



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Onderzoek Q-koorts COVID-19

RIVM-briefrapport 2021-0163
A.B. van Gageldonk et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Onderzoek Q-koorts COVID-19

RIVM-briefrapport 2021-0163
A.B. van Gageldonk et al.

Colofon

© 2021 RIVM

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van haar producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2021-0163

A.B. van Gageldonk-Lafeber (auteur), RIVM
B. Bom (auteur), RIVM
E.M. den Boogert (auteur), RIVM, GGD Hart voor Brabant
L. Hogerwerf (auteur), RIVM
C.J. Yzermans (auteur), Nivel
M.M.A. de Lange (auteur), RIVM
A. Rietveld (auteur), GGD Hart voor Brabant
M. Triemstra (auteur), Nivel
J.M. Weehuizen (auteur), Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch
P.C. Wever (auteur), Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch, Bernhoven, Uden
C.C.H. Wielders (auteur), RIVM

Contact:

Rianne van Gageldonk-Lafeber
Centrum Infectieziektebestrijding
rienne.van.gageldonk@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in het kader van Programma Covid-19, projectnummer V/150829/01/QC

Dit is een uitgave van:

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Postbus 1

3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Onderzoek Q-koorts COVID-19

Begin 2020 begon de uitbraak van het coronavirus SARS-CoV-2 in Nederland. In het oosten van de provincie Noord-Brabant kwam toen veel COVID-19 voor; de ziekte die het virus veroorzaakt. In dit deel van Nederland kwam tussen 2007 en 2010 ook veel Q-koorts voor. Dit was aanleiding voor het RIVM om te onderzoeken of mensen die Q-koorts hebben gehad, vatbaarder zijn voor een infectie met het coronavirus en of de ziekte ernstiger verloopt.

Gekeken is hoe vaak COVID-19 in het begin van de uitbraak van het coronavirus voorkwam bij mensen die eerder Q-koorts hadden en in het oosten van Noord-Brabant woonden. Dit aantal is vergeleken met het totaal aantal mensen met COVID-19 in dit gebied.

Het blijkt dat COVID-19 tijdens de eerste golf van de epidemie vaker voorkwam bij mensen in het oosten van Noord-Brabant die eerder Q-koorts hadden. In de tweede golf van de epidemie zagen we dit verschil niet. Er zijn geen aanwijzingen dat COVID-19 bij voormalige Q-koorts-patiënten ernstiger verliep.

Veel van de mensen die eerder Q-koorts hadden, hebben een of meer blijvende onderliggende aandoening. Soms is dat in combinatie met chronische Q-koorts of het Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS). Hierdoor zullen zij in het begin van de epidemie waarschijnlijk vaker getest zijn op COVID-19. De testcapaciteit was toen nog beperkt, waardoor er vooral mensen met onderliggende aandoeningen werden getest. Dit gebeurde omdat zij een grotere kans hebben om ernstig ziek te worden van COVID-19.

Door vaker te testen is waarschijnlijk ook vaker COVID-19 aangetoond. Vanaf juni kon iedereen met (milde) klachten getest worden. Daarna zagen we niet meer dat COVID-19 vaker voorkwam bij mensen die eerder Q-koorts hadden.

Het RIVM heeft het onderzoek uitgevoerd in samenwerking met Nivel, huisartsen in Noord-Brabant, GGD Hart voor Brabant, en het Jeroen Bosch Ziekenhuis en het Bernhoven ziekenhuis. Het RIVM onderzoekt ook met partners of er een verband is tussen luchtkwaliteit en COVID-19 in heel Nederland. Er is hierbij aandacht voor verschillende oorzaken van luchtverontreiniging. De resultaten hiervan worden in 2023 verwacht.

Kernwoorden: COVID-19, Q-koorts, SARS-CoV-2, huisartsen, ziekenhuizen, onderliggende aandoeningen, risicofactoren, luchtkwaliteit

Synopsis

Study Q fever COVID-19

In the Netherlands the COVID-19 outbreak started in early 2020. At that time many COVID-19 cases were seen in the eastern part of the province of Noord-Brabant. In this part of the Netherlands also many Q fever cases were seen during the Q fever epidemic in 2007-2010. This prompted RIVM to investigate whether former Q fever patients are more susceptible to infection with the coronavirus SARS-CoV-2, the virus causing COVID-19, and whether they are at risk of more severe disease.

The number of COVID-19 cases in former Q fever patients living in the eastern part of Noord-Brabant was compared to the total number COVID-19 cases in this part of the Netherlands.

As it turns out, during the first wave of the epidemic, COVID-19 was more common in former Q fever patients in the eastern part of Noord-Brabant. This difference was not seen in the second wave of the epidemic. There were no indications that COVID-19 was more severe in former Q fever patients.

Many former Q fever patients have one or more persistent underlying condition, sometimes in combination with chronic Q fever or Q fever fatigue syndrome (QFS). They were probably therefore tested for COVID-19 more often at the beginning of the epidemic. At that time the testing capacity was still limited and mainly persons with underlying conditions were tested because they had a higher risk for severe disease.

More frequent testing probably also led to more frequent detection of the coronavirus. From June onwards, testing was available to everyone with (mild) symptoms of COVID-19. After that, Q fever was no longer more common in former Q fever patients.

RIVM conducted this study in collaboration with Nivel, general practitioners in Noord-Brabant, GGD (municipal health service) Hart voor Brabant, Jeroen Bosch Hospital and Bernhoven Hospital. Currently, RIVM and partners are investigating a possible link between air quality and COVID-19 throughout the Netherlands, focusing on various causes of air pollution. The results of this study are expected in 2023.

Keywords: COVID-19, Q fever, SARS-CoV-2, general practitioners, hospitals, underlying morbidity, risk factors, air quality

Inhoudsopgave

1	Samenvatting — 9
2	Aanleiding — 11
3	Oriënterende analyse op basis van de meldingsgegevens — 15
3.1	Inleiding — 15
3.2	Methode — 15
3.3	Resultaten — 15
3.4	Discussie — 16
4	Oriënterende analyse op basis van meldingsgegevens — 17
4.1	Inleiding — 17
4.2	Methode — 17
4.3	Resultaten — 19
4.4	Discussie — 21
5	Deelonderzoek 1 - Onderzoek in de huisartspraktijk — 23
5.1	Introductie — 23
5.2	Methode — 23
5.3	Resultaten — 23
5.4	Discussie — 24
6	Deelonderzoek 2 - Retrospectief cohortonderzoek bij personen met doorgemaakte Q-koorts — 25
6.1	Inleiding — 25
6.2	Methode — 25
6.3	Resultaten — 27
6.4	Discussie — 28
7	Deelonderzoek 3 - Retrospectief cohortonderzoek bij patiënten die op de spoedeisende hulp van gediagnosticeerd met COVID-19 — 31
7.1	Inleiding — 31
7.2	Methode — 31
7.3	Resultaten — 32
7.4	Discussie — 32
8	Gecombineerde discussie — 35
9	Referenties — 39
10	Bijlage — 41

1 Samenvatting

In het begin van de COVID-19 pandemie in Nederland was de incidentie van het aantal meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test hoog in enkele regio's in het oosten van de provincie Noord-Brabant. Deze regio's overlaptten deels met de regio's die in 2007-2010 getroffen waren door de Q-koorts epidemie. Het RIVM is gevraagd te onderzoeken of mensen na het doormaken van Q-koorts een verhoogd risico hebben op infectie met SARS-CoV-2 en op een ernstig beloop van COVID-19.

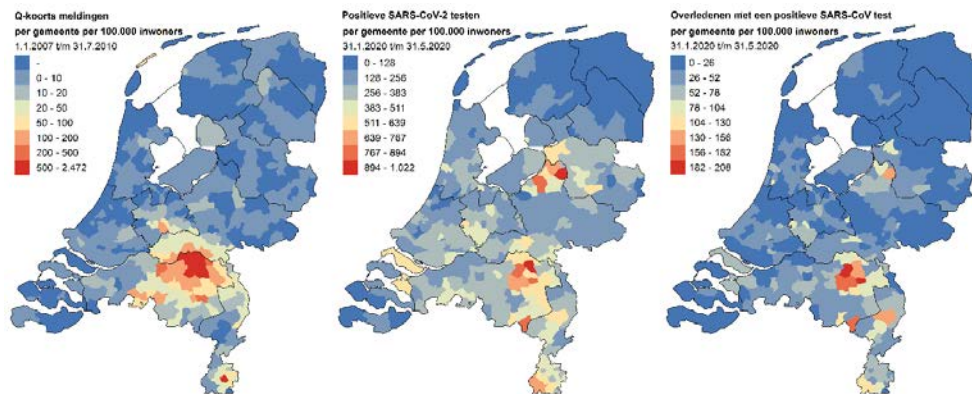
Dit onderzoek is uitgevoerd door het RIVM in samenwerking met Nivel, GGD Hart voor Brabant en het Jeroen Bosch Ziekenhuis en het Bernhoven ziekenhuis en richt zich voornamelijk op de eerste periode van de COVID-19 pandemie en de regio's in het oosten van de provincie Noord-Brabant waar het aantal meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen hoog was. Het onderzoek bestaat uit oriënterende analyses op basis van meldingsgegevens uitgevoerd door GGD Hart voor Brabant en RIVM en drie deelonderzoeken: 1) een retrospectief onderzoek in huisartspraktijken in Noord-Brabant, uitgevoerd door Nivel; 2) een vragenlijst onderzoek naar het voorkomen en de ernst van SARS-CoV-2 infectie in een cohort van patiënten die bewezen acute Q-koorts hebben doorgemaakt, uitgevoerd door RIVM en GGD Hart voor Brabant, en 3) een retrospectief cohortonderzoek bij patiënten van 18 jaar en ouder die de spoedeisende hulp van het Jeroen Bosch Ziekenhuis en het Bernhoven ziekenhuis bezochten vanwege een SARS-CoV-2 infectie.

Er is ruimtelijke overlap tussen de regio's met een hoge Q-koorts incidentie tijdens de Q-koorts epidemie in 2007-2010 en een hoge incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen in de eerste periode van COVID-19 pandemie. Daarnaast is de incidentie van zelfgerapporteerde laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infecties in personen met doorgemaakte Q-koorts woonachtig in het oostelijk deel van Noord-Brabant in deze periode hoger dan de incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen in de algemene bevolking. Dit is in ieder geval deels te verklaren doordat zij waarschijnlijk vaker getest zijn vanwege onderliggende aandoeningen en de daarmee samenhangende kans op ernstiger beloop. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat het beloop van SARS-CoV-2 infectie ernstiger is bij personen met doorgemaakte Q-koorts.

Naast de ruimtelijke overlap van regio's met een hoge incidentie van SARS-CoV-2 testen en regio's waar in 2007-2010 veel Q-koorts voorkwam, was er in het begin van de COVID-19 pandemie in Nederland ook ruimtelijke overlap met regio's met een slechtere luchtkwaliteit door veehouderij. De mogelijke relatie tussen luchtkwaliteit (beïnvloed door verschillende bronnen van luchtverontreiniging) en COVID-19 is onderwerp van een meerjarig onderzoek dat RIVM samen met externe partners in opdracht van de ministeries van LNV, VWS en I&W uitvoert. De resultaten worden verwacht in 2023.

2 Aanleiding

In het begin van de COVID-19 pandemie in Nederland was de incidentie van het aantal meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test hoog in enkele regio's in het oosten van de provincie Noord-Brabant. Deze regio's overlaptten deels met de regio's die in 2007-2010 getroffen waren door de Q-koorts epidemie (figuur 1).



Figuur 1 Kaart van acute Q-koorts meldingen per 100.000 inwoners per gemeente in de periode 1-1-2007 tot en met 31-7-2010 en meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test en van overledenen met een positieve SARS-CoV-2 test per 100.000 inwoners per gemeente in periode 31-1-2020 tot en met 31-5-2020 (Bron: Osiris).

Tijdens het corona-debat van 7 mei 2020 heeft de minister van VWS toegezegd dat er onderzoek gedaan zal worden naar de relatie tussen doorgemaakte Q-koorts en extra kwetsbaarheid voor COVID-19. Het RIVM is gevraagd te onderzoeken of mensen na het doormaken van Q-koorts een verhoogd risico hebben op infectie met SARS-CoV-2 en op een ernstig beloop van COVID-19. Dit onderzoek is uitgevoerd door het RIVM in samenwerking met Nivel, GGD Hart voor Brabant en het Jeroen Bosch Ziekenhuis en het Bernhoven ziekenhuis.

Het onderzoek richt zich voornamelijk op de eerste periode van de COVID-19 pandemie en de regio's in het oosten van de provincie Noord-Brabant waar het aantal meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen hoog was. Er zijn oriënterende analyses uitgevoerd door GGD Hart voor Brabant op basis van meldingsgegevens uit de periode¹ van 27 februari tot en met 29 oktober 2020 en door RIVM op basis van meldingsgegevens uit de periode² van 1 januari 2020 tot en met 8 juni 2021 (tabel 1). Deze oriënterende analyses kunnen op zichzelf geen antwoord geven op de onderzoeksvragen. Bij ruimtelijke analyses gebaseerd op meldingsgegevens kunnen verkeerde conclusies worden getrokken als er niet voldoende gecorrigeerd kan worden voor andere factoren dan Q-koorts die mogelijk met SARS-CoV-2 infectie samenhangen zoals individuele onderliggende aandoeningen, de mate

¹ Periode is gebaseerd op datum van melding van een positieve SARS-CoV-2 test in Osiris.

² Periode is gebaseerd op datum eerste ziektegedag behorende bij de meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test in Osiris.

van blootstelling aan het virus, et cetera. In aanvulling op de oriënterende analyses zijn drie deelonderzoeken uitgevoerd waarbij gebruik gemaakt is van individuele patiëntgegevens (tabel 1). Deelonderzoek 1 betreft een retrospectief onderzoek in huisartspraktijken in Noord-Brabant in de periode maart tot en met mei 2020, uitgevoerd door Nivel. Deelonderzoek 2 betreft een vragenlijst onderzoek naar het voorkomen en de ernst van SARS-CoV-2 infectie in een cohort van patiënten die bewezen acute Q-koorts hebben doorgemaakt, uitgevoerd door RIVM en GGD Hart voor Brabant (periode februari 2020 t/m januari 2021). Deelonderzoek 3 betreft retrospectief cohortonderzoek bij patiënten van 18 jaar en ouder die de spoedeisende hulp van het Jeroen Bosch Ziekenhuis en Bernhoven bezochten vanwege een SARS-CoV-2 infectie (periode 1 maart t/m 31 mei 2020). De resultaten van de oriënterende analyses en de drie deelonderzoeken zijn afzonderlijk beschreven gevolgd door een gecombineerde discussie.

Tabel 1 Schematische weergave van het onderzoek.

	Onderzoeksvraag	Onderzoekopzet	Studiepopulatie / -gebied	Onderzoekperiode
Oriënterende analyse GGD Hart voor Brabant	Hoeveel geregistreeerde patiënten met doorgemaakte acute Q-koorts zijn tevens gemeld met laboratorium bevestigde SARS-CoV-2 infectie?	Oriënterende analyses o.b.v. meldingsgegevens	Bij GGD Hart voor Brabant geregistreeerde meldingen van Q-koorts en positieve SARS-CoV-2 testen	27-2-2020 ³ t/m 29-10-2020 (Q-koorts meldingen: 2007 t/m 2010)
Oriënterende analyse RIVM	Wat is de ruimtelijke overlap van meldingen van Q-koorts en meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test?	Oriënterende analyses o.b.v. meldingsgegevens	In Osiris geregistreeerde meldingen van Q-koorts en positieve SARS-CoV-2 testen (landelijk)	1-1-2020 ⁴ t/m 8-6-2021 (Q-koorts meldingen: 1-1-2007 t/m 31-7-2010)
	Is een positieve SARS-CoV-2 test geassocieerd met de mate van vóórkomen van Q-koorts in 2007-2010?		In Osiris geregistreeerde meldingen van Q-koorts en positieve SARS-CoV-2 testen binnen regio's van GGD Hart voor Brabant, GGD Brabant-Zuidoost en GGD Gelderland-Zuid	1-1-2020 t/m 8-6-2021 (Q-koorts meldingen: 1-1-2007 t/m 31-7-2010)

³ Periode is gebaseerd op datum van melding van een positieve SARS-CoV-2 test in Osiris.

⁴ Periode is gebaseerd op datum eerste ziektegedag behorende bij de meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test in Osiris.

Tabel 1 Schematische weergave van het onderzoek (vervolg).

Deelonderzoek 1 Nivel	Zijn personen met doorgemaakte Q-koorts vatbaarder voor COVID-19? Is het beloop van COVID-19 ernstiger bij patiënten met doorgemaakte Q-koorts? Hebben patiënten met doorgemaakte Q-koorts een grotere kans om aan COVID-19 te overlijden?	Retrospectief kwalitatief onderzoek	Huisartspatiënten uit acht praktijken in Noord-Brabant	01-03-2020 t/m 31-05-2020
Deelonderzoek 2 RIVM en GGD Hart voor Brabant	Hebben personen met doorgemaakte Q-koorts een verhoogd risico op infectie met SARS-CoV-2 en op een ernstiger beloop van COVID-19?	Retrospectief cohortonderzoek	Personen met doorgemaakte Q-koorts die eerder deelnamen aan de Q-HORT studie (Wielders et al., 2015) in vergelijking met de algemene bevolking	27-02-2020 t/m 31-01-2021
Deelonderzoek 3 Jeroen Bosch Ziekenhuis en Bernhoven	Is doorgemaakte Q-koorts geassocieerd met een ernstiger beloop van COVID-19 bij patiënten gediagnosticeerd op de spoedeisende hulp?	Retrospectief cohortonderzoek	Volwassen patiënten gediagnosticeerd met COVID-19 op spoedeisende hulp van Jeroen Bosch Ziekenhuis en Bernhoven	1-3-2020 t/m 31-5-2020

3 Oriënterende analyse op basis van de meldingsgegevens

GGD Hart voor Brabant Elke den Boogert en Ariene Rietveld

3.1 Inleiding

Zowel acute Q-koorts als laboratoriumbevestigde infectie met SARS-CoV-2 zijn meldingsplichtige ziekten. In de systemen van GGD Hart voor Brabant (IRIS en HPZone) kon daarom achterhaald worden hoeveel geregistreerde personen met doorgemaakte acute Q-koorts tevens gemeld zijn met een laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie in de periode vanaf de start van de COVID-19 pandemie in Nederland tot en met 29 oktober 2020. Deze oriënterende analyse is uitgevoerd door GGD Hart voor Brabant en geeft een indicatie van de mogelijke omvang van het aantal personen met doorgemaakte Q-koorts en een positieve SARS-CoV-2 test. Omdat in de genoemde periode alleen mensen met COVID-19 gerelateerde klachten zich konden laten testen, is aangenomen dat alle gemelde SARS-CoV-2 infecties symptomatische COVID-19 patiënten betrof.

3.2 Methode

Het bestand met gemelde personen met doorgemaakte acute Q-koorts, afkomstig uit IRIS, is vergeleken met het bestand van personen met een gemelde positieve SARS-CoV-2 test, afkomstig uit HPZone. Aangezien voor de personen met doorgemaakte Q-koorts geen BSN beschikbaar was, zijn de bestanden vergeleken op basis van geboortedatum, geslacht en 6-cijferige postcode van de geregistreerde patiënten. Aangezien het aannemelijk is dat een deel van de patiënten de afgelopen jaren verhuisd is, zijn de bestanden vervolgens opnieuw vergeleken op basis van geboortedatum en geslacht, maar nu met gemeente en naam van de patiënt in plaats van 6-cijferige postcode. Hierbij is aangenomen dat patiënten na hun verhuizing binnen dezelfde gemeente bleven wonen.

3.3 Resultaten

In de periode van 2007 tot en met 2010 zijn in totaal 2.375 patiënten met acute Q-koorts gemeld bij GGD Hart voor Brabant. In de eerste acht maanden van de pandemie in Nederland zijn door GGD Hart voor Brabant in totaal 21.972 patiënten met laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie gemeld. Dat is 2% van de totale populatie van deze GGD regio. De gemiddelde leeftijd van deze personen was 47 jaar (spreiding 0-105 jaar) en 10.150 (46%) van hen was man. In eerste instantie kon de GGD 32 personen identificeren die zowel met acute Q-koorts als met een positieve SARS-CoV-2 test waren gemeld, waarbij aangenomen is dat geen van de patiënten met gemelde Q-koorts gedurende de afgelopen 10-13 jaar van geslacht veranderd is. De vergelijking van de bestanden op basis van gemeente en naam van de patiënt leidde tot de identificatie van 15 extra personen, waarbij wordt aangenomen dat geen van de patiënten van naam veranderd is.

In totaal zijn dus 47 personen geïdentificeerd met een melding van zowel acute Q-koorts als laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie. Dat is 2% van de 2.375 gemelde patiënten met acute Q-koorts. Tweeëndertig (68%) van deze personen waren man en de gemiddelde leeftijd was 63 jaar (spreiding 38-84 jaar).

3.4 Discussie

Zowel in de totale populatie van de regio van GGD Hart voor Brabant als in de meldingen van acute Q-koorts in 2007-2010 in deze regio was 2% van de personen geregistreerd met een positieve SARS-CoV-2 test. Het aantal van 47 geïdentificeerde personen met zowel doorgemaakte Q-koorts als een positieve SARS-CoV-2 test betreft een globale schatting, omdat zowel voor acute Q-koorts als voor een positieve SARS-CoV-2 test geldt dat het aantal meldingen een onderschatting is van het werkelijke aantal personen dan wel doorgemaakte infecties.[1,2] Bovendien kon van patiënten met doorgemaakte Q-koorts die de afgelopen jaren naar een andere gemeente verhuisden dan wel van naam of geslacht veranderden, niet met zekerheid worden bepaald of zij ook geregistreerd waren met een positieve SARS-CoV-2 test. Het aantal personen dat zowel acute Q-koorts doorgemaakt heeft als een positieve SARS-CoV-2 had, zal dus in werkelijkheid ook hoger liggen (zie verder in gecombineerde discussie).

4 Oriënterende analyse op basis van meldingsgegevens

RIVM **Lenny Hogerwerf en Ben Bom**

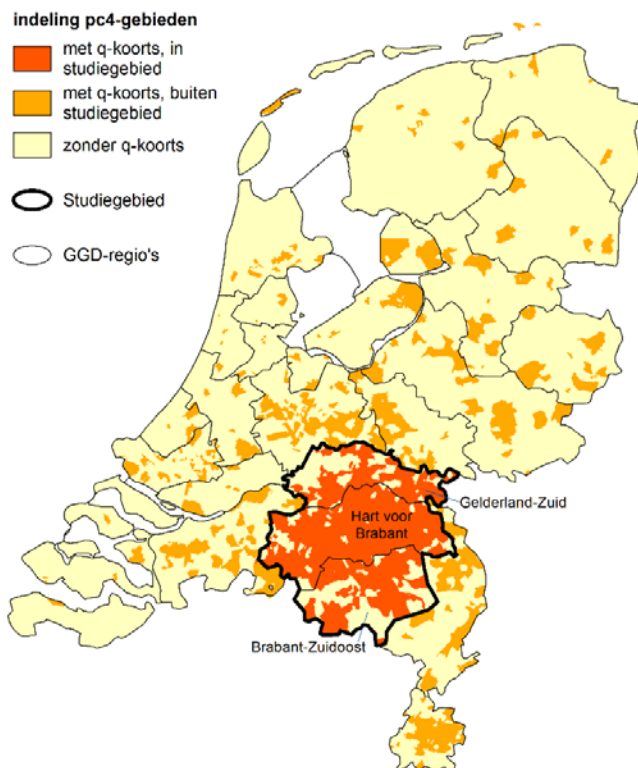
4.1 Inleiding

Het RIVM heeft in het landelijk registratiesysteem Osiris gekeken naar de ruimtelijke overlap van meldingen van Q-koorts en meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test, waarbij ingezoomd is op het gebied binnen de GGD regio's Hart voor Brabant, Brabant-Zuidoost en Gelderland-Zuid. Vervolgens zijn verkennende statistische analyses uitgevoerd om te bepalen of een positieve SARS-CoV-2 test van de inwoners geassocieerd was met de mate van vóórkomen van Q-koorts in 2007-2010 in een 4-cijferig postcodegebied.

4.2 Methode

In Osiris worden meldingsplichtige infectieziekten door de GGD'en doorgemeld aan het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM (<https://www.rivm.nl/meldingsplicht-infectieziekten>). In de periode 1-1-2007 tot en met 31-7-2010 waren er 3.948 meldingen van acute Q-koorts met beschikbare informatie over het 4-cijferig postcodegebied van het woonadres. Sinds de start van de pandemie tot en met 8 juni 2021 waren er 1.679.836 meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test geregistreerd. In deze analyses werden 1.649.926 meldingen meegenomen, dit zijn meldingen waarvoor een geldige 6-cijferige postcode en geboortjaar beschikbaar was. Ook was meestal de eerste ziektedag bekend. Als deze ontbrak, werd hiervoor de meldingsdatum aan de GGD aangehouden als benadering. Op basis van de eerste ziektedag dan wel meldingsdatum zijn de meldingen ingedeeld in drie perioden: de eerste periode is van januari tot en met 31 mei 2020, de tweede periode is van 1 juni 2020 tot en met 14 februari 2021, en de derde periode is van 15 februari tot en met 8 juni 2021. Deze perioden corresponderen grofweg met de verschillende fases van de COVID-19 pandemie. Om een visuele indruk te krijgen van eventuele ruimtelijke overlap is het aantal Q-koorts meldingen en positieve SARS-CoV-2 meldingen per 100.000 inwoners berekend per gemeente, en ingedeeld in 3 klassen (hoog, midden, laag) die zijn weergegeven op een kaart van Nederland.

Om de ruimtelijke overlap tussen de incidentie van een positieve SARS-CoV-2 test en de incidentie van Q-koorts verder te verkennen, is ingezoomd op een gebied waar veel Q-koorts voorkwam in 2007-2010. Dit gebied bestaat uit de 4-cijferige postcodegebieden met minimaal één Q-koorts melding in 2007-2010, binnen de GGD regio's waar de Q-koorts incidentie in 2007-2010 hoger was dan 50 per 100.000 inwoners: GGD regio's Hart voor Brabant, Brabant-Zuidoost en Gelderland-Zuid. Het studiegebied is weergegeven in figuur 2. Het verloop van de meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test per 100.000 inwoners over de tijd binnen en buiten het studiegebied is weergegeven in een figuur.



Figuur 2 Kaart van Nederland met het studiegebied en de Q-koortsgebieden in de periode 1-1-2007 tot en met 31-7-2010 (Bron: Osiris).

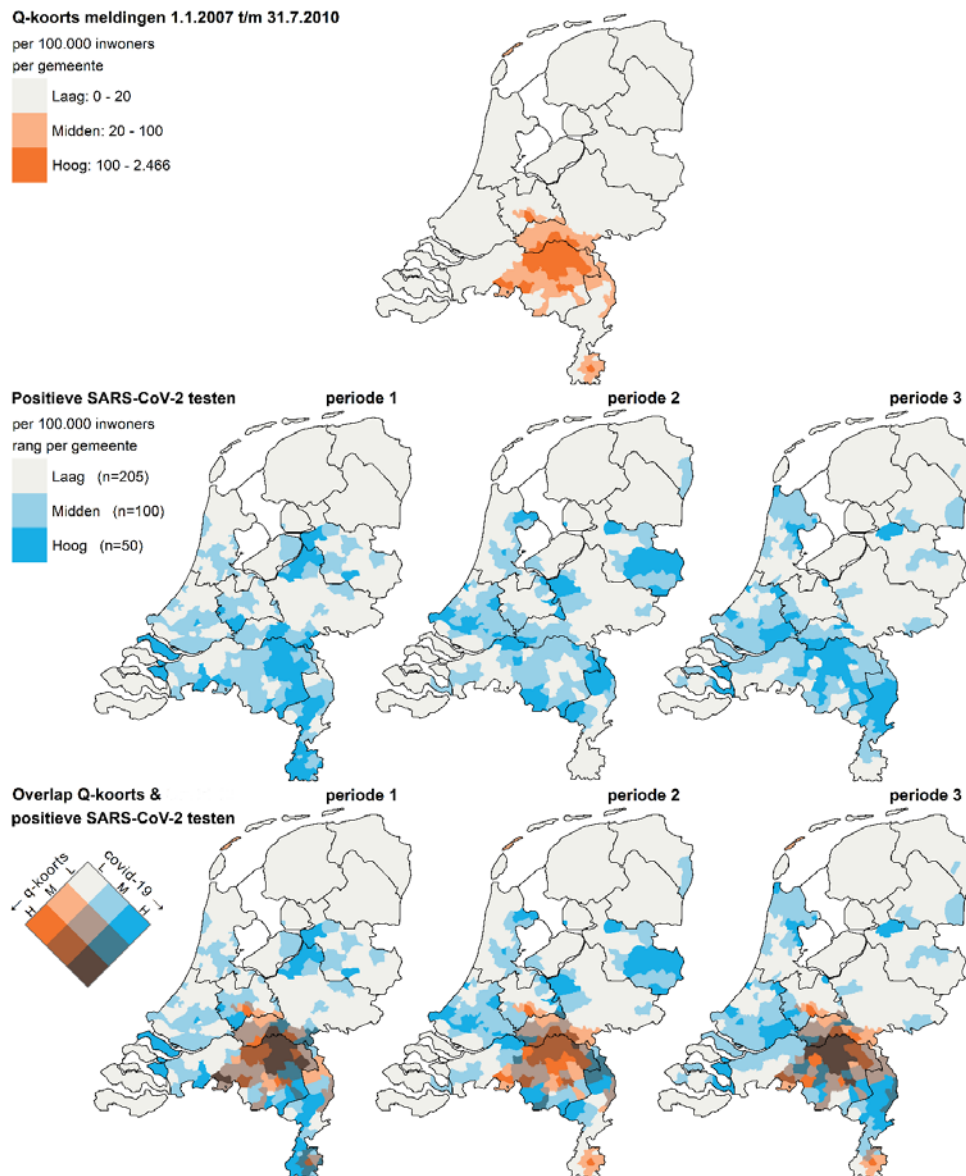
Binnen het studiegebied zijn vervolgens statistische analyses uitgevoerd om te verkennen of een positieve SARS-CoV-2 test van de inwoners geassocieerd was met de mate van vóórkomen van Q-koorts in 2007-2010 in een 4-cijferig postcodegebied. In deze analyses kon rekening worden gehouden met een aantal versturende factoren. Het aantal Q-koorts meldingen per 100.000 inwoners in de 4-cijferige postcodegebieden bleek scheef verdeeld te zijn, met veel lage aantallen en uitschieters omhoog. Daarom is het logaritme (\log_{10}) berekend en werd deze gebruikt in de analyses.

Met multilevel logistische regressie modellen met GGD als random effect werden in het studiegebied inwoners met een melding van een positieve SARS-CoV-2 test vergeleken met inwoners zonder melding van een positieve SARS-CoV-2 test. Omdat inwoners zonder positieve SARS-CoV-2 test niet geregistreerd zijn in Osiris, zijn deze nagebootst met behulp van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) over de totale populatie per 6-cijferig postcodegebied en de leeftjidsverdeling van de populatie in vijf categorieën per wijk op 1 januari 2019.[3,4] Van deze populatie zijn vervolgens alle meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test afgetrokken, gebaseerd op de leeftijdscategorie en 6-cijferige postcode, zonder rekening te houden met herinfecties. Personen met een melding van een positieve SARS-CoV-2 test in de voorgaande periode(n) werden als immuun beschouwd. Dit gaf een studiepopulatie van 1.989.048 individuen, waarvan 213.283 (11%) meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test. De logistische regressie is uitgevoerd voor de gehele COVID-19 uitbraakperiode tot en met 8 juni 2021 en voor de drie eerder genoemde periodes apart. Ook is

naar iedere GGD regio afzonderlijk gekeken, met een model zonder random effect. Om versturende factoren te elimineren, voor zover dat mogelijk was in deze verkennende analyses, werden luchtkwaliteit, gemiddelde sociaal-economische status rondom de woning en individuele leeftijdscategorie van de inwoners als co-variabelen in de modellen meegenomen. Luchtkwaliteit was gebaseerd op de luchtvervuilende stoffen met, voor zover bekend, de grootste gezondheidsimpact in Nederland: fijnstof (PM10) en stikstofdioxide (NO2). Jaarlijkse concentraties PM10 en NO2 in 2019 per vierkante kilometer, bepaald door het RIVM, werden gekoppeld aan de 6-cijferige postcodes van de studiepopulatie.[5] De sociaal-economische status voor 4-cijferige postcodegebieden in 2017 was afkomstig van het Sociaal en Cultureel Planbureau (SCP) en werd ook gekoppeld aan de 6-cijferige postcodegebieden.[6] De vijf gebruikte leeftijdscategorieën waren 0-14, 15-24, 25-44, 45-64, en 65+ jaar.

4.3 Resultaten

De ruimtelijke overlap tussen Q-koorts meldingen en meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test in deze drie perioden is weergegeven in figuur 3. Hierbij zijn gemeentes op basis van zowel de incidentie van Q-koorts als die van een positieve SARS-CoV-2 test ingedeeld in drie niveaus: laag, midden en hoog. De incidenties zijn niet gecorrigeerd voor leeftijdsopbouw van de populatie of andere mogelijke versturende factoren. Tijdens de eerste periode was er ruimtelijke overlap tussen gemeentes met een hoge Q-koorts incidentie en een hoge incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen. Tijdens de derde periode wordt deze overlap ook gezien, zij het minder sterk. In de tweede periode lijkt er geen ruimtelijke overlap tussen de gemeentes met een hoge Q-koorts incidentie en een hoge incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen.



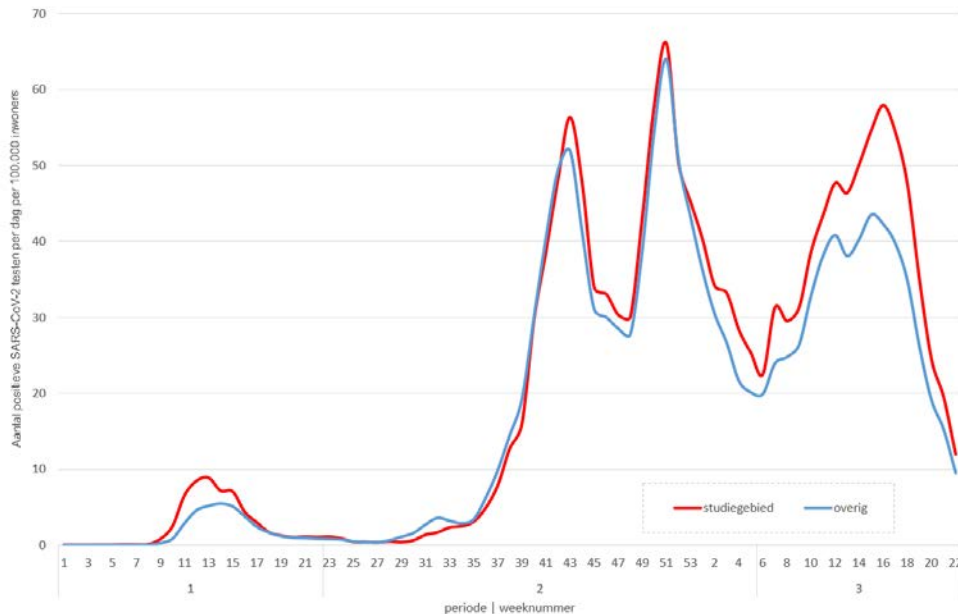
Figuur 3 Kaarten met meldingen van Q-koorts en positieve SARS-CoV-2 testen per 100.000 inwoners voor de 1e, 2e en 3e periode van de COVID-19 pandemie, en hun onderlinge overlap. Gemeentes zijn op basis van de incidentie van Q-koorts en van positieve SARS-CoV-2 testen ingedeeld in 3 niveaus: laag, midden en hoog (Bron: Osiris).

1e periode⁵: 1 januari-31 mei 2020, 2e periode: 1 juni 2020-14 februari 2021, 3e periode: 15 februari-8 juni 2021

Van de 3.948 acute Q-koorts meldingen waren er 3.101 (79%) afkomstig uit het studiegebied en van de 1.649.926 meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test waren dat er 213.283 (13%). Het verloop van de meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test per 100.000 inwoners over de tijd binnen en buiten het studiegebied is weergegeven in figuur 4. De figuur geeft het ongecorrigeerde verloop van de meldingen, dus zonder correctie voor versturende factoren. Hieruit blijkt

⁵ Periode is gebaseerd op datum eerste ziekte dag behorende bij de meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test in Osiris.

dat het aantal meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen per dag in de eerste en derde periode in het studiegebied hoger is dan in de overige gebieden in Nederland. In de tweede periode is dit minder duidelijk.



Figuur 4 Zevendaaags voortschrijdend gemiddelde aantal meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test per 100.000 inwoners naar eerste ziektedag in het studiegebied en in de overige gebieden in Nederland (Bron: Osiris).

De verkennende statistische analyse laat zien dat in het studiegebied een positieve SARS-CoV-2 test in 2020 statistisch significant geassocieerd is met het (log10) aantal acute Q-koorts meldingen per 100.000 inwoners rondom het woonadres in 2007-2010, ook per periode en per GGD regio binnen het studiegebied (tabel 2). Deze associatie is het sterkst in de eerste periode en voor GGD Gelderland-Zuid. Wanneer in de modellen geen rekening wordt gehouden met luchtverontreiniging blijven de resultaten vergelijkbaar, met een trend richting iets hogere Odds Ratios (data niet getoond).

4.4 Discussie

Uit deze verkennende figuren en analyses geproduceerd met de landelijke meldingsdata in Osiris blijkt dat er een associatie is tussen enerzijds de Q-koorts meldingen tijdens de uitbraak in 2007-2010 en anderzijds de meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test tijdens de COVID-19 pandemie tot en met 8 juni 2021. Deze associatie was het sterkst in de eerste periode van de pandemie in Nederland. De associaties die zijn gevonden betekenen nog niet dat doorgemaakte Q-koorts hier de oorzaak van is. Dat is met deze studie niet aangetoond. Deze studie is beschrijvend en verkennend, en heeft daarmee geen onderliggend mechanisme aangetoond en ook geen alternatieve verklaringen kunnen uitsluiten (zie verder in gecombineerde discussie).

Tabel 2 Odds Ratios en 95% betrouwbaarheidsinterval voor de associatie tussen het (log10) aantal acute Q-koorts meldingen per 100.000 inwoners in de omgeving van het woonadres in de periode van 1-1-2007 tot en met 31-7-2010 en individuele melding van een positieve SARS-CoV-2 test voor het studiegebied in de gehele periode en voor de drie perioden van de pandemie en voor drie GGD regio's afzonderlijk.

	Odds Ratio (95%BI) ¹	Aantal meldingen van positieve SARS-CoV-2 test	Totaal aantal inwoners ⁸
Totale periode ^{2,3}	1,09 (1,08-1,10)*	213.283	1.989.048
Eerste periode ^{2,4}	1,35 (1,29-1,41)*	7.645	1.989.048
Tweede periode ^{2,5}	1,03 (1,01-1,04)*	115.396	1.981.403
Derde periode ^{2,6}	1,14 (1,12-1,15)*	90.242	1.866.007
GGD Gelderland-Zuid ^{2,7}	1,35 (1,32-1,39)*	41.299	412.898
GGD Hart voor Brabant ^{2,7}	1,08 (1,06-1,09)*	109.072	988.581
GGD Brabant-Zuidoost ^{2,7}	1,04 (1,02-1,06)*	62.912	587.569

¹ 95% betrouwbaarheidsinterval

² model met 3 GGD regio's als random effect, gecorrigeerd voor leeftijdscategorie, sociaal-economische status van het 4-cijferige postcodegebied, en gemiddelde concentratie van PM₁₀ en NO₂ in 2019 in het 6-cijferige postcodegebied, voor de Q-koortsgebieden in de 3 GGD regio's

³ eerste ziektedag tussen 1 januari 2020 en 8 juni 2021

⁴ eerste ziektedag tussen 1 januari 2020 en 31 mei 2020

⁵ eerste ziektedag tussen 1 juni 2020 en 14 februari 2021

⁶ eerste ziektedag tussen 15 februari 2021 en 8 juni 2021

⁷ model gecorrigeerd voor leeftijdscategorie, sociaal-economische status van het 4-cijferige postcodegebied, en gemiddelde concentratie van PM₁₀ en NO₂ in 2019 in het 6-cijferige postcodegebied, voor de Q-koortsgebieden binnen de regio van de betreffende GGD, voor de totale periode³

⁸ op 1 januari 2019 exclusief meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen uit eerdere perioden

* p <0.001

5 Deelonderzoek 1 - Onderzoek in de huisartspraktijk

Nivel

Joris Yzermans en Mattanja Triemstra

Samenvatting van factsheet (zie bijlage van dit rapport)

5.1 Introductie

Om inzicht te krijgen in de relatie tussen doorgemaakte Q-koorts en het vóórkomen en beloop van COVID-19 in de eerste periode van de pandemie (maart-mei 2020), heeft het Nivel (Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg) een retrospectief onderzoek uitgevoerd bij huisartspraktijken in Noord-Brabant. In totaal zijn elf huisartsen van acht praktijken geïnccludeerd in het onderzoek. Hierbij is in het bijzonder gekeken naar vier praktijken in het (voorheen) endemische Q-koortsgebied in het noordoosten van Noord-Brabant. De andere vier praktijken lagen buiten dit gebied, en Q-koorts kwam er in mindere mate voor.

5.2 Methode

Om na te gaan of er een oorzakelijke relatie is tussen doorgemaakte Q-koorts en het vóórkomen of beloop van COVID-19, zijn de elf huisartsen geïnterviewd en is daarnaast gevraagd naar hun mening of indruk. Om de vatbaarheid voor COVID-19 te onderzoeken, is respectievelijk gekeken naar:

- Hoeveel procent van de COVID-19 patiënten en hoeveel procent van alle ingeschreven patiënten had vermoedelijk te maken met Q-koorts?
- Kwam Q-koorts vaker voor bij patiënten met COVID-19 en met name in het Q-koortsgebied?

Om het beloop van COVID-19 te onderzoeken is voor alle patiënten met bewezen COVID-19 en voor een aantal van de verdachte COVID-19 patiënten uit de periode van maart tot en met mei 2020 het dossier geraadpleegd door de huisartsen en deze informatie met de interviewer gedeeld. Er is nagegaan of deze patiënten eerder Q-koorts doorgemaakt hadden en of dit, naast andere co-morbiditeit, een rol speelde bij het beloop van COVID-19. Ernstig beloop is gedefinieerd als (zeer) ernstig ziek en opname in een ziekenhuis, op de Intensive Care of in een verpleeghuis, eventueel gevolgd door overlijden. Tijdens het interview kon iedere huisarts beschikken over de elektronische medische dossiers van hun patiënten. De prevalentie van Q-koorts bij deze (bewezen of verdachte) COVID-19 patiënten is vergeleken met de geschatte prevalentie van Q-koorts bij alle ingeschreven patiënten van deze acht huisartspraktijken.

5.3 Resultaten

Het totaal aantal ingeschreven patiënten in deze praktijken was 37.850, waarvan bij circa 705 patiënten eerder een acute Q-koorts diagnose was gesteld en bij 994 patiënten de diagnose COVID-19. Dit betrof patiënten die in de periode maart tot en met mei 2020 COVID-19 gerelateerde klachten hadden en die bewezen positief (PCR of serologisch positief getest; n=175 (17,6%)) of verdacht (waarschijnlijk met SARS-CoV-2 besmet; n=819 (82,3%)) waren. Van de 994 patiënten met COVID-19

werden er 230 uitgebreid besproken in de interviews, met een nadruk op de 175 patiënten met bewezen COVID-19. Bij de interviews werd ingegaan op de co-morbiditeit bij de patiënten die door COVID-19 waren getroffen.

Hieronder volgt de beantwoording van drie onderzoeksvragen.

1. Zijn personen met doorgemaakte Q-koorts vatbaarder voor COVID-19?

Zes van de elf geïnterviewde huisartsen waren van mening dat een oorzakelijke relatie tussen doorgemaakte Q-koorts en het krijgen van COVID-19 niet aannemelijk was, terwijl vier dit waarschijnlijk achtten. Eén huisarts kon hier geen uitspraak over doen.

Tien (4%) van de 230 besproken (bewezen of verdachte) COVID-19 patiënten hebben acute Q-koorts doorgemaakt; terwijl 705 (2%) van alle 37.850 ingeschreven patiënten Q-koorts hebben doorgemaakt.

2. Is het beloop van COVID-19 ernstiger bij personen met doorgemaakte Q-koorts?

Vijf van de elf huisartsen waren van mening dat een relatie tussen doorgemaakte Q-koorts en beloop of ernst van COVID-19 aannemelijk was. Drie huisartsen vonden dit niet aannemelijk en drie konden er geen uitspraak over doen. Bij vier (40%) van de 10 (bewezen of verdachte) COVID-19 patiënten met doorgemaakte Q-koorts was het beloop ernstig in vergelijking tot 70 (30%) van alle 230 (bewezen of verdachte) COVID-19 patiënten.

3. Hebben personen met doorgemaakte Q-koorts een grotere kans om aan COVID-19 te overlijden?

Eén (10%) van de 10 (bewezen of verdachte) COVID-19 patiënten met doorgemaakte Q-koorts (10%) is overleden, in vergelijking met 36 (16%) van alle 230 besproken (bewezen of verdachte) COVID-19 patiënten. In de 8 huisartspraktijken is 4% van de 994 (bewezen of verdachte) COVID-19 met een positieve SARS-CoV-2 test overleden.

5.4 Discussie

Uit dit onderzoek in acht huisartspraktijken in Noord-Brabant blijkt dat in het voorjaar van 2020 het aantal huisartspatiënten met (bewezen of verdachte) COVID-19 dat in het verleden Q-koorts doorgemaakt heeft niet veel groter is dan op basis van toeval verwacht zou worden.

Vanwege het geringe aantal geregistreerde huisartspatiënten met doorgemaakte Q-koorts en de grote onzekerheid over het totaal aantal Q-koorts patiënten, kan op basis van dit onderzoek niet vastgesteld worden of personen met doorgemaakte Q-koorts vatbaarder zijn voor COVID-19 en of ze een grotere kans hebben op een ernstiger beloop inclusief overlijden (zie verder in gecombineerde discussie).

6 Deelonderzoek 2 - Retrospectief cohortonderzoek bij personen met doorgemaakte Q-koorts

**RIVM, GGD Hart voor Brabant
Elke den Boogert, Marit de Lange, Ariene Rietveld en Lieke
Wielders**

6.1 Inleiding

Om te onderzoeken of personen met doorgemaakte Q-koorts een verhoogd risico hebben op infectie met SARS-CoV-2 en op een ernstiger beloop van COVID-19 heeft het RIVM in samenwerking met GGD Hart voor Brabant een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd.

6.2 Methode

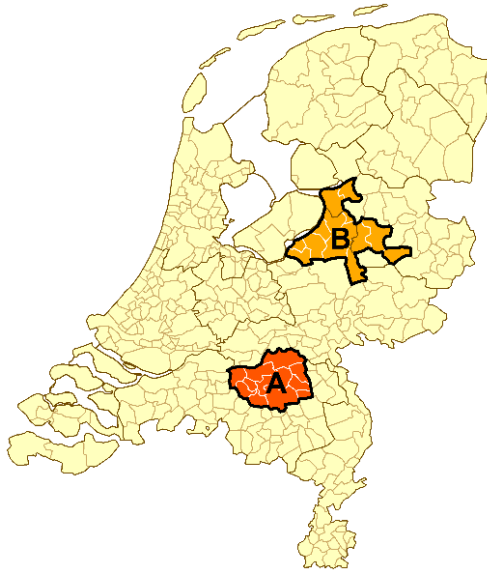
In het Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ) is van 2007 tot en met 2009 aan alle patiënten met acute Q-koorts op drie, zes en twaalf maanden na diagnose een controle van de afweerstoffen aangeboden. Ongeveer vier jaar na de acute Q-koorts diagnose werden ruim 1.900 patiënten uitgenodigd om nogmaals bloed te laten afnemen in het kader van het door ZonMw gefinancierde 'Q-HORT' onderzoek.[7] Van deze Q-HORT deelnemers gaven 1.447 personen toestemming opnieuw benaderd te mogen worden voor vervolgonderzoek. Voordat deze personen benaderd zijn voor vervolgonderzoek, is in januari 2021 middels de Basisregistratie Personen (BRP) gecontroleerd of ze nog in leven waren en of de adresgegevens nog klopten. Vervolgens zijn 1.304 personen uitgenodigd voor deelname aan het huidige onderzoek. Hun werd gevraagd een vragenlijst in te vullen waarmee informatie is verzameld over (I) demografische kenmerken en onderliggend lijden, (II) COVID-19-gerelateerde symptomen, (III) ziekenhuis- en/of Intensive Care (IC) opname en (IV) eventuele SARS-CoV-2 testuitslagen vanaf het begin van de COVID-19 pandemie tot en met januari 2021. Voor Q-HORT deelnemers die destijds toestemming gaven opnieuw benaderd te mogen worden, maar die volgens de BRP overleden waren in 2020 of 2021, heeft GGD Hart voor Brabant in haar registratiesysteem (HPzone) opgezocht of zij overleden zijn door of met infectie met SARS-CoV-2. Wanneer dat het geval was, is informatie m.b.t. demografie, symptomen en medische zorg vermeld in de melding van de positieve SARS-CoV-2 test in Osiris van deze personen, meegenomen in het onderzoek, zodat ook deze groep van personen met doorgemaakte Q-koorts in het onderzoek vertegenwoordigd is.

Voor de studiepopulatie (de deelnemers aan het vragenlijstonderzoek met doorgemaakte Q-koorts) is de incidentie van meldingen van een positieve SARS-CoV-2 test berekend per 100.000 personen voor februari 2020 tot en met januari 2021. Dit is gebaseerd op zelfgerapporteerde laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infecties voor de deelnemers die de vragenlijst ingevuld hebben. Deze incidentie is vergeleken met de naar leeftijd gestandaardiseerde incidentie van meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen in de algemene bevolking op basis van Osiris-meldingen in de periode februari 2020 tot en met januari 2021 in de 12 gemeentes waar de meeste Q-HORT deelnemers, en dus ook de huidige

studiepopulatie, wonen (Bernheze, Boekel, Boxtel, Haaren, Heusden, Landerd, Meierijstad, Oss, 's-Hertogenbosch, Sint-Michielsgestel, Uden, Vught).

Om de incidentie van een positieve SARS-CoV-2 test in de personen met doorgemaakte Q-koorts (deelnemers aan het vragenlijstonderzoek) te vergelijken met de incidentie van een positieve SARS-CoV-2 test in de algemene bevolking is, via Poisson regressie, de gestandaardiseerde incidentie ratio (Standardized Incidence Ratio; SIR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (95%BI) berekend. Aan het begin van de COVID-19 pandemie was de testcapaciteit zeer beperkt en werden alleen opgenomen patiënten met een ernstige acute respiratoire infectie, ziekenhuismedewerkers met COVID-19 gerelateerde symptomen en patiënten met onderliggende chronische aandoeningen of ouder dan 70 jaar getest op SARS-CoV-2. Vanaf 1 juni 2020 was het voor iedereen met (milde) klachten mogelijk zich te laten testen op SARS-CoV-2. Om zicht te krijgen op het effect van het veranderde testbeleid is naast de incidentie over de gehele studieperiode (1 februari 2020 t/m 31 januari 2021) ook de incidentie bepaald voor de periode van 1 februari 2020 tot en met 31 mei 2020 en voor de periode van 1 september 2020 tot en met 31 januari 2021. Dit is gedaan voor zowel de studiepopulatie als voor de algemene bevolking.

Om de ernst van infectie met SARS-CoV-2 na doorgemaakte Q-koorts te onderzoeken is conditionele logistische regressie uitgevoerd, waarbij de onderzoeksdeelnemers zijn gematcht op leeftijd en geslacht en datum van positieve testuitslag of eerste ziektedag met Osiris meldingen van laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infecties uit de eerder genoemde regio waar het grootste deel van de studiepopulatie woont (regio A). Daarnaast zijn de onderzoeksdeelnemers op dezelfde wijze gematcht met Osiris meldingen van laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infecties in een andere regio. Deze regio (regio B) bestaat uit 14 gemeentes in Overijssel en Gelderland waar de incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen tijdens de eerste periode van de pandemie (1 februari tot en met 31 mei 2020) vrijwel even hoog was als die in de gemeentes van de Q-HORT populatie, maar waar de Q-koorts incidentie in 2007-2010 aanzienlijk lager was (Elburg, Epe, Ermelo, Harderwijk, Hattem, Heerde, Nunspeet, Kampen, Oldebroek, Olst-Wijhe, Raalte, Rijssen-Holten, Voorst, Zwartewaterland). Hierbij zijn Odds Ratio's (OR) en 95% betrouwbaarheidsintervallen (95%BI) berekend voor ziekenhuisopname, IC-opname en sterfte en zijn de onderzoeksdeelnemers vergeleken met de algemene bevolking in regio A en in regio B. Onderzoeksdeelnemers die niet gematcht konden worden met Osiris meldingen zijn uitgesloten voor deze analyse.



Figuur 5 Regio A (gemeentes waar de meeste Q-HORT deelnemers en de huidige studiebevolking wonen) en regio B (gemeentes in Overijssel en Gelderland waar de incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen tijdens de eerste periode van de pandemie (1 februari t/m 31 mei 2020) vrijwel even hoog was als in regio A, maar waar de Q-koorts incidentie in 2007-2010 aanzienlijk lager was).

6.3 Resultaten

Een ingevulde vragenlijst is ontvangen voor 890 van de 1.304 benaderde deelnemers (respons 68%) en voor 10 overleden patiënten met een positieve SARS-CoV-2 test is informatie uit Osiris verkregen. De mediane leeftijd van de studiebevolking was 63 jaar (interkwartielafstand (IQR) 54-70 jaar) en 497 (55%) van de 900 deelnemers waren man. Van de meerderheid van de onderzoeksdeelnemers (570/900; 63,3%) was bekend dat ze minimaal één chronische aandoening hadden, exclusief Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) en chronische Q-koorts. De meest frequent voorkomende aandoeningen waren hart- en vaatziekten inclusief hypertensie (345/900; 38,3%), chronische longaandoening (121/900; 13,4%) en immuunstoornis (113/900; 12,6%). Daarnaast rapporteerden 249 van de 890 deelnemers (28,0%) aan het vragenlijstonderzoek QVS en 122 (13,7%) chronische Q-koorts.

In totaal rapporteerden 66 van de 890 (7,4%) deelnemers aan het vragenlijstonderzoek een laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie. De incidentie van meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen in deze personen met doorgemaakte Q-koorts was 7.415/100.000 (95%BI 5.627-9.205). De naar leeftijd gestandaardiseerde incidentie van meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen was significant lager in de algemene bevolking (5.786/100.000). Het verschil in incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen tussen personen met doorgemaakte Q-koorts (deelnemers aan het vragenlijstonderzoek) en de algemene bevolking was in de periode van februari 2020 tot juni 2020 aanzienlijk groter dan in de periode van september 2020 tot februari 2021 (zie tabel 3).

Negen (13,6%) van de 66 deelnemers met een zelfgerapporteerde laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie zijn opgenomen geweest in het ziekenhuis, waarvan 2 (3,0%) op de IC. Van de tien Q-HORT deelnemers, die destijds toestemming gaven opnieuw benaderd te mogen worden maar waren overleden met een positieve SARS-CoV-2 test, waren zeven opgenomen in het ziekenhuis, waarvan drie op de IC. In totaal konden 73 van deze 76 onderzoeksdeelnemers op leeftijd, geslacht en datum van positieve testuitslag of eerste ziektedag gematcht worden aan Osirismeldingen in zowel regio A als regio B. Voor deze deelnemers is gekeken naar het ziektebeloop na een positieve SARS-CoV-2 test. Twee deelnemers konden niet gematcht worden omdat de datum van eerste ziektedag en positieve testuitslag ontbrak en één persoon viel buiten de twee genoemde periodes (tussen 1 juni en 30 augustus 2020).

Veertien (19,2%) van de 73 onderzoeksdeelnemers met doorgemaakte Q-koorts zijn opgenomen in het ziekenhuis, vijf (6,9%) op de IC en negen (12,3%) zijn overleden. Voor de gematchte Osiris meldingen in regio A is dit respectievelijk 12 (16,4%), 2 (2,7%) en 6 (8,2%) en in regio B is dit respectievelijk 11 (15,1%), 4 (5,5%) en 7 (9,6%). De ernst van infectie met SARS-CoV-2 bij personen met doorgemaakte Q-koorts, gebaseerd op ziekenhuisopname, IC-opname en overlijden, is niet significant verschillend van de ernst van infectie met SARS-CoV-2 bij personen in de algemene bevolking in zowel regio A als regio B (tabel 4A en 4B).

6.4 Discussie

De incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen in de Q-HORT populatie van personen met doorgemaakte Q-koorts (deelnemers vragenlijst onderzoek) was in de eerste periode van de COVID-19 pandemie significant hoger dan die in de algemene bevolking. Hierbij dient wel vermeld te worden dat de Q-HORT populatie een geselecteerde populatie was, waarbij de meerderheid tenminste één onderliggende aandoening al dan niet in combinatie met chronische Q-koorts en QVS had (63% minimaal één onderliggende aandoening en 74% wanneer ook chronische Q-koorts en QVS hierbij worden meegerekend). In vergelijking had naar schatting 57% van de Nederlandse volwassenen op 1 januari 2019 bevolking één of meer chronische aandoeningen.[8] In de beginperiode van de COVID-19 pandemie, toen de testcapaciteit in Nederland nog zeer beperkt was, werden patiënten met onderliggende aandoeningen relatief vaker getest op SARS-CoV-2. Dit kan de hogere incidentie van SARS-CoV-2 testen in de studiepopulatie, vergeleken met die in de algemene bevolking, in ieder geval deels verklaren. Vanaf september 2020, toen het inmiddels voor iedereen met (milde) klachten mogelijk was zich te laten testen op SARS-CoV-2, was het verschil in incidentie tussen de Q-HORT populatie en algemene populatie minder groot en niet meer statistisch significant.

Op basis van de resultaten van dit deelonderzoek kan niet geconcludeerd worden dat het beloop van infectie met SARS-CoV-2 bij personen met doorgemaakte Q-koorts anders is dan bij personen met een positieve SARS-CoV-2 test uit de controleregio's (zie verder in gecombineerde discussie).

Tabel 3 Incidentie per 100.000 personen voor (zelfgerapporteerde) laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie in personen met doorgemaakte Q-koorts en de incidentie van meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen in de algemene bevolking, 2020-2021.

	Incidentie (zelfgerapporteerde) laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie in personen met doorgemaakte Q-koorts (95%BI) ⁶	Incidentie meldingen positieve SARS-CoV-2 testen in algemene bevolking ^{3,4}	SIR ⁵ (95%BI) ⁶
Totale periode:	7.415	5.786	1,28
febr. 2020 t/m jan.2021	(5.627 - 9.205)		(0,99 - 1,63)
Eerste periode:	1.573	695	2,26
febr. 2020 t/m mei 2020 ¹	(749 - 2.397)		(1,24 - 3,80)
Tweede periode:	5.506	5.016	1,10
sept. 2020 t/m jan. 2021 ²	(3.964 - 7.047)		(0,81 - 1,45)

¹ SARS-CoV-2 PCR testcapaciteit was zeer beperkt tijdens deze periode. Alleen opgenomen patiënten met een ernstige acute respiratoire infectie, ziekenhuismedewerkers met COVID-19 gerelateerde symptomen en patiënten met onderliggende chronische aandoeningen of ouder dan 70 jaar werden getest op SARS-CoV-2

² SARS-CoV-2 PCR testen waren beschikbaar voor iedereen met COVID-19 gerelateerde symptomen

³ Bernheze, Boekel, Boxtel, Haaren, Heusden, Landerd, Meierijstad, Oss, 's-Hertogenbosch, Sint-Michielsgestel, Uden, Vught

⁴ Incidentie in de algemene bevolking is gestandaardiseerd naar de leeftijdsverdeling van de deelnemers aan het onderzoek, waardoor geen 95% betrouwbaarheidsinterval berekend kon worden

⁵ Standardized Incidence Ratio - gestandaardiseerde incidentie ratio in personen met doorgemaakte Q-koorts tov de algemene bevolking in de controle regio

⁶ 95% betrouwbaarheidsinterval

Tabel 4A Aantal ziekenhuisopnames, Intensive Care opnames en overlijdens bij personen met (zelfgerapporteerde) laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie in personen met doorgemaakte Q-koorts (N=73) en bij meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen in de algemene bevolking in regio A (N=73), 2020-2021.

	Personen met doorgemaakte Q-koorts		Personen uit de algemene bevolking in regio A ¹		Odds Ratio	(95%BI) ²
	N	%	N	%		
Ziekenhuisopname	14	19,2	12	16,4	1,29	(0,48–3,45)
IC-opname ³	5	6,9	2	2,7	2,50	(0,49–12,9)
Overlijden	9	12,3	6	8,2	2,00	(0,50–8,00)

¹ Bernheze, Boekel, Boxtel, Haaren, Heusden, Landerd, Meierijstad, Oss, 's-Hertogenbosch, Sint-Michielsgestel, Uden, Vught

² 95% betrouwbaarheidsinterval

³ Intensive Care

Tabel 4B Aantal ziekenhuisopnames, Intensive Care opnames en overlijdens bij personen met (zelfgerapporteerde) laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie in personen met doorgemaakte Q-koorts (N=73) en bij meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen in de algemene bevolking in regio B (N=73), 2020-2021.

	Personen met doorgemaakte Q-koorts		Personen uit de algemene bevolking in regio B ¹		Odds Ratio	(95%BI) ²
	N	%	N	%		
Ziekenhuisopname	14	19,2	11	15,1	1,38	(0,55–3,42)
IC-opname ³	5	6,9	4	5,5	1,67	(0,40–6,97)
Overlijden	9	12,3	7	9,6	1,67	(0,40–6,97)

¹ Elburg, Epe, Ermelo, Harderwijk, Hattem, Heerde, Nunspeet, Kampen, Oldebroek, Olst-Wijhe, Raalte, Rijssen-Holtten, Voorst, Zwartewaterland

² 95% betrouwbaarheidsinterval

³ Intensive Care

7 Deelonderzoek 3 - Retrospectief cohortonderzoek bij patiënten die op de spoedeisende hulp van gediagnosticeerd met COVID-19

**Jeroen Bosch Ziekenhuis, Bernhoven
Jesper Weehuizen en Peter Wever**

7.1 Inleiding

Om antwoord te krijgen op de vraag of doorgemaakte Q-koorts geassocieerd is met een ernstiger beloop van COVID-19 is een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd in COVID-19 patiënten van 18 jaar en ouder die tijdens de eerste periode van de pandemie (1 maart tot 31 mei 2020) gediagnosticeerd zijn op de spoedeisende hulp (SEH) van het JBZ en Bernhoven.

7.2 Methode

Bij dit onderzoek is gebruik gemaakt van elektronische patiëntdossiers (EPD) van genoemde ziekenhuizen en het modulair laboratorium informatiesysteem (Molis) van het Regionaal Laboratorium voor Medische Microbiologie en Infectiepreventie (RLMMI) in het JBZ. Vanuit Molis kan achterhaald worden welke patiënten in het JBZ en Bernhoven zijn gediagnosticeerd met COVID-19 en kan nagegaan worden of deze patiënten eerder Q-koorts hebben doorgemaakt en, indien dit onbekend is, of er sera beschikbaar zijn om de Q-koorts serostatus van de patiënten ten behoeve van dit deelonderzoek alsnog te bepalen. Alle volwassen patiënten (18 jaar en ouder) die op de SEH van het JBZ en Bernhoven zijn gediagnosticeerd met COVID-19 gedurende de eerste periode van de pandemie (1 maart tot 31 mei 2020) zijn geïnccludeerd in deze studie. Dit betreft alle patiënten op de SEH met een PCR-bevestigde SARS-CoV-2 infectie. De Q-koorts status van deze patiënten werd in eerste instantie bepaald op basis van eerder verrichte diagnostiek naar *Coxiella burnetii*⁶, waarbij het hebben doorgemaakt van Q-koorts is gedefinieerd als een positieve uitslag van één van de volgende laboratoriumtesten: positieve *Coxiella burnetii* PCR op serum, plasma, sputum of weefsel, positieve Q-koorts IgM of IgG serologie. Wanneer er een negatieve Q-koorts IgM of IgG serologie werd gevonden die bepaald was na de Q-koorts uitbraak, d.w.z. na januari 2011, werd aangenomen dat de patiënt geen Q-koorts doorgemaakt had. Indien er geen Q-koorts diagnostiek verricht was, of alleen een negatieve serologie uitslag werd gevonden, die bepaald was voor januari 2011, zijn alsnog Q-koorts IgG antistoffen bepaald in ingevroren bloed van de geïnccludeerde COVID-19 patiënten. Hiervoor is gebruik gemaakt van serum (restmateriaal) dat voor routine bepalingen is ingestuurd en opgeslagen in het RLMMI. Als er geen restmateriaal op het RLMMI was, is waar mogelijk gebruik gemaakt van ingevroren plasma afgenomen ten behoeve van de BioMarCo studie, een studie onder COVID-19 patiënten opgenomen in het Radboud UMC, JBZ en Bernhoven (BioMarCo-19 – CMO 2020-6344).

⁶ De bacterie die Q-koorts veroorzaakt

Logistische regressie is uitgevoerd om COVID-19 patiënten met doorgemaakte Q-koorts te vergelijken met COVID-19 patiënten zonder doorgemaakte Q-koorts wat betreft ernstig beloop van SARS-CoV-2 infectie. De primaire uitkomst ernstig beloop was gedefinieerd als het gecombineerd eindpunt van sterfte in het ziekenhuis, opname op Intensive Care (IC) of ontslag naar hospice. Als secundaire uitkomsten zijn mortaliteit, IC-opname en opname op een verpleegafdeling bekeken. Patiëntkarakteristieken en de genoemde uitkomstmaten zijn retrospectief verzameld uit het EPD in het JBZ en Bernhoven. In deze analyse is gecorrigeerd voor Body Mass index (BMI), geslacht, leeftijd en immuungecompromitteerde status en voor de onderliggende aandoeningen maligniteit, hart- en vaatziekten, chronische longziekte en diabetes mellitus in de voorgeschiedenis, wanneer deze gediagnosticeerd zijn voor 2011.

7.3 Resultaten

De studiepopulatie bestond uit 629 COVID-19 patiënten die zich presenteren op de SEH, waarvan 117 (18,6%) met doorgemaakte Q-koorts. Eén (0,9%) van de patiënten met doorgemaakte Q-koorts had bewezen chronische Q-koorts en twee (1,7%) hadden mogelijke chronische Q-koorts. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 5. Voor 133 (21,1%) van de 629 patiënten met COVID-19 was de Q-koorts status al bekend. Bij 52 (39,1%) hiervan was op grond van eerder verrichtte diagnostiek bekend dat ze Q-koorts doorgemaakt hadden. Van de overige 496 patiënten, waar de Q-koorts status voor dit onderzoek alsnog bepaald is, hadden 65 (13,1%) patiënten een doorgemaakte Q-koorts infectie.

Er was geen statistisch significant verschil in primaire uitkomst tussen COVID-19 patiënten die wel of niet Q-koorts doorgemaakt hebben. Ook na correctie voor confounders was dit verschil niet significant (tabel 6). Ditzelfde gold voor de secundaire uitkomsten mortaliteit, IC-opname en opname op een verpleegafdeling.

7.4 Discussie

Uit dit deelonderzoek blijkt dat doorgemaakte Q-koorts geen risicofactor is voor een ernstiger beloop bij patiënten van 18 jaar en ouder die op de SEH gediagnosticeerd zijn met COVID-19 (zie verder in gecombineerde discussie).

Tabel 5 Baseline karakteristieken van patiënten met COVID-19 op de spoedeisende hulp van het Jeroen Bosch Ziekenhuis of Bernhoven (1 maart-31 mei 2020)

Karakteristieken	Totaal ¹ n = 629	Q-koorts status positief n = 117	Q-koorts status negatief n = 512	p-waarde ²
Leeftijd in jaren	68,0 ± 12,5	67,5 ± 11,2	68,1 ± 12,7	0,635
Mannelijk geslacht	412 (65,5%)	83 (70,9%)	329 (64,3%)	0,170
Charlson Comorbidity Index (CCI)	0,0 (IQR ³ :0,0-1,0)	0,0 (IQR:0,0-1,0)	0,0 (IQR:0,0-1,0)	0,579
Body Mass Index (BMI)	28,5 ± 5,1	29,3 ± 5,0	28,4 ± 5,1	0,090
Voorgeschiedenis:				
• Hart en vaatziekten	250 (39,7%)	52 (44,4%)	198 (38,7%)	0,250
• Chronische longziekte	111 (17,6%)	23 (19,7%)	88 (17,2%)	0,527
• Diabetes Mellitus	141 (22,4%)	30 (25,6%)	111 (21,7%)	0,354
• Immuungecompromiteerde status	72 (11,4%)	9 (7,7%)	63 (12,3%)	0,123
• Lymfoom	9 (1,4%)	0 (-)	9 (1,8%)	0,222
• Leukemie	10 (1,6%)	4 (3,4%)	6 (1,2%)	0,157
• Maligniteit	85 (13,5%)	18 (15,4%)	67 (13,1%)	0,512
• Met metastase	8 (2,5%)	2 (1,7%)	6 (1,2%)	0,646
• Verpleeghuis	16 (2,5%)	3 (2,6%)	13 (2,5%)	1,000
Spoedeisende hulp (SEH) presentatie				
• Zuurstof nodig	435 (69,2%)	79 (67,5%)	356 (69,5%)	0,671
• Modified Early Warning Score (MEWS)	2,0 (IQR:2,0-4,0)	2,0 (IQR:2,0-4,0)	2,0 (IQR:1,0-4,0)	0,796
• (Hydroxy)chloroquine behandeling	387 (61,5%)	75 (64,1%)	312 (60,9%)	0,526
Klachten bij presentatie				
• Benauwdheid	441 (70,1%)	93 (79,5%)	348 (68,0%)	0,014
• Hoesten	411 (65,3%)	76 (65,0%)	335 (65,4%)	0,932
• Thoracale pijn	59 (9,4%)	10 (8,5%)	49 (9,6%)	0,732

¹ Binaire variabelen zijn gepresenteerd als absolute getallen en percentages (%), continue variabelen zijn gepresenteerd als gemiddelden met (±) standaard deviaties voor variabelen met een normale verdeling en medianen met interkwartielafstand (IQR) voor variabelen die niet normaal verdeeld zijn.

² P-waardes zijn berekend door middel van de Pearson's chi square test voor het vergelijken van proporties tussen groepen, independent sample t-test om gemiddelden te vergelijken van normaal verdeelde variabelen en de Mann-Whitney U test voor niet normaal verdeelde variabelen

³ InterQuartile Range – interkwartielafstand

Tabel 6 Risico op ernstiger beloop voor patiënten met COVID-19 op de spoedeisende hulp van het Jeroen Bosch Ziekenhuis of Bernhoven in relatie tot Q-koorts status (1 maart-31 mei 2020)

	Q-koorts status positief n=117 n(%)	Q-koorts status negatief n=512 n (%)	Odds Ratio (95% BI) ¹	Gecorrigeerde Odds Ratio ³ (95% BI)
Gecombineerde primaire uitkomst ²	47 (40,2)	207 (40,4)	0,99 (0,66-1,49)	0,93 (0,61-1,42)
Mortaliteit	26 (22,2)	130 (25,4)	0,84 (0,52-1,36)	0,83 (0,49-1,39)
Intensive Care opname	29 (24,8)	97 (19,7)	1,34 (0,84-2,15)	1,30 (0,80-2,11)
Opname verpleegafdeling	105 (89,7)	473 (92,4)	0,721 (0,37- 1,43)	0,61 (0,30-1,24)

¹ 95% betrouwbaarheidsinterval

² Gecombineerd eindpunt van sterfte in het ziekenhuis, opname op Intensive Care of ontslag naar hospice

³ Gecorrigeerd voor Body Mass index (BMI), geslacht, leeftijd en immuungecompromiteerde status en voor de onderliggende aandoeningen maligniteit, hart- en vaatziekten, chronische longziekte en diabetes mellitus in de voorgeschiedenis, wanneer deze gediagnosticeerd zijn voor 2011

8 Gecombineerde discussie

Op 27 februari 2020 werd de eerste COVID-19 patiënt in Nederland bevestigd. Daarna nam het aantal meldingen al snel toe. Vooral de provincie Noord-Brabant was het aantal positieve SARS-CoV-2 testen in deze periode hoog. Dit hangt samen met meerdere introducties van het virus door geïnfecteerde personen die in februari terugkeerden van hun voorjaarsvakantie in Noord-Italië en Oostenrijk, waarna het virus zich verder verspreid heeft tijdens carnavalsvieringen. In het noordelijk deel van Nederland was de voorjaarsvakantie toen al afgelopen en wordt carnaval minder intensief gevierd. In het oostelijk deel van de provincie Noord-Brabant was ook de incidentie van Q-koorts hoog tijdens de Q-koorts epidemie in 2007-2010. Uit verkennende analyses met de landelijke meldingsdata in Osiris (oriënterende analyse RIVM) blijkt er een statistisch significante geospatiele associatie te zijn tussen de Q-koorts meldingen in de periode 2007-2010 en de meldingen van positieve SARS-CoV-2 testen tijdens de periode van januari 2020 tot en met 8 juni 2021 in een studiegebied waar de Q-koorts incidentie hoog was in 2007-2010. Deze associatie is het sterkst in de eerste periode van de pandemie in Nederland (tot en met 31 mei 2020). In een studie in huisartspraktijken in Noord-Brabant (deelonderzoek 1) was de prevalentie van doorgemaakte Q-koorts hoger bij (bewezen of verdachte) COVID-19 patiënten dan bij de totale patiëntenpopulatie van de deelnemende praktijken (respectievelijk 4% en 2%). Dit is echter gebaseerd op een gering aantal patiënten. Bij een studie in personen met doorgemaakte Q-koorts, die eerder deelnamen aan de Q-HORT studie [7] rapporteerde circa 8% van de deelnemers een laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infectie (deelonderzoek 2). De incidentie van een zelfgerapporteerde positieve SARS-CoV-2 test in deze studiepopulatie was in de eerste periode van de COVID-19 pandemie (februari t/m mei 2020) significant hoger dan deze incidentie in de algemene bevolking in dezelfde regio, gebaseerd op Osiris meldingen. Voor de tweede periode (september 2020 t/m januari 2021) was het verschil in incidenties niet significant. Op basis van het onderzoek in de huisartspraktijk (deelonderzoek 1) en in de populatie van personen met doorgemaakte Q-koorts (deelonderzoek 2) kan niet geconcludeerd worden dat het beloop van een SARS-CoV-2 infectie bij personen met doorgemaakte Q-koorts anders is dan bij personen zonder doorgemaakte Q-koorts. Ook bij personen met doorgemaakte Q-koorts en een positieve SARS-CoV-2 test die zo ziek waren dat ze naar de spoedeisende hulp van het ziekenhuis moesten (deelonderzoek 3), komt ernstig beloop van de SARS-CoV-2 infectie niet vaker voor dan bij personen zonder doorgemaakte Q-koorts.

De hoge incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen in de onderzoeksdeelnemers met doorgemaakte Q-koorts (deelonderzoek 2) is in ieder geval deels te verklaren doordat dit een geselecteerde populatie is die niet representatief is voor de algemene bevolking. Deze studiepopulatie heeft namelijk al deelgenomen aan het Q-HORT onderzoek in 2011-2013, toestemming gegeven voor eventueel vervolgonderzoek en vervolgens deelgenomen aan het huidige onderzoek. Zij zijn dus zeer bereid tot deelname aan wetenschappelijk

onderzoek, wat mogelijk komt doordat zij nog steeds gezondheidsproblemen ervaren ten gevolge van de doorgemaakte Q-koorts. In de studiepopulatie met doorgemaakte Q-koorts had 63% (570 deelnemers) ten minste één zelfgerapporteerde onderliggende aandoening. Op 1 januari 2019 had naar schatting 57% van de Nederlandse volwassen bevolking één of meer chronische aandoeningen.[8] Daarnaast rapporteerde tevens 14% (122 deelnemers) van de studiepopulatie chronische Q-koorts en 28% (249 deelnemers) Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS). Uit de literatuur is bekend dat bij circa 2% van de personen met doorgemaakte Q-koorts chronische Q-koorts voorkomt en dat naar schatting 20% QVS krijgt. Deze percentages waren dus hoger in de onderzoeksdeelnemers afkomstig uit de Q-HORT populatie, wat bevestigt dat dit een geselecteerde populatie is.[9,10] In de beginperiode van de COVID-19 pandemie in Nederland, toen de testcapaciteit nog zeer beperkt was, werden mensen met onderliggende aandoeningen relatief vaker getest op SARS-CoV-2 vanwege de kans op een ernstiger beloop. Het grote aandeel onderzoeksdeelnemers met onderliggende aandoeningen verklaart waarschijnlijk deels de hogere incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen in deze studiepopulatie. Vanaf september 2020, toen het inmiddels voor iedereen met (milde) klachten mogelijk was zich te laten testen op SARS-CoV-2, was het verschil in incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen tussen de studiepopulatie met doorgemaakte Q-koorts en de algemene bevolking minder groot en niet meer statistisch significant.

Van verschillende onderliggende aandoeningen (co-morbiditeiten), waaronder hart- en vaatziekten, diabetes, immuunstoornissen, longaandoeningen en obesitas, is bekend dat ze een rol spelen bij het beloop van COVID-19.[11,12] Dit komt overeen met de bevindingen in het onderzoek in de huisartsenpraktijk (deelonderzoek 1). De meest voorkomende aandoeningen bij de 230 patiënten met (bewezen of verdachte) COVID-19 zijn hart- en vaatziekten (29%), hypertensie (23%) en hartaandoeningen (21%), longaandoeningen, COPD en/of astma (19%), overgewicht of obesitas (13%), nierziekte of nierinsufficiëntie (13%) en diabetes (13%). Doorgemaakte Q-koorts komt minder vaak voor en staat, samen met dementie/Alzheimer, bij deze patiënten op de negende plaats van onderliggende aandoeningen (4%). In de populatie van patiënten waarbij COVID-19 gediagnosticeerd is op de spoedeisende hulp van het JBZ en Bernhoven (deelonderzoek 3) is, na correctie voor leeftijd, geslacht, BMI en onderliggende aandoeningen, geen significant verschil in ernstig beloop gevonden tussen patiënten die wel en niet eerder Q-koorts doormaakten. Ernstig beloop is hierbij gedefinieerd als het gecombineerd eindpunt van sterfte in het ziekenhuis, opname op de Intensive Care (IC) of ontslag naar hospice. Er werd ook geen tussen verschil gevonden tussen COVID-19 patiënten die wel en die niet eerder Q-koorts doormaakten wat betreft de kans op overlijden tijdens ziekenhuisopname, opname op de IC of opname op een verpleegafdeling.

Een preliminaire studie in 2020 onder patiënten opgenomen in het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ) in Nijmegen vond een hoge seroprevalentie van Q-koorts gebaseerd op IgG antistoffen onder COVID-19 patiënten (16%) [13] in vergelijking met eerdere schattingen

van de seroprevalentie in populaties in hoogerisicogebieden (12-15%).^[1,14] In het huidige onderzoek in het JBZ en Bernhoven (deelonderzoek 3) bleek 18% van de opgenomen patiënten met een positieve SARS-CoV-2 test eerder Q-koorts doorgemaakt te hebben. Dit hogere percentage personen met doorgemaakte Q-koorts is te verklaren doordat de incidentie van Q-koorts in 2007-2010 hoger was in de regio van het JBZ en Bernhoven dan in de regio van het CWZ. Daarnaast is in het huidige onderzoek de diagnose doorgemaakte Q-koorts niet alleen gebaseerd op recent bepaalde IgG antistoffen, maar ook op IgG en IgM serologie en PCR op serum, plasma, sputum of weefsel eerder bepaald in klinische zorg. De prevalentie van doorgemaakte Q-koorts bij patiënten met (bewezen of verdachte) COVID-19 in de huisartspraktijk (deelonderzoek 1), gebaseerd op informatie in het huisarts informatiesysteem, is 3%. Dit betreft patiënten die hun huisarts eerder consulteerden vanwege Q-koorts klachten. Deze prevalentie is lager dan de seroprevalentie aangezien 60% (of mogelijk meer) van de *Coxiella burnetii* infecties (veroorzaker van Q-koorts) zeer mild of asymptomatisch verloopt en er dan dus geen diagnostiek gedaan wordt. Het werkelijke aantal patiënten in de huisartspraktijk met doorgemaakte Q-koorts zal dus hoger zijn.

Conclusie

Er is ruimtelijke overlap tussen de regio's met een hoge Q-koorts incidentie tijdens de Q-koorts epidemie in 2007-2010 en een hoge incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen in de eerste periode van COVID-19 pandemie. Daarnaast is de incidentie van zelfgerapporteerde laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2 infecties in personen met doorgemaakte Q-koorts woonachtig in het oostelijk deel van Noord-Brabant hoger dan de incidentie van positieve SARS-CoV-2 testen in de algemene bevolking. Dit is in ieder geval deels te verklaren doordat zij waarschijnlijk vaker getest zijn vanwege onderliggende aandoeningen en de daarmee samenhangende kans op ernstiger beloop. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat het beloop van SARS-CoV-2 infectie ernstiger is bij personen met doorgemaakte Q-koorts.

Naast de ruimtelijke overlap van regio's met een hoge incidentie van SARS-CoV-2 testen en regio's waar in 2007-2010 veel Q-koorts voorkwam, was er in het begin van de COVID-19 pandemie in Nederland ook ruimtelijke overlap met regio's met een slechtere luchtkwaliteit door veehouderij. De mogelijke relatie tussen luchtkwaliteit (beïnvloed door verschillende bronnen van luchtverontreiniging) en COVID-19 is onderwerp van een meerjarig onderzoek dat RIVM samen met externe partners in opdracht van de ministeries van LNV, VWS en I&W uitvoert.^[15,16]

⁷ De bacterie die Q-koorts veroorzaakt

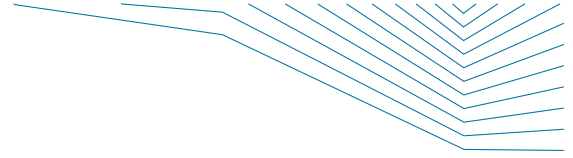
9 Referenties

1. van der Hoek W, Hogema BM, Dijkstra F, Rietveld A, Wijkmans CJ, Schneeberger PM, Zaaijer HL. Relation between Q fever notifications and Coxiella burnetii infections during the 2009 outbreak in The Netherlands. *Euro Surveill* 2012 19; 17(3): 20058.
2. Vos ERA, den Hartog G, Schepp RM, Kaaijk P, van Vliet J, Helm K, Smits G, Wijmenga-Monsuur A, Verberk JDM, van Boven M, van Binnendijk RS, de Melker HE, Mollema L, van der Klis FRM. *J Epidemiol Community Health* 2021;75:489–495.
3. Prins K. Population register data, basis for the Netherlands' Population Statistics. Report 2016|01. Bevolkingstrends. Den Haag 2016: Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).
4. Kohler U, Zeh J. Apportionment Methods. *The Stata Journal* 2012, 375-392.
5. Sauter F, van Zanten M, van der Swaluw E, Aben J, de Leeuw F, van Jaarsveld. The OPS-model. Description of OPS 4.5. 2. Bilthoven 2018: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).
6. Knol F. Van hoog naar laag; van laag naar hoog. Den Haag 1998: Sociaal en Cultureel Planbureau.
7. Wielders CC, van Loenhout JA, Morroy G, Rietveld A, Notermans DW, Wever PC, Renders NH, Leenders AC, van der Hoek W, Schneeberger PM. Long-Term Serological Follow-Up of Acute Q-Fever Patients after a Large Epidemic. *PLoS One* 2015; 10(7): e0131848.
8. Volksgezondheidszorg.info. Chronische aandoeningen en multimorbiditeit. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven 2021
<https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/chronische-aandoeningen-en-multimorbiditeit/cijfers-context/huidige-situatie#bronverantwoording>.
9. Chronische Q-koorts. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven 2021. <https://www.rivm.nl/q-koorts/chronische-q-koorts>.
10. Q-koortsvermoeidheidssyndroom. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven 2021. <https://www.rivm.nl/q-koorts/qvs>.
11. McKeigue PM, Weir A, Bishop J, McGurnaghan SJ, Kennedy S, McAllister D, Robertson C, Wood R, Lone N, Murray J, Caparrotta TM, Smith-Palmer A, Goldberg D, on behalf of Public Health Scotland COVID-19 Health Protection Study Group. Rapid Epidemiological Analysis of Comorbidities and Treatments as risk factors for COVID-19 in Scotland (REACT-SCOT): A population-based case-control study. *PLOS Medicine* 2020; 17(10): e1003374.
12. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Zi Hui W, Rui F, Tang Sook Yee N, Liu C, Nilesh Nerurkar S, Chua Ying Kai J, Li Peng Teng M, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of Clinical Characteristics, Risk factors and Outcomes. *J Med Virol*. 2020 Aug 13 : 10.1002/jmv.26424.

13. Mulder B, Walk J, Dautzenberg M, Olde Lohuis A, Nabuurs M, Dofferhoff T. Doorgemaakte Q- koorts geassocieerd met ernstige ziekte of sterfte van COVID- 19-patiënten? Ned Tijdschr Med Microbiol 2020; 28: nr4.
14. Kampschreur LM, Hagens JC, Wienders CC, Elsman P, Lestrade PJ, Koning OH, Oosterheert JJ, Renders NH, Wever PC. Epidemiol Infect. 2013 Apr;141(4):847-51.
15. Luchtkwaliteit en COVID-19. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven 2021. <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/onderzoek/luchtkwaliteit>.
16. Onderzoek luchtkwaliteit, veehouderij en COVID-19 en consultatie algemene regels industriële emissies. Tweede Kamer der Staten Generaal, Den Haag 2021. https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2021Z11077&did=2021D24048

10 Bijlage

Factsheet: Triemstra M, Yzermans CJ. Q-koorts en COVID-19: een verband is moeilijk aan te tonen bij patiënten van huisartspraktijken in Noord-Brabant. Utrecht: Nivel, 2021.



NIVEL ONDERZOEK RAMPEN EN MILIEUDREIGINGEN

Q-koorts en COVID-19: een verband is moeilijk aan te tonen bij patiënten van huisartspraktijken in Noord-Brabant

Mattanja Triemstra, Joris IJzermans

Enkele regio's in het oosten van de provincie Noord-Brabant zijn begin 2020 zwaar getroffen door de COVID-19 epidemie. Opvallend is de ruimtelijke overlap met regio's waar tijdens de epidemie van 2007-2010 veel Q-koorts voorkwam. Om na te gaan of Q-koorts een rol speelde bij het vóórkomen en het beloop van COVID-19 is eind 2020 een onderzoek uitgevoerd bij elf huisartsen van acht huisartspraktijken in Oost-Brabant. De resultaten laten zien dat er mogelijk enige samenhang is tussen Q-koorts en COVID-19, omdat zowel de vatbaarheid als het beloop van COVID-19 iets ongunstiger lijken te zijn voor de (ex-)Q-koorts patiënten. Maar door het geringe aantal getraceerde Q-koorts patiënten dat in de eerste golf van 2020 COVID-19 kreeg (10 van de 230 nader onderzochte COVID-19 patiënten), zijn op basis van dit onderzoek geen harde conclusies te trekken.

Onderzoeksvragen

Om inzicht te krijgen in de relatie tussen doorgemaakte Q-koorts¹ en het vóórkomen en het beloop van COVID-19, is met een inventarisatie bij acht huisartspraktijken en elf huisartsen in Noord-Brabant antwoord gezocht op de centrale onderzoeksvraag: **Hebben mensen na het doormaken van Q-koorts een verhoogd risico op een infectie met SARS-CoV-2 en een ernstig beloop van COVID-19?**

De veronderstelling die hieraan ten grondslag ligt is dat mensen die Q-koorts hadden of nog hebben mogelijk extra kwetsbaar zijn door chronische infecties en bijkomende klachten (zoals vaataandoeningen of ontstekingen aan vaten of hartkleppen) of dat zij door een verzwakte afweer mogelijk meer kans hebben op nieuwe infecties (Kampschreur et al., 2015). Bijvoorbeeld bij de uitbraak van SARS-CoV-2, het virus dat verantwoordelijk is voor de COVID-19 pandemie waar Nederland begin 2020 mee te maken kreeg. In de eerste golf (maart-mei 2020) werd in het bijzonder Noord-Brabant door COVID-19 getroffen (RIVM, 2020; Hooiveld et al., 2020) en het verspreidingsgebied vertoonde een opvallende gelijkenis met de uitbraak van Q-koorts in 2007-2010 (Mulder et al., 2020).

Achtereenvolgens worden in deze factsheet de volgende sub-vragen beantwoord:

- Hebben patiënten met Q-koorts een grotere kans op COVID-19? Oftewel: zijn (ex-)Q-koorts patiënten vatbaarder voor COVID-19?
- Is het beloop van COVID-19 ernstiger bij (ex-)Q-koorts patiënten?
- Hebben (ex-)Q-koorts patiënten een grotere kans om aan COVID-19 te overlijden?

Zie voor een nadere beschrijving en verantwoording 'Het onderzoek' achterin deze factsheet.

Hebben patiënten met Q-koorts een grotere kans op COVID-19?

Meningen van huisartsen

Om na te gaan of er een relatie is tussen doorgemaakte Q-koorts en het vóórkomen of beloop van COVID-19, is om te beginnen aan de elf geïnterviewde huisartsen gevraagd naar hun mening of indruk. Hun antwoorden lopen uiteen (zie ook het tekstkader). Zes huisartsen vonden een relatie met de vatbaarheid voor COVID-19 niet aannemelijk ('nee' of

'zeker niet'), vier huisartsen vonden dit wel aannemelijk ('waarschijnlijk' of 'zou kunnen') en één huisarts kon hier geen uitspraak over doen (geen patiënten met Q-koorts en COVID-19). Verder vonden vijf huisartsen een relatie tussen Q-koorts en het beloop of de ernst van COVID-19 wel aannemelijk, drie huisartsen 'zeker niet' en drie huisartsen wisten het niet omdat het aantal bij hen bekende (ex-)Q-koorts patiënten met COVID-19 daarvoor te gering was. Op de vraag of patiënten zelf een relatie leggen tussen doorgemaakte Q-koorts en COVID-19 antwoordden de meeste huisartsen ontkennend (6x 'nee') of onwetend (2x 'weet niet'). Volgens twee huisartsen zijn sommige patiënten er wel bang voor.

Uitspraken van huisartsen

Over het verband tussen Q-koorts en het vóórkomen of beloop van COVID-19

"Lastig want ik vind de aantallen nog zo klein. Ik kan me wel voorstellen dat mensen die Q-koorts hebben doorgemaakt - en daar heb ik er toch wat van in de praktijk die daar toch echt de chronische klachten van hebben overgehouden - dat die wellicht wat vatbaarder zouden zijn, of in ieder geval een vervelender beloop van de COVID, maar de aantallen zijn te klein om te zeggen 'ja, ik zie een verband'. Nee, ik zie dat verband nog niet en ik denk dat je dat op grotere afstand moet bekijken, precies wat jullie nu doen. Het is natuurlijk wel zo dat de mensen die Q-koorts hebben doorgemaakt en daar nog steeds klachten van hebben, dat ik niet hoop dat die ook nog COVID gaan krijgen want ik vind ze zeker kwetsbaar."

Over het verband tussen Q-koorts en de vatbaarheid voor COVID-19:

- *"...wel aantal Q-koorts gevallen maar we weten niet precies hoeveel en zien daar geen relatie."*
- *"Nee, maar zou kunnen. Er spelen ontzettend veel factoren een rol zoals luchtvervuiling."*
- *"Ik heb wel heel veel vragen van mensen die zich dat afvragen, doe ik ook wel."*

Over het verband tussen Q-koorts en het beloop of de ernst van COVID-19:

- *"Ik denk wel dat er een relatie is."*
- *"Ik heb zelf geen casus gezien, maar ik kan me zomaar voorstellen dat het wel een ernstiger beloop te zien zal geven. Daar hebben wij geen voorbeelden van in de praktijk."*
- *"Ik zie het nog niet, terwijl ik het wel logisch zou vinden."*

Prevalentie van Q-koorts

Vervolgens is de prevalentie van Q-koorts bij de 230 bestudeerde COVID-19 patiënten vergeleken met de geschatte prevalentie van Q-koorts bij alle 37.850 patiënten van de acht huisartspraktijken.

Hierbij is in het bijzonder gekeken naar de vier praktijken in het (voorheen) endemische Q-koorts gebied in het noordoosten van Noord-Brabant, waarvoor het totale aantal (ex-)Q-koorts patiënten of een inschatting daarvan ook vaker bekend was. De andere vier praktijken lagen buiten dit gebied, en Q-koorts kwam er in mindere mate voor.

Om de vatbaarheid te onderzoeken, is respectievelijk gekeken naar:

- Hoeveel procent van de COVID-19 patiënten en hoeveel procent van alle patiënten had vermoedelijk te maken met Q-koorts?
- Kwam Q-koorts vaker voor bij patiënten met COVID-19 en met name in het Q-koortsgebied?

Zie de bijlagen voor tabellen over de kenmerken van de onderzochte praktijken, huisartsen en alle patiënten (bijlage 1), en een overzicht van de nader bestudeerde en besproken patiënten met COVID-19 en eventueel ook Q-koorts (bijlage 2).

De resultaten laten zien dat tenminste 1,86% (n=705) van alle 37.850 patiënten waarschijnlijk of zeker Q-koorts had.² Terwijl 4,35% (n=10) van de 230 besproken COVID-19 patiënten met enige zekerheid Q-koorts had doorgemaakt (zie bijlage 1). In het Q-koortsgebied hadden respectievelijk 3,21% (n=670) van alle 20.850 patiënten en 4,76% (n=9) van de 189 besproken COVID-patiënten zeker of waarschijnlijk Q-koorts doorgemaakt (zie bijlage 2). Deze bevindingen wijzen op een iets hogere prevalentie van doorgemaakte Q-koorts bij de COVID-patiënten.³

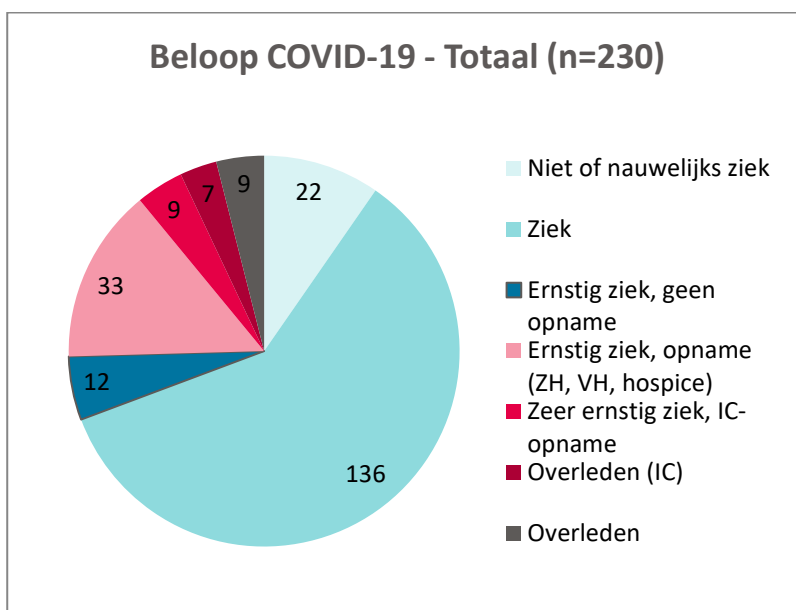
Conclusie over de vatbaarheid

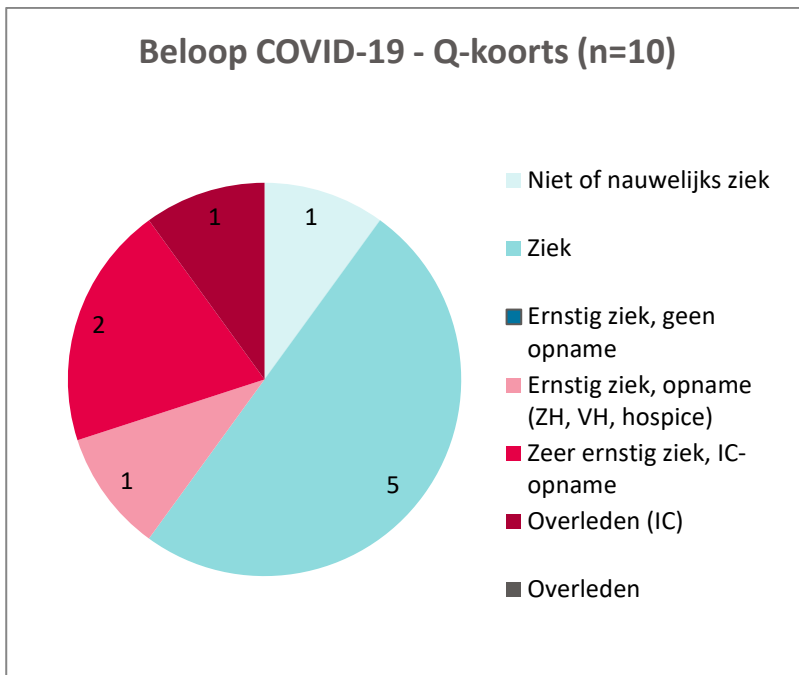
Hoewel Q-koorts iets vaker lijkt voor te komen bij COVID-19 patiënten, kan op basis van dit onderzoek niet met zekerheid worden gesteld dat (ex-)Q-koorts patiënten vatbaarder zijn voor COVID-19. Q-koorts kwam iets vaker voor bij de COVID-19 patiënten in het Q-koorts gebied, namelijk bij 4,8% van de COVID-19 patiënten tegenover naar schatting 3,2% van alle patiënten in het Q-koorts gebied. Toch kan dit betrekkelijk geringe verschil op toeval berusten door het geringe aantal geregistreerde (ex-)Q-koorts patiënten en de grote onzekerheid over het totale aantal Q-koorts patiënten en de werkelijke prevalentie van Q-koorts.⁴ Ook de meningen of indrukken van huisartsen over de vatbaarheid zijn verdeeld, hoewel een meerderheid geen verband ziet tussen Q-koorts en vatbaarheid voor COVID-19 (vooral vanwege de geringe aantallen in hun praktijk).

Is het beloop van COVID-19 ernstiger bij (ex-)Q-koorts patiënten?

Deze vraag kunnen we alleen beantwoorden voor de 230 besproken COVID-19 patiënten, omdat daarvan het ziekteverloop in kaart is gebracht. Er is gekeken naar het beloop van COVID-19 bij de 10 geïdentificeerde (ex-)Q-koorts patiënten in vergelijking met het beloop van COVID-19 bij alle 230 besproken patiënten. Specifiek is nagegaan: hoeveel procent van de Q-koorts patiënten versus hoeveel procent van alle patiënten heeft een *ernstig beloop* van COVID-19? Waarbij een ernstig beloop is gedefinieerd als: (zeer) ernstig ziek en opname in een ziekenhuis, op de IC of in een verpleeghuis, eventueel gevolgd door overlijden.

Terwijl vier van de tien (ex-)Q-koorts patiënten een ernstig beloop van COVID-19 hadden (drie ziekenhuisopnames en één overlijden), had 30% (n=70) van alle 230 (bewezen of verdachte) COVID-19 patiënten een ernstig beloop (58 opnames en 36 overleden). Zie onderstaande figuren voor een specificering van het beloop in de twee groepen.





Co-morbiditeit

Andere aandoeningen (co-morbiditeit) die mogelijk een rol spelen bij het beloop van COVID-19 zijn volgens de geïnterviewde huisartsen: diabetes, hart- en vaatziekten, overgewicht of obesitas, longaandoeningen (astma of COPD), algemene kwetsbaarheid of broosheid, een hoge leeftijd en dementie. Deze genoemde aandoeningen komen overeen met de co-morbiditeit bij COVID-19 zoals gerapporteerd in de literatuur (zie bijvoorbeeld McKeigue et al., 2020).

Uitspraken van huisartsen

Over het verband tussen co-morbiditeit of andere patiëntkenmerken en COVID-19

- "Toch zijn er ook voorbeelden te geven van COVID-patiënten die gewoon goed gezond zijn geweest. Aantallen zijn toch wat klein om duidelijke patronen te zien."
- "Hoge leeftijd en verder een 'loterij'."

Voor de 230 besproken COVID-19 patiënten zien we ook een herkenbaar patroon van co-morbiditeit. De top-5 van meest voorkomende chronische aandoeningen bij deze patiënten is:

1. Hart- en vaatziekten (n=67; 29%), hypertensie (n=52; 23%) en hartaandoeningen (n=48; 21%)
2. Longaandoeningen, COPD en/of astma (n=44; 19%)
3. Overgewicht of obesitas (n=31; 13%)
4. Nierziekte of nierinsufficiëntie (n=31; 13%)
5. Diabetes (n=25, 11%)

Deze opsomming van aandoeningen wordt gevolgd door kanker (n=24; 10%), schildklierproblemen (n=15; 7%) en psychische stoornissen zoals angst of depressie (n=15; 7%). Q-koorts staat samen met dementie/alzheimer op een gedeelde 9^{de} plaats (n=10; 4%) van bijkomende aandoeningen.

Daarnaast hadden de COVID-19 patiënten te maken met diverse chronische klachten, vooral van het bewegingsapparaat (n=46; 20%), neurologische problemen (n=17; 7%), chronische luchtwegklachten (n=14; 6%) en allergieën zoals hooikoorts (n=13; 6%).

De (ex-)Q-koorts patiënten hadden eveneens vooral te maken met hart- en vaatziekten (n=4), chronische hartaandoeningen (n=4) en hypertensie (n=3), gevolgd door longziekten (n=2).

Conclusie over het beloop

Q-koorts patiënten hadden een vergelijkbaar of mogelijk iets ernstiger beloop van COVID-19 dan andere patiënten, maar op basis van dit onderzoek kunnen we niet concluderen dat het beloop verschilt. De resultaten laten namelijk zien dat een COVID-19 infectie bij patiënten met Q-koorts relatief vaker ($\pm 40\%$) een ernstig beloop kent in de zin van 'ernstig ziek' en opname in een ziekenhuis, op de IC of in een verpleeghuis, eventueel gevolgd door overlijden. Terwijl een ernstig beloop voor ruim een kwart ($\pm 28\%$) van alle bestudeerde COVID-patiënten geldt. Echter, het gaat hier om zeer kleine aantallen en we hebben niet voor leeftijd en co-morbiditeit of risicofactoren gecontroleerd/gecorrigeerd. Daarom moet de bevinding dat het om een vergelijkbaar of mogelijk zelfs iets ernstiger beloop bij Q-koorts patiënten gaat, met grote voorzichtigheid worden behandeld. Ook vijf van de elf geïnterviewde huisartsen zijn van mening dat een relatie tussen doorgemaakte Q-koorts en een ernstiger beloop van COVID-19 wel aannemelijk is, naast andere co-morbiditeit zoals hart- en vaatziekten, longaandoeningen, obesitas/overgewicht en diabetes. Deze genoemde aandoeningen zien we ook terug in de cijfers; samen met nierziekten vormen deze aandoeningen de top-5 van co-morbiditeit bij de bestudeerde COVID-19 patiënten. En ook bij (ex-) Q-koorts patiënten kwamen hart- en vaatziekten en longziekten het meest voor in combinatie met COVID-19.

Hebben (ex-)Q-koorts patiënten een grotere kans om aan COVID-19 te overlijden?

Voor het beantwoorden van deze vraag is bekeken hoeveel procent van de Q-koorts patiënten met COVID-19 versus hoeveel procent van alle COVID-19 patiënten uiteindelijk kwam te overlijden in 2020.

Terwijl één van de tien besproken Q-koorts patiënten overleed (10%), was dit voor 15,7% van de 230 besproken COVID-patiënten het geval (zie bijlage 2). Het totaalbeeld voor alle patiënten laat zien dat over het algemeen 3,8% van alle circa 994 (vooral verdachte) COVID-19 patiënten overleed in 2020 (zie bijlage 1). In het Q-koortsgebied lagen de percentages overleden COVID-19 patiënten iets lager; daar overleed respectievelijk 13,8% van de bestudeerde COVID-19 patiënten en 3,1% van alle COVID-19 verdachte patiënten.

Het veel lagere algemene percentage overleden COVID-19 patiënten kan worden toegeschreven aan schattingen of onzekerheid over het totale aantal overleden COVID-patiënten en een selectie(bias) van de besproken patiënten die vooral bewezen/geteste COVID-19 en mogelijk ook vaker een ernstig beloop hadden.⁵ Helaas ontbreken precieze cijfers over hoeveel van alle COVID-19 verdachte en bewezen patiënten in de acht praktijken, van alle 27 huisartsen, sinds maart 2020 zijn overleden.

Conclusie over de kans op overlijden

Q-koorts patiënten hadden een vergelijkbare of misschien zelfs kleinere kans op overlijden aan COVID-19, maar op basis van dit onderzoek kunnen we niet concluderen dat deze kans verschilt.

Terwijl 16% van de besproken COVID-patiënten overleed, was dit voor 10% van de Q-koorts patiënten het geval. Maar gezien de kleine aantallen en ongecorrigeerde gegevens in dit onderzoek, spreken we vooralsnog van een vergelijkbaar risico op overlijden bij Q-koorts patiënten die een COVID-19 infectie oplopen.

Het onderzoek

Dit betreft een retrospectief onderzoek bij 11 huisartsen en acht huisartspraktijken (met in totaal 37.850 patiënten) in het oosten van Noord-Brabant. Het onderzoek is uitgevoerd in de periode september t/m december 2020 door Mattanja Triemstra en Joris IJzermans, met ondersteuning van twee veldwerkers van Nivel Zorgregistraties, in opdracht van het ministerie van VWS.

Het onderzoek bestond uit 11 interviews met huisartsen (in september t/m november 2020), in de vorm van een videogesprek of telefonisch interview van 60 minuten. Bij deze interviews zijn om te beginnen een aantal algemene vragen gesteld, over alle patiënten van de betreffende huisartspraktijken, waarna vervolgens individuele COVID-19 patiënten uitvoerig zijn besproken aan de hand van een checklist. Hierbij zijn zoveel mogelijk COVID-19 patiënten uit de eerste golf (maart t/m mei 2020; zie Hooiveld et al., 2020) in kaart gebracht, waarbij specifiek is nagegaan of er bij deze patiënten ook sprake was van Q-koorts en of dit – naast andere co-morbiditeit – een rol speelde bij het beloop van COVID-19. Naast de interviews werd ook een bezoek gebracht aan één van de acht praktijken om alle COVID-19 patiënten van de hele praktijk (in totaal vier huisartsen) door te nemen.

Er is gekozen voor interviews omdat gegevens over COVID-19 en Q-koorts meestal niet met een eigen ICPC-code worden geregistreerd en zodoende moeilijk uit de elektronische patiëntendossiers (EPDs) kunnen worden geëxtraheerd. Bovendien was het van belang dat de huisartsen enkele aanvullende kenmerken van patiënten konden verstrekken die niet in het EPD staan, zoals de woon-/ leefsituatie en inschattingen van sociaaleconomische status, sociale (steun)netwerk en gezondheid.

De keuze voor de eerste golf is om diverse redenen gemaakt. Allereerst vanwege efficiency en haalbaarheid van het onderzoek, omdat maar een beperkt aantal patiënten in een interview van maximaal 1 uur kon worden besproken. Bovendien werd de keuze ingegeven door het feit dat COVID-19 in deze periode veel voorkwam en er toen veel ernstige gevallen waren, hoewel er destijds maar weinig werd getest (zodat het om relatief veel niet-geteste maar waarschijnlijke of 'verdachte' COVID-19 patiënten gaat), terwijl COVID-19 in de daarop volgende periode (juni-september 2020) aanvankelijk maar weinig voorkwam en er toen juist veel werd getest (meestal door de GGD, die dit overigens niet altijd doorgaf aan de huisarts). Hierdoor kunnen we de twee perioden niet goed met elkaar vergelijken. En tenslotte is het voor het bestuderen van het beloop van COVID-19 en de lange-termijn uitkomsten, zoals overlijden, juist van belang dat we over een langere periode terugkijken.

Voor dit onderzoek zijn huisartspraktijken in Noord-Brabant benaderd die aangesloten zijn bij Nivel Zorgregistraties. Door drukte vanwege de tweede opkomende golf van COVID-19 en de griepvaccinatie campagne, of door ontbrekende registraties en kennis van Q-koorts patiënten (bijvoorbeeld omdat een huisarts pas na 2010 in de praktijk werkte) konden de meeste praktijken helaas niet meewerken aan het onderzoek. Wel werkten vier praktijken mee in een gebied waar Q-koorts het hardst toesloeg. Er konden voor in totaal 37.850 patiënten van acht praktijken (met in totaal 27 huisartsen) een groot aantal COVID-19 patiënten (n=230) en Q-koorts patiënten (n=10) in beeld worden gebracht.

Meer weten

U vindt deze publicatie en alle andere Nivel-publicaties op www.nivel.nl/publicaties. Meer informatie over dit onderzoek kunt u verkrijgen bij Joris IJzermans (j.yzermans@nivel.nl). Zie voor meer informatie over het onderzoek naar rampen en milieudreigingen: www.nivel.nl/rampen-en-milieudreigingen.

Titelgegevens van deze publicatie

De gegevens uit deze publicatie mogen met de volgende bronvermelding worden gebruikt: Triemstra M, IJzermans CJ. Q-koorts en COVID-19: een verband is moeilijk aan te tonen bij patiënten van huisartspraktijken in Noord-Brabant. Utrecht: Nivel, 2021.

Literatuur

Hogema, B.M., Slot, E., Molier, M., et al. Coxiella burnetii infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands. *Transfusion*, 2012; 52: 144-50.

Hooiveld, M., Hek, K., Hendriksen, J., Bolt, E., Weesie, Y., Spreeuwenberg, P., Korevaar, J. Weekcijfers COVID-19-patiënten in de huisartsenpraktijk. Nivel Surveillance. Week 10-23, 2 maart - 7 juni 2020. Utrecht: Nivel, 2020.

Kampschreur, L. M., Wegdam-Blans, M., Wever, P. C., Renders, N., Delsing, C. E., Sprong, T....Bleeker-Rovers, C. P. (2015). Chronic Q Fever Diagnosis—Consensus Guideline versus Expert Opinion. *Emerging Infectious Diseases*, 21(7), 1183-1188.
<https://dx.doi.org/10.3201/eid2107.130955>.

Kennisbericht Q&A geitenhouderij en humane gezondheid. Versie 5, 29 januari 2020.
(www.kennisplatformveehouderij.nl)

Mulder, B., Walk, J., Dautzenberg, M., Olde Lohuis, A., Nabuurs, M., Dofferhoff, T. Doorgemaakte Q-koorts geassocieerd met ernstige ziekte of sterfte van COVID-19 patienten? *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2020, 28; 4: 150-153.

McKeigue PM, Weir A, Bishop J, McGurnaghan SJ, Kennedy S, et al. (2020) Rapid Epidemiological Analysis of Comorbidities and Treatments as risk factors for COVID-19 in Scotland (REACT-SCOT): A population-based case-control study. *PLOS Medicine* 17(10): e1003374. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003374>.

RIVM. Epidemiologische situatie COVID-19 in Nederland. 2020.

RIVM. Q-koorts. www.rivm.nl/q-koorts

Van der Hoek, W., Morry, G., Renders, M.H.M., Wever, P.C., Hermans, M.H.A., Leenders, A.C.A.P., Schneeberger, P.M. Epidemic Q fever in humans in the Netherlands. *Adv Exp Med Biol*, 2020; 984: 329-64.

Noten

1) Over Q-koorts:

Q-koorts is een bacteriële infectieziekte die kan worden overgedragen van dieren op mensen (een zoönose), die wordt veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii*. We onderscheiden patiënten met acute Q-koorts (dat veelal gepaard ging met diverse klachten, van griepachtige klachten tot longontsteking), *chronische* Q-koorts (bij langer aanhoudende klachten), en het Q-koorts vermoeidheidssyndroom (bij mensen die ook na 1 jaar nog heel moe zijn en vaak ook andere kenmerkende klachten hebben). Volgens het RIVM krijgt respectievelijk ongeveer 20% van alle patiënten met doorgemaakte acute Q-koorts te maken met chronische Q-koorts, heeft circa 2% het Q-koortsvermoeidheidssyndroom of QVS, maar heeft het overgrote deel (75-80%) op termijn geen klachten meer van Q-koorts (zie www.rivm.nl/q-koorts).

2) Over de prevalentie van Q-koorts:

Destijds zijn overigens maar weinig patiënten met Q-koorts symptomen getest op de betreffende bacterie (*Coxiella Burnetii*), zodat we bij Q-koorts zowel de bewezen als de waarschijnlijke gevallen in dit onderzoek meenemen. De groep Q-koorts patiënten in dit onderzoek bestaat uit circa 705 patiënten die acute Q-koorts hebben doorgemaakt of een verdenking daarop hadden, waarvan ongeveer 18 patiënten chronische Q-koorts hebben ontwikkeld (2,5% van alle circa 705 patiënten) en circa 134 patiënten het Q-koorts vermoeidheidssyndroom hebben (19,0%). Deze verdeling komt sterk overeen met de landelijke prevalentiecijfers, want volgens het RIVM heeft circa 2% van de Q-koorts patiënten te maken met chronische Q-koorts en circa 20% heeft QVS (zie www.rivm.nl/q-koorts).

3) Over de prevalentie van Q-koorts bij COVID-19:

De geschatte prevalenties van doorgemaakte Q-koorts (1,86% bij alle patiënten, en 4,35% bij COVID-19 patiënten) liggen in dit onderzoek veel lager dan eerder gerapporteerde prevalenties op basis van seroprevalentie studies naar doorgemaakte Q-koorts (seroprevalentie van fase II-IgG). Onlangs rapporteerden Mulder et al. (2020) een seroprevalentie van 18,5% doorgemaakte Q-koorts bij klinisch bevestigde COVID-19 patiënten uit Noord-Brabant die in een ziekenhuis werden opgenomen. Eerder werden voor Q-koorts al seroprevalenties van 12 tot 15 procent gerapporteerd in hoogerisicogebieden (Van der Hoek et al., 2012; Hogema et al, 2012). Belangrijkste verklaring voor de geconstateerde verschillen is dat het seroprevalentie onderzoek alle gevallen van doorgemaakte Q-koorts beschrijft, terwijl ongeveer 60% van de Q-koorts patiënten toch geen klachten had (Kennisbericht Q&A geitenhouderij en humane gezondheid, 29 januari 2020) en onze resultaten alleen gaan over patiënten die daadwerkelijk met Q-koorts klachten bij de huisarts kwamen.

4) Over de betrouwbaarheid van de prevalenties van Q-koorts bij COVID-19 patiënten:

De percentages gebaseerd op de besproken COVID-19 patiënten zijn het meest betrouwbaar omdat deze patiënten voornamelijk bewezen COVID-19 hadden, waarbij voor al deze patiënten is nagegaan of er sprake was van Q-koorts. Tegelijk is hierbij een selectiebias mogelijk, want mogelijk zijn juist de mensen met Q-koorts vaker getest op COVID (vanwege extra alertheid van patiënten en/of huisartsen) en in dit onderzoek besproken.

5) Over het percentage overleden patiënten:

Het lagere algemene percentage overlijdens aan COVID-19 is waarschijnlijk onbetrouwbaar omdat lang niet alle verdachte of bewezen COVID-19 patiënten zijn besproken en de overleving of het overlijden niet voor alle patiënten met zekerheid is vastgesteld. De

huisartsen hebben alleen de bij hen bekende of gemelde patiënten met COVID-19 in de eerste golf (t/m mei 2020) besproken. Anderzijds wijst het grote verschil in het percentage overleden patiënten op een selectiebias. De besproken patiënten waren vaak uitsluitend bewezen (positief geteste) patiënten uit de eerste golf, die juist ook vaker vanwege een ernstig beloop in een ziekenhuis (op SEH) of voor een opname (op IC, een verpleegafdeling of hospice) zijn getest op COVID-19.

Bijlage 1. Overzichtstabel

Overzicht van aantal praktijken, geïnterviewde huisartsen, en patiënten met COVID-19 en/of Q-koorts (geschatte aantallen voor de acht praktijken)

	Praktijken in gebied met veel Q-koorts (2007-2010):				Praktijken in gebied met minder Q-koorts (2007-2010):				Totaal (N=37.850) (% van totale aantal patiënten)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Aantal huisartsen:									
Aantal per praktijk	3	4	4	2	2	4	3	5	27
Aantal geïnterviewd	1	4	4	1	1	1	1	1	14
Totale aantal patiënten:									
Aantal ingeschreven	3.800	7.200	8.200	1.650	2.850	5.400	3.350	5.400	37.850
COVID-19 patiënten:*									
Totaal aantal COVID-19	54	191	531	118	36	11	11	42	994 (2,63%)
Aantal <i>bewezen</i>	10	54	50	18	10	10	11	12	175 (0,46%)
Aantal <i>verdacht</i> [#]	44	137	481	± 100	26	1 + onbekend	onbekend	± 30	± 819 (2,16%)
Aantal <i>overleden</i>	4	14	7	3	0	4	2	4	38 (0,10%) (3,8% van de COVID-ptn.)
Q-koorts patiënten:									
Totaal/ <i>Acute</i> Q-koorts [#]	120	± 300	± 140	± 110	onbekend	onbekend	± 35	onbekend	± 705 (1,86%)
<i>Chronische</i> Q-koorts	3	4	onbekend	10	onbekend	onbekend	0	1	± 18 (0,05%)
Q-koorts <i>vermoeidheids-syndroom (QVS)</i>	50	75	5	4	onbekend	onbekend	0	onbekend	± 134 (0,35%)

*) Patiënten die in de periode maart t/m mei 2020 (eerste golf) COVID-19 gerelateerde klachten hadden en die *bewezen* positief (PCR of serologisch getest) of *verdacht* (waarschijnlijk met COVID-19 besmet) waren.

#) Het aantal patiënten *verdacht* van besmetting met COVID-19 en het aantal met *acute* Q-koorts berusten deels op schattingen van de geïnterviewde huisartsen en zijn voor een ander deel terug te vinden in het Huisarts Informatiesysteem (HIS).

Bijlage 2. Tabel met kenmerken van besproken patiënten

Aantal besproken patiënten met COVID-19 en eventueel Q-koorts, en hun kenmerken (voor zover bekend)

Besproken patiënten:	Praktijken in Q-koortsgebied: (N=189)				Praktijken in gebied met minder Q-koorts: (N=41)				Totaal (N=230) (% van totale aantal besproken patiënten)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
COVID-19:									
Totaal aantal met COVID-19	11	102	56	20	6	11	11	13	230 (100%)
- Aantal <i>bewezen</i>	10	54	50	18	2	10	11	12	167 (72,6%)
- Aantal <i>verdacht</i>	1	48	6	2	4	1	0	1	63 (27,4%)
- Aantal <i>overleden</i>	4	14	7	1	0	4	2	4	36 (15,7%)
COVID-19 en Q-koorts: §									
- Totaal met COVID-19 en <i>acute</i> Q-koorts				1					
- Aantal met COVID-19 en <i>chronische</i> Q-koorts	3	4	1	0	0	1	0	0	10 (4,3%)
- Aantal COVID en <i>QVS</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,4%)
- Aantal <i>overleden</i> patiënten met COVID-19 en Q-koorts	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0,0%)
	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,4%)
Kenmerken (per gebied):	N=189				N=41				N=230
Gemiddelde leeftijd (jaar)	59,0 jaar				66,3 jaar				60,3 jaar
Man, Vrouw (%)	86 (46%), 103 V (54%)				25 M (61%), 16 V (39%)				111 M (48%), 119 V (52%)
Woonsituatie:									
- Samenwonend			143				25		168 (73,0%)
- Alleenwonend			28				8		36 (15,7%)
- In zorginstelling			18				7		25 (10,9%)
- Anders/onbekend			0				1		1 (0,4%)
Sociaaleconomische status:									
- Laag			23				7		30 (13,0%)
- Midden			72				21		93 (40,4%)

Besproken patiënten:	Praktijken in Q-koortsgebied: (N=189)				Praktijken in gebied met minder Q-koorts: (N=41)				Totaal (N=230) (% van totale aantal besproken patiënten)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
- Hoog			20				9		29 (12,6%)
Sociale (steun)netwerk:									
- Beperkt			20				4		24 (10,4%)
- Redelijk/ gemiddeld			23				12		35 (15,2%)
- Uitgebreid			60				21		81 (35,2%)
Algemene gezondheid (voorafgaand aan COVID-19):									
- Slecht of matig			56				12		68 (29,6%)
- Redelijk goed			32				10		42 (18,3%)
- Goed of uitstekend			98				18		116 (50,4%)
Beloop van COVID-19:									
- Niet/nauwelijks ziek			17				5		22 (9,6%)
- Ziek			119				17		136 (59,1%)
- (Zeer) ernstig ziek:			53 (opname/overleden)				17 (opname/overleden)		70 (30,4%)
• Opname:			45				13		58 (25,2%)
- Ziekenhuis - Intensive Care			14				2		16 (7,0%)
- Ziekenhuis - Verpleegafd.			29				9		38 (16,5%)
- Verpleeghuis of hospice			2				2		4 (1,7%)
• Overleden			26				10		36 (15,7%)
Opmameduur ziekenhuis (gemiddeld, indien opname)			11 nachten				8 nachten		11 nachten

[‡]) Aantallen voor zover bekend en besproken. Deze patiënten hadden vrijwel allemaal *bewezen* COVID-19, op één patiënt na (die niet was getest maar het volgens een longarts hoogstwaarschijnlijk wel had).

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag