

Q-koorts: risico van overdracht via bloed of ander lichaamsmateriaal



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Q-koorts: risico van overdracht via bloed of ander lichaamsmateriaal*

Uw kenmerk : PG/CI-2978169

Ons kenmerk : I-381/10/KG/tvdk/859-K

Bijlagen : 1

Datum : 16 augustus 2011

Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij het advies *Q-koorts: risico van overdracht via bloed of ander lichaamsmateriaal* aan. Het advies is het derde en laatste naar aanleiding van uw vragen met betrekking tot Q-koorts. In de eerste twee adviezen ging de speciaal ingestelde commissie in op de toegevoegde waarde van humane vaccinatie tegen Q-koorts, nu adviseert zij over mogelijke maatregelen bij bloed en ander lichaamsmateriaal in verband met Q-koorts. Een concept van het advies is getoetst door de Beraadsgroepen Geneeskunde en Infectie en immuniteit.

De commissie geeft in het advies een beknopt overzicht van het beloop van de uitbraak van Q-koorts in Nederland. Het beeld is wat betreft de acute Q-koorts gunstig; het aantal nieuwe patiënten was in 2010 lager dan in de twee jaren daarvoor en deze ontwikkeling zet zich tot nu toe in 2011 voort. Ten aanzien van de chronische Q-koorts is de commissie minder gerust. De aantallen patiënten met chronische Q-koorts zijn weliswaar beduidend lager dan de aantallen patiënten met acute Q-koorts, maar de commissie kan niet uitsluiten dat *Coxiella burnetii* (de voor Q-koorts verantwoordelijke bacterie) zich ook bevindt in bloed of lichaamsmateriaal van patiënten die chronische Q-koorts zullen gaan ontwikkelen maar nu nog geen gezondheidsklachten hebben of bij wie de infectie subklinisch verloopt. Als deze groepen als donor optreden sluit de commissie overdracht van Q-koorts via bloed of ander lichaamsmateriaal niet uit.

Ten aanzien van de bloedtransfusie adviseert de commissie een modelmatige analyse te laten uitvoeren naar de verwachte kosten en effecten van het serologisch testen van bloed-donoren op Q-koorts. Bij ander lichaamsmateriaal maakt de commissie onderscheid tussen-materialen met een zeer laag risico op overdracht en materialen waarbij dat risico hoger is.

Bezoekadres

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

Telefoon (070) 340 56 88

E-mail: k.groeneveld@gr.nl

Postadres

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Telefax (070) 340 75 23

www.gr.nl



Onderwerp : aanbieding advies *Q-koorts: risico van overdracht via bloed of ander lichaamsmateriaal*

Ons kenmerk : I-381/10/KG/tvdk/859-K

Pagina : 2

Datum : 16 augustus 2011

Bij materialen met een hoger risico adviseert de commissie donoren te testen op besmetting met *C. burnetii*. De commissie kan zich daarbij voorstellen dat het van de aard van het materiaal afhangt of een mogelijke besmetting ook tot afkeuring zal leiden. Zo zal lichaamsmateriaal dat voor de ontvanger een zeer belangrijke verbetering van de kwaliteit van leven betekent of zelfs levensreddend is ondanks een positieve testuitslag voor Q-koorts bij de donor misschien toch worden gebruikt. Ik ben het met de conclusies en het advies van de commissie eens.

Ik heb dit advies vandaag tevens aangeboden aan de minister van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. L.J. Gunning-Schepers,
voorzitter

Q-koorts: risico van overdracht via bloed of ander lichaamsmateriaal

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2011/15, Den Haag, 16 augustus 2011

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)-onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Q-koorts: risico van overdracht via bloed of ander lichaamsmateriaal. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011; publicatienr. 2011/15.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Q fever: risk of transmission via blood or other body material. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/15.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-849-9

Inhoud

Samenvatting 8

Executive summary 13

1 Inleiding 18

1.1 Achtergrond 18

1.2 Adviesaanvraag en adviezen 19

1.3 Opbouw van dit advies 19

2 De uitbraak van Q-koorts in Nederland 20

2.1 Aantal patiënten 20

2.2 Acute versus chronische Q-koorts 21

3 Maatregelen op het gebied van bloedtransfusie 23

3.1 Gegevens 23

3.2 Conclusie 26

3.3 Omgaan met risico's bij medische ingrepen 27

3.4 Aanbevelingen bij een blijvend lager aantal patiënten met acute Q-koorts 28

3.5 Aanbevelingen bij opslaan van de epidemie van Q-koorts 29

4 Maatregelen op het gebied van lichaamsmateriaal 31

4.1 Gegevens 31

4.2	Conclusie	32
4.3	Variatie in risico op overdracht van Q-koorts	33
4.4	Aanbevelingen bij een blijvend lager aantal patiënten met acute Q-koorts	35
4.5	Aanbevelingen bij opslaan van de epidemie van Q-koorts	36
5	Onderzoek	37
5.1	Onderzoek naar Q-koorts in het algemeen	37
5.2	Onderzoek naar Q-koorts en bloedtransfusie of lichaamsmateriaal	38
	Literatuur	39
	Bijlagen	42
A	De adviesaanvraag	43
B	De commissie	45

Samenvatting

Q-koorts is een zoönose – een infectieziekte die kan worden overgedragen van dieren op mensen – veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*). Tot en met het jaar 2006 was Q-koorts in Nederland een zeldzame ziekte met rond de twintig gemelde patiënten per jaar. In 2007 trad in ons land de eerste grote uitbraak op van Q-koorts, geconcentreerd rond het Brabantse dorp Herpen. In totaal werden 168 patiënten gerapporteerd. In 2008 en 2009 breidde de uitbraak van Q-koorts zich verder uit, met respectievelijk 1.000 en 2.354 meldingen. Buiten deze hoogrisicogebieden werden er gevallen gemeld in Gelderland en Utrecht. In 2009 heeft de Nederlandse overheid verschillende maatregelen genomen op veterinaire gebied (maatregelen ‘bij de bron’). Begin 2010 was het nog niet duidelijk of, en zo ja wanneer, deze maatregelen een gunstig effect zouden hebben op de incidentie van Q-koorts bij mensen. Hierdoor rees bij de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de vraag of nieuwe onderzoeksgegevens en recente inzichten tot een heroverweging van eerdere adviezen en beslissingen over aanvullende maatregelen bij mensen zouden kunnen leiden. In het bijzonder vraagt de minister aandacht voor vaccinatie en voor maatregelen bij bloedtransfusie. In verband met de grotere urgentie van de vragen naar vaccinatie heeft de commissie daar twee eerdere adviezen over uitgebracht, op respectievelijk 1 juli en 14 december 2010. In dit advies gaat de commissie in op Q-koorts en bloedtransfusie. Op verzoek van de ministerie spreekt de commissie ook over Q-koorts en lichaamsmaterialen, bijvoorbeeld organen voor transplan-

tatie. Zoals zal blijken gaat het in dit advies vooral over de chronische Q-koorts, terwijl in de eerdere adviezen de acute Q-koorts meer centraal stond.

Recente patiëntengegevens

In 2010 is het aantal nieuwe patiënten met Q-koorts lager geweest dan de voorafgaande twee jaar. Het is waarschijnlijk dat de verschillende maatregelen ‘bij de bron’ een gunstig effect hebben gehad, maar op dit moment is nog niet met zekerheid te zeggen of de gunstige ontwikkeling in het aantal ziektegevallen betekent dat de epidemie van Q-koorts in Nederland daadwerkelijk ten einde loopt. Daarover kan waarschijnlijk later in 2011 met meer zekerheid worden geoordeeld. Tot nu toe is ook dit jaar de ontwikkeling evenwel gunstig: er zijn weer minder nieuwe patiënten met acute Q-koorts, en er is geen risicogebied te definiëren.

Het afnemen van het aantal nieuwe patiënten met Q-koorts betekent niet dat het probleem dat Q-koorts voor de gezondheidszorg vormt ook direct kleiner wordt. Het accent verschuift nu van de patiënten met acute Q-koorts naar de patiënten met chronische Q-koorts, en daarover is veel minder bekend. De aantallen patiënten met chronische Q-koorts zijn wel veel lager dan de aantallen patiënten met acute Q-koorts: naar schatting 1,5 tot 2 procent van de patiënten met acute Q-koorts ontwikkelt chronische Q-koorts. Patiënten met chronische Q-koorts dragen de bacterie mogelijk lange tijd bij zich. Het is niet uit te sluiten dat de bacterie zich ook bevindt in bloed of lichaamsmateriaal van patiënten die chronische Q-koorts zullen gaan ontwikkelen maar nu nog geen gezondheidsklachten hebben of bij wie de infectie subklinisch verloopt. Als deze groepen als donor optreden sluit de commissie overdracht van *C. burnetii* via bloedtransfusie of lichaamsmateriaal niet uit.

Maatregelen op het gebied van bloedtransfusie

Bij de bespreking van de eventuele maatregelen op het gebied van de bloedtransfusie beperkt de commissie zich tot de kort houdbare bloedproducten: rode bloedcellen, bloedplaatjes en (niet-geïnactiveerd) plasma.

Er is in de wetenschappelijke literatuur slechts één melding van overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie, uit 1977. De laatste jaren zijn gegevens over de besmetting van Nederlandse donoren met *C. burnetii* beschikbaar gekomen door serologisch onderzoek en door onderzoek naar genetisch materiaal van het micro-organisme. Zo heeft de Stichting Sanquin Bloedvoorziening (Sanquin), in Nederland verantwoordelijk voor de bloedvoorziening, in 2010 donoren afkom-

stig uit de Nederlandse regio's met de hoogste infectiedruk voor *C. burnetii* gescreend op de aanwezigheid van DNA van dit micro-organisme. De organisatie is daarmee per 1 november 2010 gestopt door het ontbreken van positieve monsters. Ook het zogeheten *look-back* onderzoek levert informatie op. Hieronder verstaat men onderzoek bij ontvangers van bloedproducten waarvan de donor zich na donatie meldde met gezondheidsklachten die – in dit geval – bleken te berusten op infectie met *C. burnetii*. De commissie stelt op basis van de resultaten van deze verschillende types onderzoek vast dat in het onderzochte risicogebied een relatief hoog percentage donoren (twaalf procent) besmet is of is geweest met *C. burnetii*. In 2009 en 2010 is bij twee ontvangers van kort houdbare bloedproducten besmetting met *C. burnetii* vastgesteld. Omdat beide ontvangers in Noord-Brabant wonen kan die besmetting echter ook vanuit de omgeving zijn veroorzaakt. De commissie concludeert dat de kans op overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie in Nederland ook ten tijde van een grote uitbraak van Q-koorts mogelijk niet nul is, maar hoogstwaarschijnlijk wel beperkt. De commissie tekent hierbij aan dat zij haar conclusies over de overdraagbaarheid van Q-koorts via bloedtransfusie heeft moeten baseren op een relatief beperkte hoeveelheid onderzoeksgegevens.

Ook bij een blijvend lager aantal patiënten met acute Q-koorts adviseert de commissie vanwege dit gebrek aan gegevens en vanwege de mogelijke overdracht van *C. burnetii* door besmette donoren zonder gezondheidsklachten een modelmatige analyse te laten uitvoeren naar de verwachte kosten en effecten van het serologisch testen van bloeddonaoren op Q-koorts op regionale of landelijke schaal. Omdat de commissie op dit moment niet met zekerheid kan zeggen of de epidemie van Q-koorts daadwerkelijk ten einde loopt, raadt zij aan om in deze kosteneffectiviteitanalyse het opslaan van de epidemie van acute Q-koorts mee te nemen. Vooruitlopend op de uitkomst van deze analyse geeft de commissie de minister in overweging om Sanquin te vragen voorbereidingen te treffen voor een eventuele ontwikkeling van het testen van de donoren op regionale of landelijke schaal.

Bij opslaan van de epidemie van Q-koorts zou de uitkomst van de kosteneffectiviteitanalyse leidend kunnen zijn bij de beslissing al dan niet maatregelen te nemen. Als de epidemie van acute Q-koorts opslaat voordat de kosteneffectiviteitanalyse is gemaakt, adviseert de commissie tot een herstart van de screening op *C. burnetii* over te gaan. De commissie geeft daarbij in overweging om bij de beslissing tot het herstarten de mening te betrekken van deskundigen, bijvoorbeeld het *Outbreak Management Team*.

Maatregelen op het gebied van lichaamsmateriaal

Gezien de uitbraak van Q-koorts in Nederland en op basis van de haar ter beschikking staande onderzoeksgegevens acht de commissie het mogelijk dat *C. burnetii* via lichaamsmateriaal wordt overgedragen. De commissie maakt daarbij wel onderscheid tussen materialen met een zeer laag risico op overdracht en materialen met een hoger risico.

De commissie verwacht dat het risico op overdracht van Q-koorts zeer laag is bij lichaamsmateriaal dat eerder dan in 2007 – dus voorafgaand aan de uitbraak van Q-koorts – is afgenomen en bewaard (bijvoorbeeld bot, hartkleppen of navelstrengbloed), bij materiaal waarvan het zeer onwaarschijnlijk is dat het *C. burnetii* bij zich zal dragen (bijvoorbeeld cornea), en bij materiaal waarvan de bereiding het risico op besmetting sterk verkleint (bijvoorbeeld lang houdbare bloedproducten zoals stollingsfactoren en immunoglobulinepreparaten). Bij deze lichaamsmaterialen zijn volgens de commissie geen maatregelen nodig. Bij de materialen die eerder dan in 2007 zijn afgenomen en bewaard ziet de commissie wel als voorwaarde dat deze gescheiden van later verkregen en dus eventueel wel risicodragend materiaal zijn bewaard of zodanig zijn beschermd dat overdracht van *C. burnetii* zeer onwaarschijnlijk wordt.

Bij een blijvend lager aantal patiënten met acute Q-koorts adviseert de commissie donoren van lichaamsmateriaal met een hoger risico op overdracht van Q-koorts serologisch te testen op besmetting met *C. burnetii*. Hoewel Q-koorts zich in Nederland tot nu toe vooral heeft gemanifesteerd in bepaalde regio's van het land adviseert de commissie met het oog op de internationale uitwisselbaarheid van lichaamsmateriaal het testen van de donoren op landelijke schaal in te voeren. Of een mogelijke besmetting van dat materiaal ook tot afkeuring zal leiden is waarschijnlijk afhankelijk van de aard van het materiaal. Zo kan de commissie zich voorstellen dat bij orgaantransplantatie of stamceltransplantatie het lichaamsmateriaal ondanks een positieve testuitslag voor Q-koorts bij de donor toch wordt gebruikt. Het ontvangen van organen of stamcellen houdt voor de ontvanger immers een zeer belangrijke verbetering van de kwaliteit van leven in, en is soms zelfs levensreddend. Informatie over de eventuele besmetting van het transplantaat is echter ook dan waardevol; de behandelend arts kan overwegen na de transplantatie profylactisch antibiotica voor te schrijven. De commissie tekent daar wel bij aan dat onbekend is of een dergelijke profylaxe bij ontvangers van een transplantaat effectief is en hoe lang die profylaxe dan gegeven zou moeten worden. Bij de overige lichaamsmaterialen met een hoger risico op overdracht van Q-koorts adviseert de commissie de uitslag van het serologisch onderzoek bepalend te laten zijn voor het gebruik van dat materiaal. De commissie doet

deze aanbeveling omdat besmetting met *C. burnetii* tot ernstige problemen bij de ontvanger kan leiden (bijvoorbeeld bij hartkleppen of bloedvaten), of omdat vervanging door materiaal van een andere donor in principe mogelijk is. De commissie maakt op het testen op landelijke schaal een uitzondering bij spermadonatie ten behoeve van intra-uterine inseminatie. Bij donatie door een ander dan de partner van de betrokken vrouw of bij donatie door de partner gevolgd door opslag van het sperma adviseert de commissie een donor te testen als hij afkomstig is uit het voormalig risicogebied voor Q-koorts. Bij directe bewerking en gebruik van sperma van de partner acht de commissie testen niet nodig. De eventuele besmetting is dan waarschijnlijk op een ander moment al opgetreden.

Bij opklaaien van de epidemie van Q-koorts adviseert de commissie donoren van lichaamsmateriaal met een hoger risico te screenen op de aanwezigheid van DNA van *C. burnetii*. De commissie raadt ook dan aan de screening te laten plaatsvinden op landelijke schaal en geeft in overweging om bij de beslissing tot het starten van de screening de mening te betrekken van deskundigen.

Onderzoeksaanbevelingen

Op verschillende plaatsen in dit advies merkt de commissie op dat er een (relatief) gebrek is aan gegevens, niet alleen over de mogelijke overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie of via lichaamsmateriaal, maar ook over meer basale vragen. De commissie denkt bij dat laatste aan diagnostiek en behandeling van (vooral chronische) Q-koorts en aan de resultaten van de inmiddels gestarte vaccinatiecampagne tegen Q-koorts. Tot slot doet de commissie daarom aanbevelingen voor nader onderzoek.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Q fever: risk of transmission via blood or other body material. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/15

Q fever is a zoonosis – an infectious disease that can be transmitted from animals to humans – caused by the bacterium *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*). Until 2006, Q fever was a rare disease in The Netherlands, with an average of around twenty reported patients per year. In 2007, the first major outbreak of Q fever occurred in our country, concentrated around the village of Herpen, Brabant. A total of 168 patients were reported. In 2008 and 2009, the outbreak of Q fever spread further, with 1,000 and 2,354 reported cases, respectively. Outside these high-risk areas, there were reports of cases in Gelderland and Utrecht. In 2009, the Dutch government took various measures in the veterinary field (measures ‘at the source’). In early 2010, it was still unclear whether, and if so when said measures would positively affect the incidence of Q fever in humans. The Minister of Health, Welfare and Sport subsequently questioned whether new research data and recent insights might lead to reassessment of previous advisory reports and decisions on additional measures in humans. The Minister requested particular attention for vaccination and blood transfusion measures. Given the greater urgency surrounding vaccination issues, the Committee published two previous reports on the subject, on 1 July and 14 December 2010, respectively. The Committee addresses Q fever and blood transfusion in this advisory report. On the Ministry’s request, the Committee also examines Q fever and body materials, for example organs for transplantation. As will become clear, this advisory report primarily examines chronic Q fever, while the previous advisory reports focused more on acute Q fever.

Recent patient data

In 2010, the number of new patients with Q fever was lower than in the previous two years. It is likely that various measures taken 'at the source' have had a positive impact, but it is currently impossible to state with certainty whether the positive developments in terms of the number of disease cases mean that the Q fever epidemic in The Netherlands is actually nearing its end. That assessment can likely be made with greater certainty later in 2011. To date, however, developments this year are positive: once again, there are fewer new patients with acute Q fever and no risk area can be defined.

The decrease in the number of new patients with Q fever does not mean that the problem of Q fever for the health care system is automatically reduced. The focus now shifts from patients with acute Q fever to patients with chronic Q fever, about which far less is known. The number of patients with chronic Q fever is much lower than that of patients with acute Q fever: an estimated 1.5 to 2 percent of patients with acute Q fever develops chronic Q fever. Patients with chronic Q fever may carry the bacterium for a long time. It cannot be ruled out that the bacterium is also located in the blood or body material of patients who will develop chronic Q fever, but currently have no health complaints or in whom the infection follows a sub-clinical course. If these groups become donors, the Committee cannot rule out transmission of *C. burnetii* via blood transfusion or body material.

Measures in the area of blood transfusion

In discussing possible measures in the area of blood transfusion, the Committee will limit itself to blood products with a short shelf-life: red blood cells, platelets and (non-inactivated) plasma.

There is only a single report of Q fever transmission via blood transfusion in the scientific literature, from 1977. In recent years, data on contamination of Dutch donors with *C. burnetii* have become available thanks to serological research and research into the micro-organism's genetic material. In 2010, the Sanquin Blood Supply Foundation (Sanquin), responsible for the blood supply in The Netherlands, screened donors from those regions in The Netherlands with the highest infection burden of *C. burnetii* for the presence of said micro-organism's DNA. Sanquin stopped testing on 1 November 2010 due to the lack of positive samples. The so-called look-back study also provides information. This is research among receivers of blood products, whose donors reported health complaints caused by

– in this case – infection with *C. burnetii* after donation. Based on the results of these different types of research, the Committee determined that a relatively high percentage of donors from the studied high-risk area (twelve percent) is or has been infected with *C. burnetii*. In 2009 and 2010, two receivers of short shelf-life blood products were found to be infected with *C. burnetii*. As both recipients live in Noord-Brabant, infection may also have occurred via the environment. The Committee concludes that the risk of Q fever transmission via blood transfusion in The Netherlands, even during a major Q fever outbreak, may not be zero, but is very likely to be limited. The Committee notes that it was forced to draw its conclusions on transmissibility of Q fever via blood transfusion based on a relatively limited amount of research data.

Even in the event of a persistently lower number of patients with acute Q fever, given this lack of data and the potential transmission of *C. burnetii* by infected donors without health complaints, the Committee recommends that a model-based analysis be performed of the expected costs and effects of serological testing of blood donors for Q fever on a regional or national scale. Because the Committee cannot currently state with certainty whether the Q fever epidemic is actually nearing its end, it recommends that this cost-effectiveness analysis include the possibility of a renewed outbreak of acute Q fever. While awaiting the outcome of this analysis, the Committee suggests that the Minister ask Sanquin to prepare for the possible development of donor testing on a regional or national scale.

In the event of a Q fever outbreak, the outcome of the cost-effectiveness analysis could guide the decision on whether or not to take measures. If an outbreak of acute Q fever occurs before the cost-effectiveness analysis has been conducted, the Committee recommends restarting screening for *C. burnetii*. The Committee recommends that expert opinion be consulted should restarting screening be considered, for example the *Outbreak Management Team*.

Measures in the area of body material

Given the outbreak of Q fever in The Netherlands, and based on available research data, the Committee believes it is possible *C. burnetii* could be transmitted via body materials. The Committee differentiates between body materials with a very low risk of transmission and materials with a greater risk.

The Committee expects the risk of transmission of Q fever to be very low for body material collected and stored prior to 2007 – *i.e.*, prior to the Q fever outbreak – (for example, bone, heart valves or cord blood), for material very unlikely to carry *C. burnetii* (for example cornea), and for material for which preparation methods greatly reduce the risk of contamination (for example, long shelf-life blood products such as clotting factors and immunoglobulins). The Committee feels no measures are needed for these body materials. For materials collected and stored prior to 2007, however, the Committee feels that separate storage from material collected later, and therefore potentially high-risk, or storage in such a manner that transmission of *C. burnetii* is extremely unlikely, is a requirement.

In the event of a persistently lower number of patients with acute Q fever, the Committee recommends serological testing of donors of body materials with a higher risk of Q fever transmission for infection with *C. burnetii*. Although Q fever has mainly manifested itself in certain parts of The Netherlands, the Committee recommends – given the international exchange of body material – that donor testing be implemented nationally. Whether potential contamination of said material will also lead to rejection is likely to depend on the nature of the material. For example, the Committee can imagine that for organ or stem cell transplant, the body material may still be used despite a positive test result for Q fever in the donor. After all, receiving organs or stem cells represents a major quality of life improvement for the receiver, and can sometimes be life-saving. Information about the potential contamination of the transplanted material is still valuable in such cases; the attending doctor may consider prescribing prophylactic antibiotics after transplantation. The Committee notes however, that it is unknown whether such prophylaxis in receivers of transplants is effective, and how long such prophylaxis should be given. For other body materials with a higher risk of Q fever transmission, the Committee recommends that serological test results determine whether the material can be used. The Committee makes this recommendation because infection with *C. burnetii* can lead to serious problems in the receiver (for example, for heart valves or blood vessels), or because use of material obtained from another donor is, in principle, possible. The Committee makes an exception to testing on a national scale in the case of sperm donation for intra-uterine insemination. In the case of donation by an individual other than the partner of the woman involved, or in the case of donation by the partner followed by sperm storage, the Committee recommends that the donor be tested if he is from the former high-risk area for Q fever. In the case of direct processing and use of the partner's sperm, the Committee does not feel testing is

needed. Potential contamination is likely to have already occurred at a previous point in time.

In the event of a new outbreak of Q fever, the Committee recommends that donors of body materials with a higher risk be screened for the presence of *C. burnetii* DNA. The Committee also recommends that screening be conducted on a national scale, and feels that expert opinion should be consulted when making the decision on whether to initiate screening.

Research recommendations

At various points in this advisory report, the Committee notes there is a (relative) lack of data, not only on the potential transmission of Q fever via blood transfusion or body materials, but also regarding more basic questions. With regard to the latter, the Committee refers to the diagnosis and treatment of (primarily chronic) Q fever and the results of the already initiated vaccination campaign for Q fever. In closing, the Committee therefore makes recommendations for further research.

Inleiding

Op 18 januari 2010 ontving de Gezondheidsraad van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) een adviesaanvraag over maatregelen die Q-koorts in Nederland zouden kunnen tegengaan (zie bijlage A). De minister vraagt met name naar de rol die humane vaccinatie zou kunnen spelen en naar maatregelen op het gebied van de bloedtransfusie.

1.1 Achtergrond

De adviesaanvraag is opgesteld vanwege de toegenomen omvang van het probleem dat Q-koorts in Nederland vormt. Q-koorts is een zoönose – een infectieziekte die kan worden overgedragen van dieren op mensen – veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*). Tot en met het jaar 2006 was Q-koorts in Nederland een zeldzame ziekte met rond de twintig gemelde patiënten per jaar. In 2007 trad in ons land de eerste grote uitbraak op van Q-koorts, geconcentreerd rond het Brabantse dorp Herpen. In totaal werden 168 patiënten gerapporteerd. In 2008 en 2009 breidde de uitbraak van Q-koorts zich verder uit in oostelijk Noord-Brabant en ook naar Zuid-Limburg (met in die jaren respectievelijk 1.000 en 2.354 meldingen).^{*} Buiten deze hoogrisicogebieden werden er gevallen gemeld in Gelderland en Utrecht.

^{*} Ten tijde van het eerste advies van de commissie was er voor 2009 sprake van 2.361 patiënten.¹ Later is dit aantal door het RIVM bijgesteld tot 2.354.

In 2009 heeft de Nederlandse overheid verschillende maatregelen genomen op veterinaire gebied (maatregelen ‘bij de bron’). Zo worden onder meer melkgeiten tegen *C. burnetii* gevaccineerd, en werden op besmette bedrijven de drachtige geiten geruimd.

1.2 Adviesaanvraag en adviezen

In de periode van 2007 tot 2009 is het aantal patiënten ieder jaar toegenomen. Begin 2010 was het nog niet duidelijk of, en zo ja wanneer, de maatregelen ‘bij de bron’ een gunstig effect zouden hebben op de incidentie van Q-koorts bij mensen. Hierdoor rees bij de minister van VWS de vraag of nieuwe onderzoeksgegevens en recente inzichten tot een heroverweging van eerdere adviezen en beslissingen over aanvullende maatregelen bij mensen zouden kunnen leiden. In het bijzonder vraagt de minister aandacht voor vaccinatie en voor maatregelen bij bloedtransfusie. In verband met de grotere urgentie van de vragen naar vaccinatie heeft de commissie daar twee eerdere adviezen over uitgebracht, op respectievelijk 1 juli en 14 december 2010.^{1,2}

In het nu voorliggende advies gaat de commissie in op de mogelijke maatregelen bij bloedtransfusie. Op verzoek van de minister breidt de commissie haar advies uit en gaat zij ook in op de eventuele maatregelen bij gebruik van lichaamsmaterialen, bijvoorbeeld bij orgaan- en weefseltransplantatie.

1.3 Opbouw van dit advies

In het eerste advies gaf de commissie een overzicht van de ziekte Q-koorts en van de uitbraak van Q-koorts in ons land. De commissie gaf in het tweede advies een kort overzicht van de ontwikkelingen in 2010 tot het moment van uitbrengen van het advies. Ook nu gaat de commissie in hoofdstuk 2 in op het beloop van de uitbraak van Q-koorts. Zij gaat daarbij vooral in op de punten die voor bloedtransfusie en lichaamsmaterialen het meest relevant zijn. In hoofdstuk 3 gaat de commissie in op de vraag naar Q-koorts en bloedtransfusie en in het slothoofdstuk (hoofdstuk 4) op de vraag naar Q-koorts en lichaamsmaterialen. Beide hoofdstukken sluit zij af met aanbevelingen.

De uitbraak van Q-koorts in Nederland

Tot en met het jaar 2006 was Q-koorts in Nederland een zeldzame ziekte met rond de twintig gemelde patiënten per jaar. In de jaren 2007 tot en met 2009 liep het aantal patiënten op van 168 patiënten tot respectievelijk 1.000 en 2.354.³ In 2009 zijn verschillende veterinaire en agrarische maatregelen genomen om Q-koorts terug te dringen. Bij het opstellen van het eerste advies was het nog te vroeg om te kunnen zeggen wat de invloed van deze maatregelen op het aantal patiënten in 2010 zou zijn. Inmiddels staat vast dat het aantal nieuwe patiënten met Q-koorts in 2010 lager is geweest dan de voorafgaande twee jaar en zijn de ontwikkelingen voor 2011 tot nu toe eveneens gunstig. De commissie geeft hier een overzicht van deze ontwikkelingen en schetst de mogelijke consequenties.

2.1 Aantal patiënten

In vergelijking met 2008 en 2009 is in 2010 het aantal nieuwe meldingen van Q-koorts gedaald.³ In 2010 ontving het RIVM 504 meldingen van acute Q-koorts. Dat is beduidend minder dan in 2008 en 2009, maar nog wel meer dan in 2007 of eerder. Ook was er in 2008 en 2009 sprake van een duidelijke, vrij plotselinge toename in het aantal patiënten en is die piek in 2010 uitgebleven. De commissie stelt bij deze op zich gunstige ontwikkeling wel vast dat Nederland de afgelopen drie jaar telkens het land is geweest met het grootste aantal nieuwe patiënten met Q-koorts.

Het is waarschijnlijk dat de verschillende maatregelen ‘bij de bron’ een gunstig effect hebben gehad⁴, maar op dit moment kan de commissie nog niet zeggen of de gunstige ontwikkeling in het aantal ziektegevallen betekent dat de epidemie van Q-koorts in Nederland daadwerkelijk ten einde loopt. Daarover kan waarschijnlijk later in 2011 met meer zekerheid worden geoordeeld, maar tot nu toe is ook dit jaar de ontwikkeling gunstig. Zo is het aantal nieuwe patiënten verder afgenomen (op 15 juni 2011 waren er 37 nieuwe patiënten met acute Q-koorts gemeld), is er opnieuw geen piek in het aantal patiënten en is er net als in 2010 geen risicogebied voor Q-koorts te definiëren.⁵ Een aantal van de maatregelen is inmiddels weer ingetrokken.

2.2 Acute versus chronische Q-koorts

Het afnemen van het aantal nieuwe patiënten met Q-koorts betekent niet dat het probleem dat Q-koorts voor de gezondheidszorg vormt ook direct kleiner wordt. Het accent verschuift nu van de patiënten met acute Q-koorts naar de patiënten met chronische Q-koorts, en daarover is veel minder bekend.⁶ Dat wordt mede veroorzaakt doordat de diagnostiek van (vooral) chronische Q-koorts lastig is. Een Nederlandse groep deskundigen heeft het afgelopen jaar algoritmen opgesteld waarmee de diagnoses acute en chronische Q-koorts kunnen worden gesteld.^{7,8} De deskundigen maken bij chronische Q-koorts onderscheid tussen bewezen, waarschijnlijk en mogelijk (*proven*, *probable* en *possible*) chronische Q-koorts. Bij elk van deze drie categorieën geldt de aanwezigheid van antistoffen tegen Q-koorts (serologie) als criterium. Bij ‘bewezen Q-koorts’ komen daar klinische gegevens en onderzoek naar genetisch materiaal van *C. burnetii* met behulp van de zogeheten *polymerase chain reaction* (PCR) test bij.⁸

Chronische Q-koorts vormt met vooral endocarditis als uitingsvorm een serieus gezondheidsprobleem.⁶ De aantallen patiënten met chronische Q-koorts zijn wel veel lager dan de aantallen patiënten met acute Q-koorts: naar schatting 1,5 tot 2 procent van de patiënten met acute Q-koorts ontwikkelt chronische Q-koorts.^{1,6} Uit een recent verschenen publicatie over Nederlandse patiënten blijkt dat na één jaar follow-up chronische Q-koorts – gediagnosticeerd volgens het hierboven genoemde algoritme – is opgetreden bij elf van de 686 patiënten met acute Q-koorts (1,6 procent).⁹ Het is echter goed denkbaar dat dit aantal de komende jaren nog zal toenemen. Chronische Q-koorts kan zich namelijk ook later dan na één jaar bij al bekende patiënten openbaren⁹, en patiënten kunnen chronische Q-koorts ontwikkelen zonder dat er sprake is van (herkende) acute Q-koorts.¹⁰

Patiënten met chronische Q-koorts dragen de bacterie mogelijk lange tijd bij zich. Het is niet uit te sluiten dat de bacterie zich ook bevindt in bloed of lichaamsmateriaal van patiënten die chronische Q-koorts zullen gaan ontwikkelen maar nu nog geen gezondheidsklachten hebben¹⁰ of van patiënten bij wie de infectie subklinisch verloopt.¹¹ Als deze groepen als donor optreden sluit de commissie overdracht van *C. burnetii* via bloedtransfusie of lichaamsmateriaal niet uit.

Maatregelen op het gebied van bloedtransfusie

De commissie bespreekt in dit hoofdstuk als eerste de gegevens die verkregen zijn uit Nederlands onderzoek bij donoren en ontvangers van kort houdbare bloedproducten: rode bloedcellen, bloedplaatjes en (niet-geïnactiveerd) plasma. Daarna geeft zij een overzicht van de verschillende benaderingswijzen die gehanteerd kunnen worden bij het omgaan met risico's bij medische ingrepen. Een dergelijk overzicht is hier relevant omdat er bij de bloedtransfusiegeneskunde veelal strengere eisen gelden dan bij andere medische ingrepen. De commissie sluit dit hoofdstuk af met aanbevelingen voor mogelijke maatregelen.

De commissie beperkt zich bij de bespreking van de eventuele maatregelen op het gebied van de bloedtransfusie tot de eerder genoemde kort houdbare bloedproducten. De commissie verwacht dat de verschillende stappen die worden genomen bij de bereiding van de lang houdbare bloedproducten, bijvoorbeeld stollingsfactoren, tot aanzienlijke reductie van de eventueel aanwezige *C. burnetii* bacteriën zullen leiden. De commissie komt op deze lang houdbare bloedproducten in hoofdstuk 4 terug.

3.1 Gegevens

Er is in de wetenschappelijke literatuur slechts één melding van overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie, uit 1977.¹² Het betreft een goed gedocumenteerde casus in de Verenigde Staten, waar op dat moment Q-koorts zeer weinig voorkwam. Bijna twintig jaar eerder was er al melding gemaakt van de isolatie van

C. burnetii uit het bloed van een patiënt met chronische Q-koorts.¹³ In 2008 stelde de Gezondheidsraad dat met de bestaande veiligheidsmaatregelen de kans op overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie verwaarloosbaar klein was.¹⁴ De overdracht in 1977 trad namelijk op via een volbloeddonatie, een vorm van bloedtransfusie die nu niet meer plaatsvindt. Tegenwoordig worden bij bloedtransfusie via de zogeheten leukodepletie de witte bloedcellen verwijderd, en mogelijk bevindt *C. burnetii* zich juist in deze cellen.

Tot voor kort ontbrak een betrouwbare screeningstest voor Q-koorts.¹⁴ Inmiddels is daar verandering in gekomen: de laatste jaren zijn gegevens over de besmetting van Nederlandse donoren met *C. burnetii* beschikbaar gekomen door serologisch onderzoek en door onderzoek naar genetisch materiaal van het micro-organisme. Op basis van het al langer gebruikte serologisch onderzoek (onderzoek naar antistoffen, vaak met een zogeheten ELISA-techniek) kan een uitspraak worden gedaan of een donor wel of niet geïnfecteerd is of is geweest met dit micro-organisme.⁷ Voor screening gedurende de eerste twee tot drie weken vanaf het moment van besmetting is de serologie niet geschikt.⁷ Om daar wel onderzoek naar te kunnen doen is de afgelopen jaren een PCR-test naar het genetisch materiaal van *C. burnetii* ontwikkeld.¹⁵ De Stichting Sanquin Bloedvoorziening (Sanquin), in Nederland verantwoordelijk voor de bloedvoorziening, heeft deze test gebruikt om bloeddonaties te onderzoeken.¹⁶ Tot slot levert ook het zogeheten *look-back* onderzoek informatie op. Hieronder verstaat men onderzoek bij ontvangers van bloedproducten waarvan de donor zich na donatie meldde met gezondheidsklachten die – in dit geval – bleken te berusten op infectie met *C. burnetii*.

3.1.1 Onderzoek naar genetisch materiaal van *C. burnetii*

Bij het onderzoek naar genetisch materiaal van *C. burnetii* in donorbloed is een PCR-test gebruikt waarmee DNA-fragmenten van deze bacterie worden aangetoond.¹⁵ Een positieve uitslag betekent bij deze test dat in het bloed van die donor DNA van de bacterie is gevonden. Het wil dus niet zeggen dat het bloed daadwerkelijk (infectieuze) bacteriën bevat.

Noodgedwongen is de test niet gevalideerd op de manier die bij testen in de bloedtransfusie gebruikelijk is. Dat was niet mogelijk omdat er geen geijkte positieve of negatieve testmonsters of zogeheten conversiereeksen beschikbaar zijn waarmee kan worden uitgezocht of een test voldoende gevoelig is. Tot nu toe was het alleen mogelijk de test handmatig uit te voeren en automatisering is op korte termijn niet haalbaar. Hierdoor kunnen maximaal 94 donaties per dag wor-

den gescreeend.¹⁶ Sanquin heeft de PCR-test in 2009 gebruikt voor onderzoek¹⁷ en in 2010 voor screening.¹⁸

In 2009 zijn bloedmonsters bewaard van ongeveer 40.000 donaties. Aan het einde van dat jaar zijn voor het onderzoek de monsters geselecteerd van donoren afkomstig uit de Nederlandse regio's met de hoogste infectiedruk voor *C. burnetii*.¹⁷ Deze regio's werden door het RIVM op basis van postcode gedefinieerd. Zes van de 1004 onderzochte donaties – van verschillende donoren – bleken positief. Bij elk van deze donoren was het mogelijk de testuitslag te controleren aan de hand van serologisch onderzoek aan een tweede bloedmonster. Bij drie van hen werd infectie met *C. burnetii* serologisch bevestigd, bij de drie andere niet. De conclusie was dat bij deze laatste drie de PCR-test een fout-positieve uitslag had opgeleverd. Van de drie werkelijk positieve donaties was slechts bij één onderzoek bij de ontvangers mogelijk. Eén ontvanger bleek een *C. burnetii* infectie te hebben doorgemaakt. Omdat deze ontvanger in Noord-Brabant woonde, is het echter niet duidelijk of hij de infectie opliep door de transfusie of vanuit de omgeving.

In 2010 heeft Sanquin met de PCR-test screening naar infectie met *C. burnetii* uitgevoerd, wederom in de gebieden met de hoogste infectiedruk.¹⁸ In totaal werden nu 6.830 donaties onderzocht. Vier monsters waren positief, maar bij geen van deze vier werd de infectie serologisch bevestigd. Door het geringe aantal positieve monsters in combinatie met het lage aantal meldingen van nieuwe ziektegevallen van Q-koorts heeft Sanquin besloten het testen van donorbloed op *C. burnetii* per 1 november 2010 stop te zetten.¹⁹

3.1.2 Serologisch onderzoek

De 1.004 bloedmonsters die in 2009 zijn gebruikt voor onderzoek naar de PCR-methode, zijn ook gebruikt voor serologisch onderzoek. Door twee opeenvolgende donaties van dezelfde bloeddonor te testen kon men onderzoeken of besmetting tijdens de onderzoeksperiode is opgetreden of al langer geleden. Als namelijk het eerste monster negatief is voor antistoffen tegen *C. burnetii* en het tweede monster positief, dan is de donor gedurende de onderzoeksperiode besmet en heeft hij als gevolg daarvan een zogeheten seroconversie ondergaan.

Van 543 van de 1.004 oorspronkelijke donoren was er eind 2009 een tweede donatie voor onderzoek beschikbaar. Bij in totaal 66 van deze 543 donoren (12 procent) werden aanwijzingen gevonden voor een besmetting.²⁰ Een ander onderzoek, naar Q-koorts bij zwangere vrouwen, leverde een sterk vergelijkbaar

percentage besmetten op: veertien procent van de zwangere vrouwen afkomstig uit risicogebieden voor Q-koorts bleek besmet te zijn of te zijn geweest.^{21,22}

Bij 56 van de 66 besmette donoren was de besmetting opgetreden vóór de start van het onderzoek, bij de overige 10 gedurende het onderzoek. Omgerekend naar het aantal nieuwe ziektegevallen of besmettingen in één jaar (de incidentie) impliceren deze resultaten dat gedurende één jaar 5,7 procent van de donoren uit de onderzochte gebieden met *C. burnetii* besmet zou zijn geraakt.²⁰ Dat percentage ligt aanzienlijk hoger dan de incidentie in dat gebied zoals die is te berekenen op basis van de aangifte van nieuwe patiënten met Q-koorts (0,7 procent).²³ Een dergelijk verschil wordt vaker gezien bij infectieziekten en is zeker bij Q-koorts, waar een aanzienlijk deel van de infecties zonder symptomen verloopt¹, ook voorstelbaar.

3.1.3 Look-back onderzoek

In 2010 zijn er twaalf *look-back* onderzoeken uitgevoerd omdat de donor zich na de donatie meldde wegens ziekteverschijnselen die op Q-koorts bleken te berusten. Het was mogelijk om onderzoek te doen bij zes ontvangers van de bloedproducten van deze donoren. Op basis van serologisch onderzoek bleken twee ontvangers positief voor Q-koorts; één van hen was al positief voordat het bloedproduct van de ziek geworden donor aan hem was toegediend. Omdat beide ontvangers in Noord-Brabant wonen is het ook hier niet duidelijk of de opgetreden besmetting is veroorzaakt door de bloedtransfusie.

3.2 Conclusie

Uit de resultaten van het in 2009 uitgevoerde serologisch onderzoek blijkt dat twaalf procent van de onderzochte groep donoren uit de hoogrisicogebieden met *C. burnetii* geïnfecteerd is of is geweest. Deze gegevens zijn echter om verschillende redenen niet direct te vertalen naar het percentage van de donoren dat de infectie daadwerkelijk kan overbrengen. Zo blijven de donoren die een acute infectie hebben doorgemaakt en de bacterie vervolgens hebben geklaard – dus niet meer bij zich dragen – seropositief. Ook zullen niet alle donoren die nog wel zijn besmet maar niet ziek zijn de infectie kunnen overdragen.

In 2009 en 2010 is bij twee ontvangers van kort houdbare bloedproducten besmetting met *C. burnetii* vastgesteld. Omdat beide ontvangers in Noord-Brabant wonen kan die besmetting echter ook vanuit de omgeving zijn veroorzaakt.

De commissie ziet in de resultaten van de in 2010 uitgevoerde screening naar *C. burnetii* – waarin geen daadwerkelijk positieve donaties zijn aangetroffen – een weerspiegeling van de afname in het aantal nieuwe meldingen van patiënten met acute Q-koorts.

De commissie vestigt de aandacht op het verschil in incidentie dat blijkt uit de serologische gegevens en uit de aangiftecijfers. Dit verschil kan volgens de commissie duiden op een hoger aantal asymptomatische gevallen van Q-koorts dan er tot nu toe werd aangenomen. Zij merkt daarbij op dat onderaangifte van nieuwe patiënten niet is uit te sluiten. De commissie acht het mogelijk dat in de toekomst deze asymptomatische maar – mogelijk chronisch – geïnfecteerde donoren een grotere rol zullen gaan spelen.

De commissie stelt vast dat in het onderzochte risicogebied een deel van de donoren besmet is of is geweest met *C. burnetii*, de voor Q-koorts verantwoordelijke bacterie. Desalniettemin concludeert de commissie dat de kans op overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie in Nederland ook ten tijde van een grote uitbraak van Q-koorts mogelijk niet nul is, maar hoogstwaarschijnlijk wel beperkt. De commissie tekent hierbij aan dat zij haar conclusies over de overdraagbaarheid van Q-koorts via bloedtransfusie heeft moeten baseren op een relatief beperkte hoeveelheid onderzoeksgegevens.

Het *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) heeft in mei 2010 een rapport uitgebracht over Q-koorts.⁶ Het ECDC schatte het risico op het verkrijgen van een met *C. burnetii* besmette bloeddonatie van een donor zonder symptomen van Q-koorts bij de huidige omstandigheden in Nederland tussen de 0,32 en 0,70 per 10.000 donaties, afhankelijk van de onderliggende aannames. Ook het ECDC geeft daarbij aan dat risicoschattingen over Q-koorts worden bemoeilijkt door een gebrek aan gegevens. Het ECDC concludeert dat, zelfs als een besmette donatie zou resulteren in een infectie, het risico op het krijgen van Q-koorts via bloedtransfusie in ons land kleiner is dan via besmetting vanuit de omgeving.⁶ De commissie beaamt dat, maar dat ontslaat haar niet van de verplichting te adviseren over maatregelen die dat risico verder zouden kunnen verkleinen.

3.3 Omgaan met risico's bij medische ingrepen

3.3.1 Maximale of optimale veiligheid

Al eerder heeft de Gezondheidsraad gesteld dat het ontvangen van bloed en bloedproducten niet zonder risico is en dat waarschijnlijk ook in de toekomst niet

zal zijn.²⁴ In die zin wijkt een bloedtransfusie niet af van andere medische ingrepen. Bij maatregelen in de bloedtransfusiegeneskunde wordt echter, veel sterker dan bij andere ingrepen, uitgegaan van maximale veiligheid. Ook maatregelen met een relatief ongunstige verhouding tussen kosten en effectiviteit worden ingevoerd of blijven gehandhaafd. Een voorbeeld hiervan is het testen van alle bloeddonthaties op het – in Nederland – zeer zelden voorkomende *human T-lymphotropic virus* (HTLV).²⁵ Bij andere medische ingrepen, bijvoorbeeld vaccinatie, wordt met de verhouding tussen kosten en effectiviteit veel meer rekening gehouden.²⁶ In 2002 gaf de toenmalige minister van VWS aan ook bij bloedtransfusie te willen streven naar een optimale in plaats van een maximale veiligheid.²⁷ Volgens de minister betekende dit dat niet zondermeer alle beschikbare veiligheidsmaatregelen ingevoerd kunnen worden, zeker niet indien de baten marginaal zijn in verhouding tot de kosten.²⁷

3.3.2 Risicogroepenbenadering

Een andere optie dan het testen van al het gedoneerde bloed (de maximale veiligheid) is een risicogroepenbenadering: het testen van alleen die donaties die bestemd zijn voor bepaalde categorieën ontvangers. In Nederland is in de bloedtransfusiegeneskunde voor die benadering gekozen bij maatregelen tegen Cytomegalovirus en Parvovirus B19.²⁸ Bij Q-koorts zou met deze benadering kunnen worden aangesloten bij het eerdere advies van de commissie over vaccinatie: het vaccin moet alleen worden aangeboden aan bepaalde groepen patiënten die verhoogd kwetsbaar zijn voor Q-koorts.¹ De commissie rekende hiertoe verschillende categorieën patiënten met hart- en vaatziekten.

3.4 Aanbevelingen bij een blijvend lager aantal patiënten met acute Q-koorts

De commissie concludeerde dat de kans op overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie in Nederland in de huidige situatie – bij een afnemend aantal nieuwe patiënten met acute Q-koorts, en met chronische Q-koorts als grootste probleem – mogelijk niet nul is, maar hoogstwaarschijnlijk wel beperkt. Zij heeft die conclusie echter moeten baseren op een beperkte hoeveelheid onderzoeksgegevens, en zonder dat bekend is of een bloeddonor die besmet is met *C. burnetii* maar (nog) geen gezondheidsklachten heeft dit micro-organisme via bloedtransfusie kan overdragen.

Vanwege het gebrek aan gegevens adviseert de commissie de minister een modelmatige analyse te laten uitvoeren naar de verwachte kosten en effecten van het serologisch testen van bloeddonoren op Q-koorts op regionale of landelijke schaal.

Op dit moment is het voor Sanquin technisch gezien niet haalbaar de ongeveer 900.000 donaties die er per jaar in ons land worden afgenomen te testen. Ontwikkeling van die capaciteit is niet van vandaag op morgen te realiseren en wordt alleen mogelijk na omvangrijke investeringen. Vooruitlopend op de uitkomst van de kosteneffectiviteitsanalyse geeft de commissie daarom de minister in overweging om Sanquin te vragen voorbereidingen te treffen voor een eventuele ontwikkeling van dat testen van de donoren op regionale of landelijke schaal.

De commissie heeft ook gediscussieerd over de andere opties bij het testen van donoren op Q-koorts.

Als bij het tegengaan van de (eventuele) overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie wordt uitgegaan van de maximale veiligheid zou alle gedoneerde bloed door middel van serologisch onderzoek getest moeten worden op (eerdere) besmetting. Een dergelijke maatregel vindt de commissie nu te ver gaan, nog los van de technische onhaalbaarheid op dit moment. Zij beveelt aan de door haar voorgestelde kosteneffectiviteitsanalyse af te wachten.

De tweede optie waarover de commissie heeft gesproken is het testen op Q-koorts van die donaties die zijn bestemd voor bepaalde groepen patiënten (de eerder genoemde risicogroepenbenadering). De commissie zou tot die groepen patiënten in ieder geval de in het eerdere advies over vaccinatie tegen Q-koorts gedefinieerde groepen rekenen.¹ Er zijn echter aanwijzingen dat ook mensen met een onvoldoende functionerend afweersysteem tot de risicogroepen voor Q-koorts moeten worden gerekend.^{6,29-31} Op basis van Nederlandse gegevens³² schat de commissie dat dan in totaal zeker 35 procent van de ontvangers van een bloedtransfusie tot die risicogroep zou behoren. Dat maakt een risicogroepenbenadering in de ogen van de commissie minder zinvol en moeilijk uitvoerbaar. Volledigheidshalve brengt de commissie hier in herinnering dat zij geen aanbeveling deed tot vaccinatie van mensen met een onvoldoende functionerend afweersysteem gezien de beperkingen in kennis omtrent het vaccin tegen Q-koorts.¹

3.5 Aanbevelingen bij opslaan van de epidemie van Q-koorts

In 2010 heeft Sanquin donoren afkomstig uit de Nederlandse regio's met de hoogste infectiedruk voor *C. burnetii* gescreend op de aanwezigheid van DNA

van dit micro-organisme.¹⁸ De organisatie is daarmee per 1 november 2010 gestopt door het ontbreken van positieve monsters, hetgeen naar mening van de commissie samenhangt met het lage aantal meldingen van nieuwe ziektegevallen in 2010. De commissie kan zich daarom in de huidige situatie – zonder uitbraak – vinden in het stopzetten van de screening. De commissie adviseert wel om in de eerder door haar aanbevolen kosteneffectiviteitanalyse ook een scenario door te rekenen waarin de epidemie van acute Q-koorts weer opblaait. Bij een dergelijk opblaaien zou dan de uitkomst van de kosteneffectiviteitanalyse leidend kunnen zijn bij de beslissing al dan niet maatregelen te nemen.

Als de minister het advies van de commissie overneemt en als de epidemie van acute Q-koorts weer opblaait voordat de kosteneffectiviteitanalyse is gemaakt, adviseert de commissie om donorbloed weer te gaan testen. De commissie geeft daarbij in overweging om bij de beslissing tot herstart van het testen de mening te betrekken van deskundigen, bijvoorbeeld het *Outbreak Management Team*.

De commissie ziet het testen dan niet alleen als belangrijk voor de kwaliteit van de geteste donaties, maar ook als eerste stap in een interventiemodel. Uit het testen kan namelijk (additionele) informatie worden verkregen over de omvang van de uitbraak. Als zou blijken dat die uitbraak te groot is geworden, kunnen meer ingrijpende maatregelen noodzakelijk worden. De commissie adviseert de minister om dan Sanquin te vragen passende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld een totaal stoppen van het inzamelen van bloed in het risicogebied. Bij een uitbraak van Q-koorts in Chamonix, Frankrijk, in een overigens duidelijk af te grenzen gebied met een relatief beperkt aantal betrokkenen, heeft men voor een dergelijke aanpak gekozen.³³ Door maximaliseren van de bloedinname in de rest van het land zou het verlies van een groot gebied (bijvoorbeeld de provincie Noord-Brabant) net opgevangen kunnen worden.

Voor de volledigheid merkt de commissie hier op dat bij een risicogebied met een grotere omvang dan een provincie ook het uitsluiten van de donoren uit dat gebied geen oplossing meer zou bieden, omdat dan de bloedvoorziening als geheel gevaar gaat lopen. De commissie verwacht echter dat deze situatie van tekorten zich niet zal voordoen. Geitenhouderijen zijn immers in bepaalde delen van het land geconcentreerd en de verschillende maatregelen die al ‘bij de bron’ zijn genomen lijken succes te hebben.⁴

Maatregelen op het gebied van lichaamsmateriaal

Weefsels en organen die voor transplantatie beschikbaar komen worden standaard gescreend op een aantal infectieziekten. Screening op *C. burnetii* valt daar tot nu toe niet onder. Gezien het verloop van de uitbraak van Q-koorts in Nederland is het niet ondenkbaar dat transplantatie hier tot overdracht van Q-koorts zou kunnen leiden. In proefdieronderzoek is de overdracht van *C. burnetii* via lichaamsmateriaal aangetoond.³⁴

Op last van de Europese Commissie heeft het ECDC ook over lichaamsmateriaal en Q-koorts geadviseerd.³⁵ Het ECDC geeft in overweging om in *affected areas* screening van donoren van lichaamsmateriaal op te zetten, alsmede een actieve surveillance bij de ontvangers van die materialen. Het ECDC maakt hierbij geen onderscheid tussen de verschillende types lichaamsmateriaal.

4.1 Gegevens

Het tot nu toe uitgevoerde onderzoek naar de overdracht van Q-koorts via lichaamsmateriaal of de aanwezigheid van *C. burnetii* in dat materiaal is vooral verricht bij beenmerg, hartkleppen en sperma. Minder is bekend over andere materialen, zoals stamcellen, bot, gehoorbeentjes, kraakbeen, huid, organen, eicellen en embryo's. Een deel van het onderzoek is al langer geleden uitgevoerd, soms al in de jaren vijftig van de vorige eeuw.

4.1.1 Aanwezigheid van *C. burnetii* in lichaamsmateriaal

Het meeste onderzoek naar de aanwezigheid van *C. burnetii* is uitgevoerd met de eerder beschreven PCR-techniek of met technieken waarbij delen van de bacterie kunnen worden aangetoond. Beide technieken hebben als nadeel dat er wel een uitspraak kan worden gedaan over de aanwezigheid van delen of restanten van de bacterie, maar niet over de mogelijkheid van besmetting. Dat kan wel op basis van experimenten waarbij *C. burnetii* uit weefsels of organen is gekweekt. Dergelijk onderzoek is op betrekkelijk kleine schaal verricht.

Het is al langer bekend dat *C. burnetii* kan worden geïsoleerd uit diverse weefsels.³⁶ Bij patiënten met chronische Q-koorts was het mogelijk *C. burnetii* te kweken uit beenmerg en uit de aortaklep.^{13,37} *C. burnetii* was in hogere mate aanwezig in de aortaklep dan in andere weefsels zoals milt en long.¹³

Genetisch materiaal van *C. burnetii* of delen van de bacterie zijn bij patiënten met chronische Q-koorts onder meer aangetoond in hartkleppen, bloedvaten, serum, long, sperma, beenmerg en lever.^{30,37-40} In de hartkleppen van vijf patiënten met endocarditis waarbij Q-koorts was vastgesteld bleek genetisch materiaal van *C. burnetii* aantoonbaar.⁴¹

4.1.2 Overdracht van Q-koorts via lichaamsmateriaal

Er zijn in de literatuur zeven gevallen bekend van vermoedelijke seksuele transmissie van Q-koorts via sperma.^{42,43} Transmissie van persoon op persoon heeft verder vermoedelijk plaatsgevonden bij autopsie.⁴⁴ Er is één geval gerapporteerd van het optreden van Q-koorts na een beenmergtransplantatie.⁴⁵ Het is echter onvoldoende duidelijk of het hier daadwerkelijk om overdacht via beenmerg ging.

4.2 Conclusie

De overdracht van Q-koorts via lichaamsmaterialen is naar de mening van de commissie mogelijk. Vooral bij patiënten met chronische Q-koorts is *C. burnetii* aantoonbaar in en te kweken uit met name beenmerg en hartkleppen. Ook via andere lichaamsmaterialen – maar niet bij alle – is de overdracht van Q-koorts beschreven. Of die overdracht zal leiden tot Q-koorts bij de ontvanger, met de eventuele gevolgen vandien, hangt van verschillende factoren af. Zo acht de commissie overdracht het meest aannemelijk bij donatie van geïnfecteerde hartkleppen, beenmerg, bloedvaten en sperma. Gezien de grote besmettelijkheid van

de bacterie zal echter ook overdracht van een gering aantal bacteriën, en dus mogelijk bij andere lichaamsmaterialen, al tot ziekte kunnen leiden. De kans hierop zal naar verwachting van de commissie nog toenemen bij de onderdrukking van het immuunsysteem die bij bijvoorbeeld ontvangers van organen vaak nodig is om afstoting van dat orgaan tegen te gaan.

4.3 Variatie in risico op overdracht van Q-koorts

Bij lichaamsmaterialen is er grote variatie in het risico op overdracht van *C. burnetii*. De commissie kiest daarom bij de bespreking van de mogelijke maatregelen om die overdracht tegen te gaan voor een benadering vanuit het materiaal, en niet vanuit de ontvanger. Voorafgaand aan de bespreking van de mogelijke maatregelen geeft de commissie eerst een overzicht van de verschillende types materiaal. De commissie streeft hierbij niet naar een complete opsomming; wel verwacht zij dat de niet genoemde materialen in het door haar geschetste overzicht te passen zijn. Helaas kon zij daarbij slechts putten uit een beperkte hoeveelheid onderzoeksgegevens.

4.3.1 Lichaamsmateriaal met zeer laag risico op overdracht

De commissie verwacht dat bij sommige lichaamsmaterialen het risico op overdracht van Q-koorts zeer laag is. Dat is als eerste het geval bij lichaamsmateriaal dat eerder dan in 2007 is afgenomen en bewaard (bijvoorbeeld bot, hartkleppen of navelstrengbloed). Toen was er immers nog geen sprake van een uitbraak van Q-koorts in Nederland.

Een tweede groep met een zeer laag risico is het materiaal waarvan het zeer onwaarschijnlijk is dat het *C. burnetii* bij zich zal dragen. De commissie denkt hierbij bijvoorbeeld aan de – niet-doorbloede – cornea.

Een laatste groep met een zeer laag risico bestaat uit materiaal waarvan de bereiding het risico op besmetting sterk verkleint. Zo verwacht de commissie dat de verschillende stappen die nodig zijn om uit gedoneerd bloed lang houdbare bloedproducten te maken (bijvoorbeeld stollingsfactoren en immunoglobulinepreparaten) zullen zorgen voor aanzienlijke reductie van de eventueel aanwezige *C. burnetii*. De commissie tekent hierbij aan dat het niet zeker is dat die bereiding leidt tot totale verwijdering of inactivatie van *C. burnetii*.⁴⁶

Bij lichaamsmaterialen met zeer laag risico op overdracht zijn volgens de commissie geen maatregelen nodig. De materialen die eerder dan in 2007 zijn afgenomen en bewaard, moeten wel gescheiden van later verkregen en dus eventueel

risicodragend materiaal zijn bewaard of zodanig zijn beschermd dat overdracht van *C.burnetii* zeer onwaarschijnlijk is.

4.3.2 Lichaamsmateriaal met hoger risico op overdracht

Bij verschillende lichaamsmaterialen is de overdracht van *C. burnetii* beschreven. Bij sommige andere is overdracht volgens de commissie mogelijk. De commissie adviseert om donoren van deze materialen te testen op *C. burnetii*. Of besmetting van materiaal ook tot afkeuring zal leiden, is waarschijnlijk afhankelijk van de aard van het materiaal. Besmetting zal bij sommige materialen van ondergeschikt belang zijn, maar bij andere niet acceptabel.

Lichaamsmateriaal waarbij eventuele besmetting van ondergeschikt belang is

De commissie kan zich voorstellen dat bij orgaantransplantatie of stamceltransplantatie het lichaamsmateriaal ondanks een positieve testuitslag voor Q-koorts bij de donor toch wordt gebruikt. Het ontvangen van organen of stamcellen houdt voor de ontvanger immers een zeer belangrijke verbetering van de kwaliteit van leven in, en is soms zelfs levensreddend. De commissie benadrukt hierbij wel dat Q-koorts een ernstige aandoening blijft, ook of misschien wel juist voor transplantatiepatiënten. Informatie over de eventuele besmetting van het transplantaat is dan ook waardevol; de behandelend arts kan overwegen na de transplantatie profylactisch antibiotica voor te schrijven.

Lichaamsmateriaal waarbij besmetting niet acceptabel is of dat vervangen kan worden

Bij de overige lichaamsmaterialen met een hoger risico op overdracht van Q-koorts adviseert de commissie de uitslag van het serologisch onderzoek bepalend te laten zijn voor het gebruik van dat materiaal. De commissie komt tot deze aanbeveling omdat bij deze lichaamsmaterialen besmetting met *C. burnetii* juist gezien de aard van het materiaal tot ernstige problemen bij de ontvanger kan leiden (bijvoorbeeld hartkleppen of bloedvaten) of omdat bij deze materialen vervanging door materiaal van een andere donor in principe goed mogelijk is (bijvoorbeeld – bij donatie door een ander dan de partner – sperma).

4.4 Aanbevelingen bij een blijvend lager aantal patiënten met acute Q-koorts

Al eerder stelde de commissie dat maatregelen bij lichaamsmateriaal met een zeer laag risico op overdracht niet nodig zijn. Bij de materialen met een hoger risico op overdracht vindt de commissie het testen op besmetting met *C. burnetii* in principe noodzakelijk, mede omdat de overdracht van de bacterie via lichaamsmateriaal zou plaatsvinden als gevolg van medisch handelen. De commissie adviseert bij de donoren van alle lichaamsmaterialen met een hoger risico serologisch onderzoek naar Q-koorts uit te voeren.⁸ Hoewel Q-koorts zich in Nederland tot nu toe vooral heeft gemanifesteerd in bepaalde regio's van het land adviseert de commissie met het oog op de internationale uitwisselbaarheid van lichaamsmateriaal het testen van de donoren op landelijke schaal in te voeren. Of een positieve testuitslag ook tot afkeuring zal leiden is waarschijnlijk afhankelijk van de aard van het materiaal. Ook bij materialen waarbij de besmetting van ondergeschikt belang is, is informatie daarover waardevol; de behandelend arts kan overwegen na de transplantatie profylactisch antibiotica voor te schrijven. De commissie tekent daar wel bij aan dat onbekend is of een dergelijke profylaxe bij ontvangers van een transplantaat effectief is en hoe lang die profylaxe dan gegeven zou moeten worden.

De commissie maakt op het testen op landelijke schaal een uitzondering bij spermadonatie ten behoeve van intra-uterine inseminatie. De werkgroep Semen van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en de Vereniging voor Klinische Embryologie kwam tot een zelfde advies.⁴⁷ De commissie onderscheidt drie mogelijkheden.

Als voor inseminatie directe bewerking en gebruik van sperma van de partner van de betrokken vrouw plaatsvindt acht de commissie het niet nodig de donor (in dit geval dus de partner) te testen. De eventuele besmetting is dan waarschijnlijk op een ander moment al opgetreden.

Als het sperma van de partner voorafgaand aan de inseminatie wordt opgeslagen adviseert de commissie de partner te testen als hij afkomstig is uit het voormalig risicogebied voor Q-koorts. De commissie stelt voor dit risicogebied te definiëren zoals bij de vaccinatie van mensen tegen Q-koorts. Door sperma van donoren met een positieve testuitslag gescheiden te bewaren van donoren met een negatieve testuitslag of zodanig te bewaren dat overdracht van *C. burnetii* zeer onwaarschijnlijk is kan worden tegengegaan dat gedoneerd sperma tijdens de opslag wordt besmet.

Als voor de inseminatie het sperma van een ander dan de partner wordt gebruikt, dan adviseert de commissie een donor te testen als hij afkomstig is uit het voormalig risicogebied voor Q-koorts. Dit zou naar de mening van de commissie ook moeten gebeuren als de donor een bekende is van de betrokken vrouw. De commissie adviseert sperma van donoren met een positieve testuitslag van verder gebruik uit te sluiten.

De commissie realiseert zich dat er in 2008 en 2009 afgestaan sperma ingevroren wordt bewaard. Zij adviseert aanvullend onderzoek te doen naar de mogelijke besmetting van dit sperma met *C. burnetii*.

4.5 Aanbevelingen bij opklaaien van de epidemie van Q-koorts

De commissie adviseert om bij opklaaien van de epidemie van Q-koorts ook donoren van lichaamsmateriaal te screenen op de aanwezigheid van DNA van *C. burnetii*. De commissie raadt aan de screening ook in deze situatie te beperken tot de donoren van lichaamsmateriaal met een hoger risico op overdracht van *C. burnetii*, zoals beschreven in paragraaf 4.3.2. In verband met de internationale uitwisselbaarheid van lichaamsmateriaal adviseert de commissie ook bij opklaaien van de epidemie van Q-koorts de screening te laten plaatsvinden op landelijke schaal. Tot slot geeft de commissie net als bij bloedtransfusie in overweging om bij de beslissing tot het herstarten de mening te betrekken van deskundigen, bijvoorbeeld het *Outbreak Management Team*.

Onderzoek

Op verschillende plaatsen in dit advies merkt de commissie op dat er een (relatief) gebrek is aan gegevens. Het gaat hierbij niet alleen om een tekort aan gegevens over de mogelijke overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie of via lichaamsmateriaal, maar ook om meer basale gegevens over diagnostiek en behandeling van (vooral chronische) Q-koorts en over de resultaten van de inmiddels gestarte vaccinatiecampagne tegen Q-koorts. In dit hoofdstuk doet de commissie daarom aanbevelingen voor nader onderzoek. Zij denkt daarbij aan zowel onderzoek bij mensen als bij proefdieren.

5.1 Onderzoek naar Q-koorts in het algemeen

De commissie adviseert de uitbraak van Q-koorts in Nederland nauwlettend te blijven volgen, bij voorkeur in de vorm van een actief surveillancesysteem. Eerder noemde de commissie al de in 2010 opgetreden daling in het aantal nieuwe patiënten en het daardoor verschuiven van het probleem van acute Q-koorts naar chronische Q-koorts.

Het is om verschillende redenen van groot belang de ontwikkelingen te blijven volgen. Dat is in de ogen van de commissie in de eerste plaats nodig omdat zij adviseert bij een eventueel weer opklaaien van de epidemie de donoren uit de Nederlandse regio's met de hoogste infectiedruk voor *C. burnetii* te screenen op de aanwezigheid van DNA van dit micro-organisme. Ten tweede ontstaat zo meer kennis over Q-koorts en de behandeling daarvan. Moeten bijvoorbeeld

mensen met een onvoldoende functionerend afweersysteem tot de risicogroepen voor Q-koorts worden gerekend? Ten derde kunnen door de uitbraak goed te blijven volgen er ook gegevens verzameld worden die onderzoek naar de overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie of via lichaamsmateriaal mogelijk maken. Ook het ECDC adviseert om in *affected areas* de ontvangers van bloed of lichaamsmateriaal bij de surveillance te betrekken.^{6,35}

De commissie verwacht dat van de toename in kennis niet alleen mensen die in de toekomst in ons land nog Q-koorts gaan ontwikkelen zullen profiteren, maar ook patiënten met Q-koorts in het buitenland. Het aantal uitbraken van Q-koorts in Europa neemt immers toe.⁴⁸

5.2 Onderzoek naar Q-koorts en bloedtransfusie of lichaamsmateriaal

De commissie adviseert de mogelijke overdracht van Q-koorts via bloedtransfusie te onderzoeken door middel van een patiënt-controle onderzoek, waaruit zou moeten blijken hoeveel van de patiënten met Q-koorts voorafgaand aan de ziekte een bloedtransfusie hebben ondergaan.

De commissie acht proefdieronderzoek naar de overdraagbaarheid van Q-koorts via bloedtransfusie en de rol van leukodepletie daarbij wenselijk. Dergelijk onderzoek, bijvoorbeeld bij geiten, lijkt de commissie met de in ons land aanwezige kennis en onderzoeksfaciliteiten goed uitvoerbaar en kan volgens de commissie helpen meer duidelijkheid te krijgen over de overdraagbaarheid van Q-koorts via bloedtransfusie.

De stichting BISLIFE, de bemiddelende instantie in Nederland voor het oogsten en de uitgifte van menselijk weefsel voor transplantatiedoeleinden, doet onderzoek naar de seroprevalentie van Q-koorts onder weefseldonoren. In paragraaf 4.4 noemde de commissie al het onderzoek naar besmetting met *C. burnetii* bij ingevroren sperma. De commissie juicht dergelijk onderzoek toe.

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts. Eerste advies. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: publicatienr. 2010/08.
 - 2 Gezondheidsraad. Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts. Tweede advies. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: publicatienr. 2010/18.
 - 3 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Themapagina Q-koorts voor professionals. internet. http://www.rivm.nl/cib/themas/Q-koorts/q-koorts-professionals.jsp#index_1 Laatst bezocht op 18-07-2011.
 - 4 Hogerwerf L, van den Brom R, Roest HI, Bouma A, Vellema P, Pieterse M e.a. Reduction of *Coxiella burnetii* prevalence by vaccination of goats and sheep, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 379-86.
 - 5 Coutinho RA. brief over Q-koorts. 00180/2011 Cib LCI RC/TO. 2011.
 - 6 ECDC. Risk assessment on Q fever. Stockholm ISBN 978-92-9193-210-8 doi:10.2900/28860. 2010.
 - 7 Bijlmer H. Consensus bij diagnostiek acute Q-koorts; waar zijn we het over eens? *Infectieziekten Bulletin* 2010; 21: 323-5.
 - 8 Wegdam-Blans MCA, Kampschreur LM, Nabuurs-Fransen MH, Renders NHM, Delsing CE, Bijlmer HA e.a. Nederlandse consensus chronische Q-koorts. *Tijdschr Infect* 2011; 6: 71-3.
 - 9 Van der Hoek W, Versteeg B, Meekelenkamp JC, Renders NH, Leenders AC, Weers-Pothoff I e.a. Follow-up of 686 Patients With Acute Q Fever and Detection of Chronic Infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1431-6.
 - 10 Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet* 2006; 367: 679-88.
 - 11 Fergusson RJ, Shaw TR, Kitchin AH, Matthews MB, Inglis JM, Peutherer JF. Subclinical chronic Q fever. *Q J Med* 1985; 57: 669-76.
-

- 12 Anonymous. Q fever transmitted by blood transfusion - United States. Canadian Disease Weekly Report 1977; 3: 210.
- 13 Andrews PS, Armion BP. Chronic Q fever. 2. Morbid anatomical and bacteriological findings in a patient with endocarditis. Br Med J 1959; 2: 983-8.
- 14 Gezondheidsraad. Briefadvies Bijeenkomst over Q-koorts in Nederland. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatienr. 2008/28.
- 15 Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, Schellekens JJ, Leenders AC, Wever PC. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. Clin Vaccine Immunol 2010; 17: 286-90.
- 16 de Wit HJC. Screening van donorbloed op *Coxiella burnetii* DNA. 2010. Amsterdam.
- 17 Zaaijer HL, Hogema B, Schneeberger PM, Slot E, Molier M, Cuijpers HTM. Q-fever among Dutch blood donors. Abstract 3B-S06-03. Vox Sanguinis 99. 2010.
- 18 Zaaijer HL. Mondelinge mededeling over screening. 2010.
- 19 Stichting Sanquin Bloedvoorziening. Raad van Bestuur. Besluit 416/1. 2010.
- 20 Zaaijer HL. Mondelinge mededeling over serologisch onderzoek. 2011.
- 21 Munster JM, Leenders AC, van der Hoek W, Schneeberger PM, Rietveld A, Riphagen-Dalhuisen J e.a. Cost-effectiveness of a screening strategy for Q fever among pregnant women in risk areas: a clustered randomized controlled trial. BMC Womens Health 2010; 10: 32.
- 22 Munster J, Hak E. Mondelinge mededeling. 2011.
- 23 Hogema B, Slot E, Molier M, Schneeberger PM, Zaaijer HL. *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in the Netherlands. Transfusion, 2011 Jul 14. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03250.x. [Epub ahead of print]
- 24 Gezondheidsraad: Commissie Variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en leukodepletie. Variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en bloedtransfusie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: 2001/02.
- 25 Sanquin. http://www.sanquin.nl/sanquin-nl/sqn_home_nl.nsf/ Laatst bezocht op 18-07-2011.
- 26 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: publicatienr. 2007/02.
- 27 Borst-Eilers E. Vaststelling van de begroting van de uitgaven en de ontvangsten van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (XVI) voor het jaar 2000. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1999-2000, 26 800 XVI, nr. 100. Den Haag: Sdu Uitgevers, 2000.
- 28 Gezondheidsraad. Bloedproducten en Parvovirus B19. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002: publicatienr. 2002/07.
- 29 Heard SR, Ronalds CJ, Heath RB. *Coxiella burnetii* infection in immunocompromised patients. J Infect 1985; 11: 15-8.
- 30 Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 518-53.
- 31 Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis 2005; 5: 219-26.
-

- 32 Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, Schaasberg WP, Bonsel GJ, van Hout BA. The
PROTON study: profiles of blood product transfusion recipients in the Netherlands. *Vox Sang* 2010;
99: 54-64.
- 33 Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy
in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis* 2007; 44:
232-7.
- 34 Criley JM, Carty AJ, Besch-Williford CL, Franklin CL. *Coxiella burnetii* infection in C.B-17 scid-bg
mice xenotransplanted with fetal bovine tissue. *Comp Med* 2001; 51: 357-60.
- 35 European Centre for Disease Prevention and Control. Re: Request for ECDC advice on the potential
risk for Q fever infection after tissue/cell transplantation. 2010: DIR-10-1764-MSvapa.
- 36 Derrick EH. The course of infection with *Coxiella burnetii*. *Med J Aust* 1973; 1: 1051-7.
- 37 Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS. Serological evaluation of Q fever in humans:
enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect
Immun* 1983; 41: 1089-98.
- 38 Whittick JW. Necropsy findings in a case of Q fever in Britain. *Br Med J* 1950; 1: 979-80.
- 39 Harris RJ, Storm PA, Lloyd A, Arens M, Marmion BP. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* in
the host after primary Q fever. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 543-9.
- 40 Schneeberger PM. Persoonlijke mededeling. 2010. Den Bosch, Jeroen Bosch Ziekenhuis.
- 41 Marmion BP, Storm PA, Ayres JG, Semendric L, Mathews L, Winslow W e.a. Long-term persistence
of *Coxiella burnetii* after acute primary Q fever. *QJM* 2005; 98: 7-20.
- 42 Kruszezwska D, Lembowicz K, Tylewska-Wierzbanska S. Possible sexual transmission of Q fever
among humans. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1087-8.
- 43 Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP. Sexually transmitted Q fever.
Clin Infect Dis 2001; 33: 399-402.
- 44 Raoult D, Marrie T. Q fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 489-95.
- 45 Kanfer E, Farrag N, Price C, MacDonald D, Coleman J, Barrett AJ. Q fever following bone marrow
transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 165-6.
- 46 Zaaier HL. Mondelinge mededeling over lang houdbare bloedproducten. 2011.
- 47 Werkgroep Semen. Maatregelen tav Q-koorts. namens de NVKC en de KLEM.
[http://www.embryologen.nl/images/stories/documenten/richtlijn_standpunt/advies_
werkgroep_semen_tav_maatregelen_q-koorts.pdf](http://www.embryologen.nl/images/stories/documenten/richtlijn_standpunt/advies_werkgroep_semen_tav_maatregelen_q-koorts.pdf). Laatst bezocht op 18-07-2011.
- 48 Frankel D, Richet H, Renvoise A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Infect Dis* 2011;
17: 350-6.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 18 januari 2010 ontving de Voorzitter van de Gezondheidsraad van de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport de onderstaande adviesaanvraag over Q-koorts:

Een groep van deskundigen onder leiding van het RIVM heeft de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en mij op 4 december 2009 een aantal adviezen gegeven over de bestrijding van Q-koorts. Eén van die adviezen luidt om de Gezondheidsraad advies te vragen over de toegevoegde waarde van humane vaccinatie bij het voorkomen van Q-koorts. Hierover heeft al op meerdere momenten overleg plaats gevonden tussen u en mijn medewerkers. Met deze brief verzoek ik u formeel deze vraag te beantwoorden. Daarnaast vraag ik u om mij opnieuw te adviseren over maatregelen ten aanzien van bloeddonthaties.

Vaccin

Op dit moment is alleen in Australië een humaan vaccin geregistreerd. Het vaccin wordt daar ingezet voor de bescherming van professionals in de veterinaire sector. Omdat het vaccin ernstige bijwerkingen heeft bij mensen die op het moment van vaccinatie besmet zijn (geweest) met *Coxiella burnetii*, worden mensen eerst getest op seropositiviteit voor *Coxiella burnetii* alvorens overgegaan wordt op vaccinatie.

In 2007 heb ik op grond van een advies van het RIVM besloten om niet over te gaan tot het vaccineren van mensen gezien de potentiële bijwerkingen van het vaccin. Mede gezien het beloop van de Q-koorts sinds 2007 is de vraag relevant of er over dit onderwerp nieuwe onderzoeksgegevens

beschikbaar zijn die tot een heroverweging zouden kunnen leiden. Zo worden in een artikel uit begin 2009 in het tijdschrift *Vaccine*¹ resultaten vanuit Australië gemeld.

Ik verzoek u de volgende vragen te beantwoorden:

- 1 Welke rol kan humane vaccinatie spelen bij het voorkomen van Q-koorts, naast de reeds genomen maatregelen?
- 2 Zijn doelgroepen aan te wijzen voor wie vaccinatie van belang kan zijn bij het voorkomen van Q-koorts? Ik denk daarbij aan groepen die verhoogd kwetsbaar zijn of die verhoogd worden blootgesteld.
- 3 Is het bestaande vaccin Q-VAX van CSL Limited Australia voldoende werkzaam?
- 4 Is het bestaande vaccin Q-VAX van CSL Limited Australia veilig? Daarbij verzoek ik u ook mee te nemen dat vaccinatie eerst een serologische test Gezondheid vereist.

De Australische overheid heeft inmiddels aangegeven desgewenst mee te willen werken aan een exportvergunning voor het vaccin.

Ik ga ervan uit dat u het RIVM en het CBG bij de beantwoording van deze vragen zult betrekken.

Bloeddonatie

In 2008 heeft u mij geadviseerd dat het tijdelijk uitsluiten van bloeddonors afkomstig uit het toen met Q-koorts besmette gebied op dat moment geen gepaste maatregel was. In 2008 heeft u aangegeven dat een betrouwbare screeningstest voor Q-koorts ontbrak. Inmiddels is door een aantal ziekenhuizen en door Sanquin gewerkt aan een test voor screening van bloeddonors op Q-koorts. Met de test kan mogelijk worden voorkomen dat alle donors uit risicogebieden bij nieuwe uitbraken van Q-koorts zouden moeten worden uitgesloten; uitsluiting zou een grote aanslag op de beschikbaarheid van gedoneerd bloed betekenen. Ik verzoek u mij advies uit te brengen met betrekking tot de invoering van bovengenoemde test.

Uw schriftelijk advies zie ik graag op de kortst mogelijke termijn tegemoet maar in ieder geval binnen zes maanden.

Met vriendelijke groet,
de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g.
dr. A. Klink

De commissie

-
- prof. dr. E.J. Ruitenber*g*, *voorzitter*
emeritus hoogleraar immunologie, Universiteit Utrecht; hoogleraar internationale volksgezondheid, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - prof. dr. J.G. Aarnoudse
hoogleraar obstetrie en gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - drs. M. Augustijn, *waarnemer*
ministerie van Economische Zaken, Landbouw en Innovatie, Den Haag
 - prof. dr. C. Boog
bijzonder hoogleraar infectieziekten & immunologie, Universiteit Utrecht, Nederlands Vaccin Instituut, Bilthoven
 - prof. dr. W.J.H.M. van den Bosch
hoogleraar zorginnovatie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
 - prof. dr. A. Brand
hoogleraar transfusiegeneskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. E. Hak
hoogleraar klinische farmacoepidemiologie, Rijksuniversiteit Groningen
 - prof. dr. J.A.P. Heesterbeek
hoogleraar theoretische epidemiologie, Universiteit Utrecht
-

- drs. W. van der Hoek, *adviseur*
arts-epidemioloog, Centrum voor infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- drs. M.M. Kraaij-Dirkzwager, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- ir. F.J.M. van der Linden, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- prof. dr. J.W.M. van der Meer
hoogleraar inwendige geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- dr. J.H. Ovelgönne, *adviseur*
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- dr. P. Schneeberger
medisch microbioloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch
- prof. dr. H.A. Verbrugh
hoogleraar medische microbiologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- dr. M.F. Verweij
ethicus, Ethiek Instituut, Universiteit Utrecht
- prof. dr. H.L. Zaaijer, *adviseur*
arts-microbioloog, Academisch Medisch Centrum, Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam
- drs. F.G. van Zijderveld
bacterioloog, Centraal Veterinair Instituut, Wageningen
- dr. K. Groeneveld, *secretaris*
medisch immunoloog, Gezondheidsraad, Den Haag

Geraadpleegde deskundige

- dr. H.A. Bijlmer, consensusgroep diagnostiek Q-koorts, RIVM, Bilthoven

De *Nederlandse consensusgroep diagnostiek Q-koorts* bij het RIVM heeft richtlijnen opgesteld over de diagnostiek van acute en chronische Q-koorts.^{7,8} De consensusgroep is ook door verschillende veldpartijen om advies gevraagd over Q-koorts en lichaamsmaterialen. Deze vragen zijn via dr. H.A. Bijlmer van de consensusgroep bij de commissie terechtgekomen. De commissie heeft de reactie op de vragen verwerkt in dit advies.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een advieserschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.