56. Sting R, Simmert J, Mandl J, Seemann G, Bay F, Muller KF, Schmitt K and Mentrup T. *Coxiella burnetii* infections and infections with bacteria of the genus *Chlamydia* in dairy cattle. *Berl Munch Tierärztl Wochenschr* 2000; 113: 423-430.
  57. Sting R, Kopp J, Mandl J, Seeh C, Seemann G, Kimmig P, Schmitt K and Mentrup T. Studies of *Coxiella burnetii* infections in dairy herds with special regard to infections in men. *Berl Munch Tierärztl Wochenschr* 2002; 115: 360-365.
  58. Sting R, Breitling N, Oehme R and Kimmig P. The occurrence of *Coxiella burnetii* in sheep and ticks of the genus *Dermacentor* in Baden-Wuerttemberg. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 2004; 111: 390-394.
  59. Tainturier D. Métrites en série chez la vache provoquées par la fièvre Q. *Recueil Med Vet* 1987; 163: 195-198.
  60. Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezri M and Raoult D. Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (7): 1264-1269.
  61. To H, Htwe KK, Kako N, Kim HJ, Yamaguchi T, Fukushi H and Hirai K. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders. *J Vet Med Sci* 1998; 60 (7): 859-861.
  62. Warris-Versteegen AA. Q-koorts opnemmen in de differentiaal-diagnose. *Infectieziekten Bulletin* 2003; 14 (5): 181.
  63. Webster JP, Lloyd G and Macdonald DW. Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. *Parasitol* 1995; 110: 31-35.
  64. Woernle H, Limouzin C, Muler K et Durand MP. La fièvre Q bovine. Effet de la vaccination et de l'antibiothérapie sur l'évolution clinique et l'excrétion de *Coxiella burnetii* dans le lait. *Bull Acad Natl Vet* 1985; 58: 91-100.
  65. Woldehiwet Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Res in Vet Sci* 2004; 77: 93-100. Erratum to: Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis [Res in Vet Sci 77: 93-100]. *Res in Vet Sci* 2004; 77: 269.
  66. Wouda W en Dercksen DP. Abortus en doodgeboorte op melkgeitenbedrijven ten gevolge van *Coxiella burnetii*. *Tijdschr Diergeneeskd* 2007; 132: 908-911.
  67. Yuasa Y, Yoshiie K, Takasaki T, Yoshida H and Oda H. Retrospective survey of chronic Q fever in Japan by using PCR to detect *Coxiella burnetii* DNA in paraffin-embedded clinical samples. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 824-827.

Artikel ingediend: 17 augustus 2007  
 Artikel geaccepteerd: 25 september 2007