Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts

Eerste advies

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts*
Uw kenmerk : PG/CI-2978169
Ons kenmerk : I-381/10/KG/RvH/db/859-C
Bijlagen : 1
Datum : 1 juli 2010

Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij het advies Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts aan. In dit advies gaat een speciaal ingestelde commissie in op uw vraag naar de toegevoegde waarde van humane vaccinatie tegen Q-koorts. Een concept van het advies is getoetst door de Beraadsgroep Infectie & Immuniteit.

De commissie maakt bij de bespreking van de vaccinatie onderscheid tussen vaccinatie tegen Q-koorts in het kader van publieke vaccinatieprogramma's – zoals het Rijksvaccinatieprogramma – en vaccinatie in het kader van individuele gezondheidszorg.

De Gezondheidsraad heeft voor opname van vaccinaties in publieke programma's een kader geschetst waarvan zeven criteria een belangrijk onderdeel vormen. Op basis van toetsing aan deze criteria oordeelt de commissie dat vaccinatie van de gehele Nederlandse bevolking tegen Q-koorts in het kader van een publiek programma niet is aangewezen. Ook vaccinatie in het kader van een publiek programma voor de regionale of lokale bevolking of voor de huidige professionals in de dierhouderij raadt de commissie af. Een belangrijk element in de discussie van de commissie was het feit dat er op dit moment slechts één vaccin tegen Q-koorts beschikbaar is voor gebruik bij mensen, het in Australië ontwikkelde en geregistreerde Q-VAX. Dit vaccin is niet voor gebruik in Nederland geregistreerd en de gegevens over werkzaamheid en veiligheid zijn verkregen bij een zeer selecte groep (voornamelijk slachthuismedewerkers).

De commissie ziet wel een rol voor vaccinatie in het kader van individuele gezondheidszorg: in het verlengde van de zorg voor de patiënt. De commissie adviseert u het vaccin beschikbaar te stellen voor verschillende door haar gedefinieerde categorieën hart- en vaatpatiënten met een toegenomen risico op complicaties bij Q-koorts. Bij deze groepen

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

slaat volgens de commissie de balans tussen de mogelijke complicaties bij Q-koorts en de relatieve onbekendheid met het vaccin uit in het voordeel van vaccinatie. Ik ben het met deze conclusie en het advies van de commissie eens.

De commissie heeft moeten werken onder hoge tijdsdruk. De commissie is nog niet toegekomen aan uw tweede vraag over mogelijke maatregelen in verband met Q-koorts, namelijk die bij bloedtransfusie. Daarover zal de commissie adviseren in een afzonderlijk, nog op te stellen advies.

Ik heb dit advies vandaag tevens aangeboden aan de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. ir. D. Kromhout
waarnemend voorzitter

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

Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts

Eerste advies

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2010/08, Den Haag, 1 juli 2010

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; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit 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.

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. Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts; eerste advies. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/08.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Human vaccination against Q fever. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/08.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-805-5

Inhoud

Samenvatting *8*

Executive summary *13*

1 Inleiding *17*
1.1 Achtergrond *17*
1.2 De adviesaanvraag *18*
1.3 Het advies *18*

2 Q-koorts *20*
2.1 De bacterie *20*
2.2 *Coxiella burnetii* bij dieren *21*
2.3 Q-koorts bij mensen *21*
2.4 Diagnostiek *23*
2.5 Behandeling *23*
2.6 Conclusie *23*

3 Maatregelen bij de bron *24*
3.1 Veterinaire maatregelen *24*
3.2 Hygiënemaatregelen *25*
3.3 Conclusie *25*

4 Het vaccin *27*
4.1 Werkzaamheid *28*
4.2 Noodzakelijke aan vaccinatie voorafgaande testen *28*
4.3 Veiligheid *29*
4.4 Doelmatigheid *29*
4.5 Conclusie *30*

5 Vaccinatie *31*
5.1 Publiek programma versus individuele gezondheidszorg *31*
5.2 Vaccinatie in het kader van een publiek programma *32*
5.3 Vaccinatie van mensen die verhoogd kwetsbaar zijn *36*
5.4 Conclusie *39*

6 Aanvullende opmerkingen en verdere advisering *40*
6.1 Aanvullende opmerkingen *40*
6.2 Verdere advisering *41*

Literatuur *42*

Bijlagen *45*
A De adviesaanvraag *46*
B De commissie *48*
C Effectiveness of the Q-fever vaccine: a meta-analysis *51*

Samenvatting

Q-koorts is een zoönose – een infectieziekte die kan worden overgedragen van dieren op mensen – veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*).

Bij mensen verloopt een infectie met *C. burnetii* in meer dan 60 procent van de gevallen asymptomatisch. Bij mensen die wel ziek worden onderscheidt men acute Q-koorts, veelal gekenmerkt door griepachtige verschijnselen met in variërende mate longontsteking en hepatitis, en de veel minder vaak optredende chronische Q-koorts, met vooral endocarditis (een ontsteking van de binnenwand van het hart en van de hartkleppen) als uitingsvorm. Acute Q-koorts is over het algemeen een zelf limiterende ziekte, maar uit onderzoek blijkt dat veertig procent van de patiënten een jaar na de eerste ziektedag nog steeds gezondheidsklachten heeft en/of beperkingen ervaart. Chronische Q-koorts treedt vaker op bij mensen met onderliggend lijden, zoals (verborgen) afwijkingen aan de hartkleppen.

Het vaststellen van de diagnose Q-koorts op alleen klinische grond is niet mogelijk. Bij klinisch vermoeden wordt de diagnose bevestigd door middel van diagnostische testen. Het interpreteren van de uitslagen van deze testen is niet eenvoudig en moeilijk te objectiveren. Ook is het lastig om op basis van deze testen onderscheid te maken tussen acute en chronische Q-koorts.

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 2007 trad in ons land de eerste

grote uitbraak op van Q-koorts, geconcentreerd rond het Brabantse dorp Herpen. In de periode van 2007 tot 2009 is het aantal patiënten ieder jaar toegenomen. In 2009 heeft de Nederlandse overheid verschillende maatregelen genomen op veterinair gebied (maatregelen 'bij de bron'). Zo worden onder meer melkgeiten tegen *C. burnetii* gevaccineerd, en zijn op besmette bedrijven de drachtige geiten geruimd. In de eerste helft van 2010 zijn minder Q-koorts gevallen gerapporteerd dan in dezelfde periode van 2009, maar deze periode is nog te kort om definitief vast te kunnen stellen of de maatregelen een gunstig effect hebben op het optreden van Q-koorts bij mensen. In het begin van 2010 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.

Gezien het urgente probleem dat Q-koorts op dit moment in Nederland vormt heeft de commissie besloten nu eerst advies uit te brengen over de rol die vaccinatie zou kunnen spelen.

Het vaccin

Er is op dit moment slechts één vaccin tegen Q-koorts beschikbaar voor gebruik bij mensen, het in Australië ontwikkelde en geregistreerde Q-VAX. Dit vaccin is niet voor gebruik in Nederland geregistreerd. De commissie acht het onwaarschijnlijk dat het vaccin op basis van de huidige gegevens – en met de huidige criteria – in ons land geregistreerd zou kunnen worden. Het ontbreken van registratie betekent dat Q-VAX alleen mag worden toegediend na het tekenen van een zogeheten bewustheidsverklaring door de verantwoordelijke arts en het tekenen van een *informed consent* door degene aan wie de vaccinatie wordt toegediend.

De gegevens over werkzaamheid en veiligheid van Q-VAX geven geen reden tot ongerustheid, maar zijn verkregen bij geselecteerde groepen (voornamelijk slachthuismedewerkers). De producent van Q-VAX ontraadt daarom vaccinatie van zwangere vrouwen en in Australië hanteert men bij vaccinatie een leeftijdsondergrens van 15 jaar. De commissie neemt deze aanbevelingen over. De beperkte gegevens over de doelmatigheid van de vaccinatie zijn moeilijk naar de situatie in ons land te vertalen. Van belang is dat alleen mensen die niet eerder met *C. burnetii* in contact zijn geweest mogen worden gevaccineerd met Q-VAX. Vaccinatie van een individu dat al wel met de bacterie in contact is geweest kan leiden tot ernstige bijwerkingen in de vorm van ontstekingsreacties, zowel syste-

misch als lokaal. Vaccinatie dient daarom te worden voorafgegaan door een serologische test én een huidtest. Er is in Nederland geen gestandaardiseerde laboratoriumdiagnostiek ten behoeve van Q-koorts en het uitvoeren en interpreteren van de huidtest is niet eenvoudig.

Vaccinatie

De commissie maakt bij de bespreking van de vaccinatie onderscheid tussen vaccinatie tegen infectieziekten in het kader van publieke vaccinatieprogramma's zoals het Rijksvaccinatieprogramma en het gebruik van vaccin in de individuele gezondheidszorg.

De Gezondheidsraad heeft voor opname van vaccinaties in publieke programma's een kader geschetst waarvan zeven criteria onderdeel uitmaken. Op basis van toetsing aan deze criteria oordeelt de commissie dat vaccinatie van de gehele Nederlandse bevolking tegen Q-koorts in het kader van een publiek programma niet is aangewezen. Ook vaccinatie in het kader van een publiek programma voor de regionale of lokale bevolking of voor de huidige professionals in de dierhouderij raadt de commissie af.

De commissie ziet wel een rol voor vaccinatie in het kader van individuele gezondheidszorg, in het verlengde van de zorg voor de patiënt. De commissie adviseert de minister van VWS het vaccin beschikbaar te stellen voor de volgende categorieën patiënten:

- patiënten die ooit een endocarditis hebben doorgemaakt
- patiënten met een hartklepprothese (inclusief bioprothese, allograft en conduit)
- patiënten bekend met bepaalde aangeboren afwijkingen:
  - onbehandelde cyanotische hartafwijkingen (pulmonalisatresie, tetralogie van Fallot, tricuspidaal atresie, univentriculair hart)
  - met shunts of conduits gepallieerde cyanotische hartafwijkingen
  - met volledig gecorrigeerde aangeboren hartafwijkingen met gebruikmaking van prothesemateriaal (ASD, VSD, open ductus)
  - behandelde aangeboren hartafwijkingen met een restafwijking ter plekke van een *patch* of *device* waardoor endothelialisatie wordt belemmerd (rest VSD, rest ductus)
- patiënten bekend met een structurele afwijking aan de aortaklep of mitralisklep (uitgezonderd een mitralisprolaps)
- patiënten bekend met een aneurysma van de aorta of – als op basis van de bekende klinische gegevens een verhoogde kans op complicaties aannemelijk is – van de andere grote vaten

- patiënten bekend met ernstig perifeer vaatlijden (zoals bij de ziekte van Buerger)
- patiënten met een vaatprothese (inclusief PTFE-shunts). De commissie rekent hier niet toe de patiënten met stents na het dotteren van coronairvaten. De commissie heeft over deze patiënten en hun risico op complicaties bij Q-koorts geen gegevens, maar schat dit risico laag in.

Bij de hier gedefinieerde groepen slaat volgens de commissie de balans tussen mogelijke complicaties bij Q-koorts en relatieve onbekendheid met het vaccin uit in het voordeel van vaccinatie. De commissie ziet vaccinatie tegen Q-koorts als een verlengde van de zorg voor de individuele patiënt, en de beslissing tot vaccinatie als verantwoordelijkheid van de behandelende arts in overleg met die patiënt. De commissie ziet een actieve rol bij het benaderen van de in de praktijk bekende patiënten die voor vaccinatie in aanmerking komen als onderdeel van die verantwoordelijkheid. De commissie beveelt vaccinatie van de hier genoemde categorieën hoogrisicopatiënten aan in in ieder geval de hoogrisicogebieden in Noord-Brabant en Zuid-Limburg. Buiten die gebieden zijn echter eveneens besmette bedrijven gevonden. Ook daar ziet de commissie een belangrijke rol voor de behandelende arts. De commissie benadrukt dat zij niet adviseert tot actieve (landelijke) opsporing van de hier genoemde categorieën patiënten: het gaat om individuele zorg voor hoogrisicopatiënten.

Tot slot

Vaccineren tegen Q-koorts is logistiek gezien niet eenvoudig. Het aantal prikmomenten is weliswaar beperkt tot één, maar voorafgaand aan de eventuele vaccinatie dienen twee testen te worden uitgevoerd. Daarom is er volgens de commissie veel voor te zeggen de uitvoering van laboratoriumtest, huidtest en vaccinatie te laten coördineren door één centrale partij. Dat zou ook de in de ogen van de commissie noodzakelijke standaardisatie van het programma en registratie van de vaccinatie, inclusief indicatiestelling en mogelijke bijwerkingen, vergemakkelijken.

De commissie heeft haar aanbevelingen moeten baseren op de huidige stand van zaken met betrekking tot de uitbraak van Q-koorts en op de huidige kennis omtrent het vaccin Q-VAX. Zoals eerder gesteld is op dit moment niet duidelijk hoe de uitbraak van Q-koorts zich in 2010 zal ontwikkelen, en is de kennis over het vaccin beperkt. Eerder stelde de Gezondheidsraad dat de uitbraak van Q-koorts in Nederland een uitgelezen kans biedt onderzoek te doen naar betrouwbare diagnostiek van Q-koorts, behandeling, de lange-termijn effecten van infec-

tie, en de mogelijkheden van preventie door vaccinatie van mens of dier. De huidige commissie onderschrijft deze aanbeveling.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Human vaccination against Q fever; first advisory report. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/08.

Q fever is a zoonotic disease (i.e. a disease that can be transmitted from animals to humans) caused by the *Coxiella burnetii* bacterium (*C. burnetii*).

For humans infected by *C. burnetii*, more than 60 percent of the cases are asymptomatic. A distinction is made, in the case of those that do fall ill, between acute Q fever, most commonly manifested as flu-like symptoms, sometimes accompanied by pneumonia and hepatitis, and the far less common chronic Q fever, which predominantly manifests itself as endocarditis (inflammation of the tissue lining the inner layer of the heart chambers and the heart valves). Generally speaking, acute Q fever is a self-limiting disease, but research shows that forty percent of patients still experience health problems and/or impairments a year after first contracting the disease. Chronic Q fever occurs more frequently in individuals with underlying conditions, such as (hidden) heart valve defects.

Q fever cannot be diagnosed on purely clinical grounds. Diagnostic tests are used to confirm suspected cases. It is far from easy to interpret the results of such tests, or to do so on objective grounds. It is also hard to distinguish between acute and chronic Q fever on the basis of these tests.

Q fever in the Netherlands

Prior to 2007, when the first large-scale outbreak of Q fever occurred (concentrated around the village of Herpen in Brabant), Q fever was a rare disease in the Netherlands, with around twenty reported cases each year. The number of cases

increased annually between 2007 and 2009. In 2009 the Dutch government decided to tackle the source, by taking various veterinary measures. Dairy goats are now routinely vaccinated against *C. burnetii* and pregnant goats from infected farms have been culled. Although less cases of Q fever were reported in the first half of 2010 compared to the same period in 2009, it is too early to be sure that these measures would help to reduce the incidence of Q fever in humans. This prompted the Minister of Health, Welfare and Sport to question whether new research data and recent insights could lead to a reconsideration of earlier recommendations and decisions concerning supplementary measures aimed at humans. The Minister has urged for close consideration to be given to vaccination and for measures to be taken to eliminate the risk of the disease being transferred through blood transfusions.

Given the urgent nature of the problem currently caused by Q fever in the Netherlands, the Committee has decided to first give its advice on the possible role of vaccination.

The vaccine

Currently there is only one available human vaccine against Q fever, namely Q-VAX, which was developed and licensed in Australia. This vaccine has not been licensed for use in the Netherlands, and on the basis of the current data and the current criteria, the Committee deems it unlikely that this situation will change. Without a license, Q-VAX can only be administered after the patient's physician has signed a doctor's statement and the patient has signed a form of informed consent.

While the data concerning the effectiveness and the safety of Q-VAX do not give rise to concern, they were obtained from selected groups (mainly abattoir workers). The producers of Q-VAX therefore advise against the vaccination of pregnant women. The Australian National Health and Medical Research Council also advises against the vaccination of children under the age of 15. The Committee has adopted these recommendations. The limited data regarding the efficacy of the vaccine make it difficult to draw conclusions regarding the situation in the Netherlands. It is important that vaccination with Q-VAX is only authorised for individuals who have not previously come into contact with *C. burnetii*. Vaccinating an individual who has already come into contact with the bacterium can lead to serious side effects in the form of inflammation, both systemic and local. A serological test and a skin test must therefore be performed prior to vaccination. There is no standard laboratory diagnostic test for Q fever and performing and interpreting the skin test is not straightforward.

Vaccination

In discussing the vaccine the Committee distinguishes between vaccination against infectious diseases within the framework of public vaccination programmes such as the National Immunisation Programme and the use of vaccines in individual health care.

The Health Council of the Netherlands has drawn up a protocol for the inclusion of vaccines in public programmes that comprises seven criteria. Based on assessment of these criteria, the Committee holds that vaccination of the entire population of the Netherlands as part of a public programme is not warranted. The Committee also advises against the vaccination of regional or local populations as part of a public programme, and against the vaccination of those working in the livestock industry.

The Committee does conceive a role for vaccination in the framework of individual health care as part of extended patient care. It advises the Minister of Health, Welfare and Sport to make the vaccine available to the following categories of patient:

- patients who have had endocarditis
- patients who have an artificial heart valve (including bioprosthetic valves, allografts and conduits)
- patients known to have certain congenital defects, specifically:
  - untreated cyanotic heart defects (pulmonary atresia, tetralogy of Fallot, tricuspid atresia, univentricular heart)
  - cyanotic heart defects palliated by shunts or conduits
  - patients with fully corrected congenital heart defects using prosthetic material (ASD, VSD, open ductus)
  - patients with treated congenital heart defects with residual defect at the site or adjacent to the site of a prosthetic patch or a prosthetic device (which inhibit endothelialisation) (residual VSD, residual ductus)
- patients known to have a structural defect of the aortic valve or mitral valve (excluding a mitral valve prolapse)
- patients known to have an aortic aneurism or – if a heightened risk of complications is thought to exist on the basis of the known clinical information – an aneurism of the other major vessels
- patients known to have severe peripheral vascular disease (such as Buerger's disease)
- patients with a vascular prosthesis (including PTFE shunts). The Committee does not include patients with stents resulting from balloon angioplasty of coronary vessels in this definition. The Committee does not have data regard-

ing these patients and their risk of complications on contracting Q fever, but it estimates that this risk is low.

For the groups defined above, after weighing up the danger of possible complications as a result of Q fever and the comparative paucity of data on the vaccine, the Committee comes down in favour of vaccination. The Committee regards vaccination against Q fever as part of extended patient care in the framework of individual health care, and the decision to vaccinate as the responsibility of individual doctors in consultation with their patients. Part of that responsibility, in the view of the Committee, lies in actively approaching patients known to the practice as eligible for vaccination. The Committee recommends the vaccination of the above categories of high risk patient, at least in the high risk areas of Noord-Brabant and Zuid-Limburg. Yet infected farms are not confined to these areas and here, too, the Committee sees an important role for the doctor in attendance. The Committee wishes to stress that it does not advise an active campaign to trace patients in these categories in the Netherlands: the issue at stake is individual care for high risk patients.

Conclusion

From a logistical point of view vaccination against Q fever is not straightforward. Though only a single injection is needed, two tests need to be performed prior to a possible vaccination. It is the opinion of the Committee, therefore, that there is much to be gained by having a single central body coordinate the implementation of the laboratory test, the skin test and the vaccination. In the view of the Committee, this would also facilitate the necessary standardisation of the programme and registration of the vaccination, including identification of target groups and possible adverse events.

The Committee has had to base its recommendations on the current situation regarding the outbreak of Q fever and current knowledge on the Q-VAX vaccine. As stated above, it is currently unclear how the outbreak of Q fever will develop in 2010, and knowledge of the vaccine is still limited. The Health Council previously postulated that the outbreak of Q fever in the Netherlands provides an excellent opportunity to carry out research aimed at a more reliable method of diagnosing Q fever, improving treatment, charting the long-term effects of infection and examining scope for prevention through human or animal vaccination. The present Committee endorses this aim.

Hoofdstuk 1

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 toenemende grootte 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 Noord-Brabant en ook naar Zuid-Limburg (met in die jaren respectievelijk 1 000 en 2 361 meldingen). Buiten deze hoogrisicogebieden werden er gevallen gemeld in Gelderland en Utrecht.

In 2009 heeft de Nederlandse overheid verschillende maatregelen genomen op veterinair gebied (maatregelen ‘bij de bron’). Zo worden onder meer melkgei-

ten tegen *C. burnetii* gevaccineerd, en zijn op besmette bedrijven de drachtige geiten geruimd.

1.2 De adviesaanvraag

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 eerder genoemde maatregelen 'bij de bron' een gunstig effect zouden hebben op de incidentie van Q-koorts bij mensen. Hierdoor rees bij de minister 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 (zie bijlage A).

In Australië kunnen professionals in de agrarische en veterinaire sector die geregeld worden blootgesteld aan *C. burnetii* (voornamelijk slachthuiswerkers) zich tegen deze bacterie laten vaccineren met een in Australië ontwikkeld en geregistreerd vaccin, Q-VAX. In 2007 besloot de minister van VWS op grond van een advies van het RIVM om, gezien de potentiële bijwerkingen van dit vaccin (zie hoofdstuk 4), in Nederland niet over te gaan tot het vaccineren van mensen.

In 2008 vroeg de minister de Gezondheidsraad om advies over Q-koorts, onder meer over maatregelen ten aanzien van de veiligheid van bloedtransfusie. Tijdens een door Gezondheidsraad en RIVM/CIb georganiseerde eendaagse internationale bijeenkomst oordeelden de aanwezige deskundigen dat deze maatregelen op dat moment niet geïndiceerd waren.[1] Recent heeft de stichting Sanquin Bloedvoorziening (verder te noemen: Sanquin), in Nederland verantwoordelijk voor de bloedvoorziening, in samenwerking met een aantal ziekenhuizen een methode ontwikkeld om (vroegere) besmetting van bloeddonors met *C. burnetii* aan te tonen.

1.3 Het advies

De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft ter beantwoording van de adviesaanvraag op 22 maart 2010 een commissie geïnstalleerd, die sindsdien drie keer bijeen is geweest. De samenstelling van de commissie is weergegeven in Bijlage B. Gezien het urgente probleem dat Q-koorts op dit moment in Nederland vormt heeft de commissie besloten nu eerst advies uit te brengen over de rol die vaccinatie zou kunnen spelen.

In het volgende hoofdstuk geeft de commissie een kort overzicht van wat bekend is over de ziekte Q-koorts. In hoofdstuk 3 beschrijft de commissie de tot nu toe genomen maatregelen op agrarisch en veterinair gebied. In hoofdstuk 4 staat zij stil bij de gegevens over het vaccin Q-VAX en in hoofdstuk 5 bespreekt de commissie de rol die vaccinatie van mensen in haar ogen kan spelen. In het slothoofdstuk (hoofdstuk 6) plaatst de commissie een aantal kanttekeningen bij haar advies en gaat zij in op nog te publiceren vervolgadvisering.

Hoofdstuk 2

Q-koorts

2.1 De bacterie

Q-koorts is een zoönose – een infectieziekte die kan worden overgedragen van dieren op mensen – veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii (C. burnetii)*.[2] *C. burnetii* is een kleine obligaat intracellulair levende Gram-negatieve bacterie. De bacterie is door faseverandering in staat lange tijd te overleven buiten de gastheer. De targetcellen van *C. burnetti* zijn monocyten of macrofagen, de bacterie heeft de zuurgraad binnen het fagosoom van die cellen nodig om zich te kunnen handhaven en te vermenigvuldigen.

Het dierlijk reservoir waarin *C. burnetii* zich vermenigvuldigt en verspreidt is zeer divers. In Nederland worden mensen vooral geïnfecteerd via melkgeiten en -schapen. De bacterie wordt door deze dieren uitgescheiden in melk, feces en urine en is in zeer hoge concentraties aanwezig in vruchtwater en placentair weefsel. Besmetting van mensen met *C.burnetii* kan plaatsvinden via deze producten, maar treedt vooral op na inademing van aerosolen of stof waarin de bacterie zich bevindt. Ook andere gedomesticeerde dieren, bijvoorbeeld runderen, knaagdieren, honden en katten, kunnen geïnfecteerd zijn. De rol van deze dieren in de verspreiding van *C. burnetii* is echter nog onduidelijk, evenals de rol van wilde dieren en teken.

2.2 *Coxiella burnetii* bij dieren

In Nederland lijken melkgeiten en -schapen de belangrijkste bron te zijn van nieuwe humane infecties. De seroprevalentie van *C. burnetii* in Nederland was in 2008 voor melkgeiten 7,8 procent en voor melkschapen 2,4 procent.[3] Bij geiten en schapen verloopt een infectie met *C. burnetii* meestal asymptomatisch. Wel leidt infectie bij drachtige dieren vaker tot vroeggeboorte; hierbij komen grote hoeveelheden bacteriën vrij die zich via aerosolen tot ver buiten de stal kunnen verspreiden.[4] De verspreiding wordt vergemakkelijkt doordat in Nederland het merendeel van de melkgeitenhouderijen gebruik maakt van zogeheten potstallen, waarin de dieren vrij rondlopen.

Hoewel bij runderen meer dan de helft van de kuddes in Nederland één of meerdere dieren bevatten die antistoffen hebben tegen *C. burnetii*[3] treedt besmetting van mensen via runderen veel minder vaak op. Mogelijk heeft dit te maken met de andere types *C. burnetii* die, in vergelijking met geiten, bij runderen worden aangetroffen. Vroeggeboortes na besmetting door *C. burnetii* worden bij runderen niet of nauwelijks geconstateerd. Waarschijnlijk spelen ook de verschillende wijzen van huisvesting en bedrijfsmanagement tussen melkveehouderij en melkgeitenhouderij een belangrijke rol. In andere Europese landen, zoals Groot Brittannië en Spanje, wordt voor runderen een vergelijkbare prevalentie gerapporteerd.[5,6]

2.3 Q-koorts bij mensen

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 2 361.[7] In 2009 zijn verschillende veterinaire en agrarische maatregelen genomen om Q-koorts terug te dringen (zie hoofdstuk 3), maar het is op dit moment nog te vroeg om te kunnen zeggen wat de invloed van deze maatregelen op het aantal patiënten in 2010 zal zijn. In de jaren 2008 en 2009 was er sprake van een duidelijke, vrij plotselinge toename in het aantal patiënten en dat is voor 2010 tot het moment van het uitbrengen van dit advies (nog) niet het geval.[7] Wel wordt er, in vergelijking met de twee voorgaande jaren, een relatief constant en hoger aantal nieuwe meldingen gezien. Op 16 juni van dit jaar had het RIVM 376 meldingen van Q-koorts ontvangen.[7] De commissie kan op dit moment nog geen uitspraak doen over de te verwachten aantallen patiënten in 2010: er kan alsnog een piek

ontstaan in het aantal nieuwe patiënten, maar dat aantal kan ook op het huidige, relatief constante, niveau blijven of uiteindelijk verder afnemen.

Besmetting via aerosolen wordt ook in ons land als belangrijkste oorzaak gezien.[2,7,8] Bij een veel kleiner deel van de besmettingen was er ook sprake van direct contact met dieren, al dan niet in het kader van uitoefening van het beroep.

Bij mensen verloopt een infectie met *C. burnetii* in meer dan 60 procent van de gevallen asymptomatisch. Bij mensen die wel ziek worden onderscheidt men acute Q-koorts, veelal gekenmerkt door griepachtige verschijnselen met in variërende mate longontsteking en hepatitis, en de veel minder vaak optredende chronische Q-koorts, met vooral endocarditis (een ontsteking van de binnenwand van het hart en van de hartkleppen) als uitingsvorm.[2]

Q-koorts is over het algemeen een zelf limiterende ziekte. Toch blijkt uit onderzoek van de GGD Hart voor Brabant dat veertig procent van de patiënten een jaar na de eerste ziektedag nog steeds gezondheidsklachten heeft en/of beperkingen ervaart.[9] Deze klachten en beperkingen leiden tot toegenomen ziekteverzuim bij het werk. Chronische Q-koorts treedt op bij ongeveer twee procent van de ziektegevallen en komt mogelijk vaker voor bij zwangere vrouwen, en zeker vaker bij mensen met onderliggend lijden, zoals (verborgen) afwijkingen aan de hartkleppen.[10-13] In het Universitair Medisch Centrum St. Radboud in Nijmegen wordt sinds 2008 bij tussen de tien en twintig procent van de patiënten met endocarditis Q-koorts vastgesteld.[14] Voor die tijd was dit percentage vrijwel nihil. Chronische ziekte kan optreden zonder eerder herkende acute ziekte.[2] De laatste jaren wordt het optreden van chronische vermoeidheid na acute Q-koorts beschreven.[15,16]

In de wetenschappelijke literatuur zijn er aanwijzingen dat het optreden van Q-koorts tijdens de zwangerschap kan leiden tot vroeggeboorte, abortus en neonatale sterfte.[12,17] Dit zou ook kunnen gebeuren bij een geïnfecteerde zwangere vrouw die zelf niet ziek is geworden.[17] In zijn eerdere advies over Q-koorts concludeerde de Gezondheidsraad echter dat de hoeveelheid onderzoek over het risico van Q-koorts tijdens de zwangerschap beperkt is, en dat er in dit onderzoek mogelijk vertekening van de resultaten is opgetreden.[1] De resultaten van het eerste Nederlandse (retrospectieve) onderzoek wijzen ook niet op een verband tussen infectie met *C. burnetii* tijdens de zwangerschap en een verhoogd risico op sterfte, vroeggeboorte, laag geboortegewicht of aangeboren afwijkingen.[18] Een Nederlands prospectief onderzoek naar dit onderwerp is onlangs opgezet.[19] De resultaten van dit onderzoek zijn voorlopig echter niet voorhanden.

2.4 Diagnostiek

Het vaststellen van de diagnose Q-koorts op alleen klinische grond is niet mogelijk. Bij klinisch vermoeden wordt de diagnose bevestigd door middel van serologische of moleculaire diagnostische testen (PCR). Er zijn diverse serologische methoden in gebruik, zoals de complement bindingstest, de immunofluorescentieantilichaamtest en de enzym-immunoassay. Het interpreteren van de uitslagen van deze testen is niet eenvoudig en moeilijk te objectiveren. Ook is het lastig om op basis van deze testen onderscheid te maken tussen acute en chronische Q-koorts. Hoewel de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie werkt aan standaardisatie is er op dit moment in Nederland nog geen gestandaardiseerde laboratoriumdiagnostiek ten behoeve van Q-koorts. De commissie acht het overigens onwaarschijnlijk dat dit gebrek aan standaardisatie heeft geleid tot onderdiagnose van Q-koorts.

De commissie merkt op dat serologische testen ook onderdeel vormen van de testen die nodig zijn om bij personen die in aanmerking komen voor vaccinatie tegen Q-koorts een beslissing te kunnen nemen over daadwerkelijke toediening van het vaccin. Naast de serologische testen is dan ook een huidtest nodig. De commissie komt hierop in paragraaf 4.2 terug.

2.5 Behandeling

Q-koorts wordt behandeld met antibiotica, bij voorkeur doxycycline.[20] Bij chronische ziekte dient dit middel, soms gecombineerd met chloroquine, zeer lang gebruikt te worden, soms zelfs levenslang.[21] Als middel van tweede keuze wordt moxifloxacin gebruikt. Bij behandeling van Q-koorts tijdens de zwangerschap wordt co-trimoxazol gesuggereerd.[2,12]

2.6 Conclusie

Q-koorts heeft zich de laatste jaren in ons land ontwikkeld tot een serieus gezondheidsprobleem. Ook na acute Q-koorts kunnen langdurige gezondheidsproblemen, beperkingen en ziekteverzuim optreden. Er is geen standaard diagnostische test voor Q-koorts. De omvang van het effect bij mensen van de in 2009 genomen maatregelen bij dieren is op dit moment nog niet vast te stellen.

Hoofdstuk **3**

Maatregelen bij de bron

De toename in het aantal patiënten met Q-koorts in de jaren 2007 tot 2009 heeft geleid tot verschillende maatregelen ‘bij de bron’. Het gaat hierbij vooral om veterinaire maatregelen, maar ook om maatregelen die betrekking hebben op de hygiëne rond de bedrijven.

3.1 Veterinaire maatregelen

Met ingang van juni 2008 is Q-koorts aangeduid als een besmettelijke dierziekte.[22] Er geldt een meldplicht voor de veehouder en dierenarts wanneer melkgeiten en melkschapen klinische verschijnselen van Q-koorts vertonen.[7] Bovendien zijn melkgeiten- en melkschapenbedrijven met meer dan 50 dieren sinds oktober 2009 verplicht deel te nemen aan een monitoringsprogramma, dat berust op onderzoek van tankmelkmonsters. Op basis van dit onderzoek worden bedrijven met een positieve testuitslag als besmet aangemerkt.

De ministers van VWS en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) hebben in december 2009 op advies van een deskundigenoverleg onder voorzitterschap van het RIVM besloten om op bedrijven die besmet zijn met Q-koorts alle drachtige geiten en schapen preventief te ruimen. Voor alle niet-drachtige geiten en schapen op deze bedrijven geldt een levenslang fokverbod. Daarnaast is er ook een aanvoerverbod ingesteld voor melkgeiten- en melkschapenbedrijven.

Om verdere verspreiding van *C. burnetii* te voorkomen, is in 2008 begonnen met het vaccineren van melkgeiten en -schapen met het Franse vaccin Coxevac. Vaccinatie zorgt er niet alleen voor dat dieren beschermd worden tegen een infectie met *C. burnetii*, maar vermindert ook de kans op abortus ten gevolge van *C. burnetii* en daarmee op het vrijkomen van bacteriën. In 2008 zijn circa 40 000 melkschapen en melkgeiten in Noord-Brabant gevaccineerd tegen Q-koorts. In 2009 is dat in een groter gebied in het zuiden van Nederland gebeurd. De enting is op dit moment verplicht voor professionele melkgeiten- en melkschapenbedrijven met meer dan 50 dieren en voor bedrijven met een publieksfunctie, zoals zorg- en kinderboerderijen, opfokbedrijven, schapen en geiten in natuurgebieden en rondtrekkende schaapskuddes. Ook voor fokschapen op vleesschapenbedrijven met meer dan 50 dieren is vaccinatie uit voorzorg verplicht gesteld.

Als laatste is er per december 2009 een fokverbod ingesteld dat geldt voor alle melkgeiten- en melkschapenbedrijven met meer dan 50 dieren, inclusief de opfokbedrijven. Dit verbod zal ten minste tot en met juni 2010 van kracht blijven. Tevens is er voor deze bedrijven een uitbreidingsverbod van kracht.

3.2 Hygiënemaatregelen

Sinds februari 2009 zijn er ook hygiënemaatregelen genomen. De maatregelen hebben betrekking op de bestrijding van ongedierte, op mestopslag en op het vervoer en uitrijden van mest. Bedrijven met meer dan 50 melkgeiten en -schapen mogen geen mest uit de stal verwijderen vanaf het begin van de lammerperiode tot en met een maand na afloop daarvan. Bovendien moet de mest drie maanden afgedekt worden opgeslagen voordat hij mag worden uitgereden. Bij bedrijven waar Q-koorts is vastgesteld mag pas vanaf 30 dagen na de laatste ruiming de stal worden uitgemest. Bovendien moet de mest vijf maanden afgedekt worden opgeslagen voordat de mest mag worden uitgereden. Verder geldt op besmette bedrijven een bezoekverbod: alleen mensen die vanwege hun beroep of bedrijf langskomen, mogen de stallen in. Voor hen zijn beschermende maatregelen aangewezen.[23]

3.3 Conclusie

In de tijd die er sinds het eerste advies van de Gezondheidsraad over Q-koorts is verstreken zijn er verschillende maatregelen genomen op veterinair en agrarisch gebied. Het is te verwachten dat deze maatregelen resulteren in een vermindering van de hoeveelheid vrijgekomen bacteriën. Begin 2010 was het echter nog niet duidelijk wat het effect van de maatregelen zou zijn op het aantal nieuwe geval-

len van Q-koorts bij mensen. Die onduidelijkheid was de aanleiding voor de minister van VWS de Gezondheidsraad opnieuw te vragen hem te adviseren over mogelijke aanvullende maatregelen bij mensen. In hoofdstuk 5 bespreekt de commissie één van deze maatregelen: vaccinatie van mensen tegen Q-koorts. Als eerste gaat de commissie in hoofdstuk 4 in op het enige tot nu toe beschikbare vaccin.

Hoofdstuk **4**

Het vaccin

Er is op dit moment slechts één vaccin tegen Q-koorts beschikbaar voor gebruik bij mensen, het in Australië ontwikkelde en geregistreerde Q-VAX. De commissie heeft geen aanwijzingen dat er op dit moment elders een vaccin wordt ontwikkeld dat binnen afzienbare tijd voor gebruik in Nederland beschikbaar zou zijn. Q-VAX wordt geproduceerd door de Australische firma *CSL Limited* en bestaat uit met formaline geïnactiveerde *C. burnetii* bacteriën.[24] Q-VAX is ontwikkeld om slachthuismedewerkers te beschermen tegen Q-koorts. In Australië is een analyse gemaakt van een overheidsprogramma dat als doel heeft de bescherming van professionals in de agrarische en veterinaire sector tegen Q-koorts (slachthuismedewerkers, boeren, dierenartsen).[25] Uit die analyse blijkt een aanzienlijke daling in het aantal gerapporteerde gevallen van Q-koorts in de veterinaire beroepsgroep. Ook nu wordt Q-VAX in Australië nog steeds ingezet ter bescherming van professionals in de agrarische en veterinaire sector.

Q-VAX is niet voor gebruik in Nederland geregistreerd. De commissie acht het onwaarschijnlijk dat het vaccin op basis van de huidige gegevens – en met de huidige criteria – in ons land geregistreerd zou kunnen worden. Een belangrijk punt hierbij is dat het nu bekende onderzoek aan Q-VAX is verricht bij selecte onderzoeksgroepen (de commissie komt hierop in de volgende paragraaf terug). Dat staat registratie voor gebruik bij andere groepen in de weg. In aanvulling hierop merkt de commissie op dat ook bij een compleet onderzoeksdossier registratie van het vaccin naar alle waarschijnlijkheid minimaal een jaar zou vergen. Het ontbreken van registratie betekent dat Q-VAX alleen mag worden toegediend

na het tekenen van een zogeheten bewustheidsverklaring door de verantwoordelijke arts en het tekenen van een *informed consent* door degene aan wie de vaccinatie wordt toegediend.

4.1 Werkzaamheid

Veruit het meeste onderzoek naar de werkzaamheid van het Q-VAX vaccin is verricht bij slachthuismedewerkers. Uit dit onderzoek blijkt een werkzaamheid van boven de 90 procent.[26-30] Uit een ten behoeve van dit advies verrichte analyse volgens de criteria zoals die worden gehanteerd door de *Cochrane Collaboration* blijkt een effectiviteit van 97 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval [95%BI] 93-99 procent; zie bijlage C). Wordt die analyse gecorrigeerd voor die gevallen van Q-koorts in de gevaccineerde groep waarbij vaccinatie mogelijk heeft plaatsgevonden binnen de incubatietijd van *C. burnetii*, dan is de werkzaamheid nog hoger: 99,7 procent (95%BI: 96-100 procent). Er zijn echter wel kanttekeningen te maken bij de opzet van de verschillende studies. Zo is de casedefinitie vaak vaag of soms zelfs afwezig en is er soms sprake van verschillen tussen onderzoeks- en controlegroep. De commissie verwacht dat deze factoren hebben geleid tot een overschatting van de werkzaamheid van Q-VAX. De selecte onderzoekspopulatie (Australische slachthuismedewerkers, met naar alle waarschijnlijkheid een hoge infectiedruk van *C. burnetii*) betekent dat de resultaten van het onderzoek niet zonder meer zijn te extrapoleren naar andere groepen mensen.

4.2 Noodzakelijke aan vaccinatie voorafgaande testen

Alleen mensen die niet eerder met *C. burnetii* in contact zijn geweest mogen worden gevaccineerd met Q-VAX. Vaccinatie van een individu dat al wel met de bacterie in contact is geweest kan leiden tot ernstige bijwerkingen in de vorm van ontstekingsreacties, zowel systemisch als lokaal. Lokale ontstekingsreacties kunnen zich uiten door middel van vorming van steriele abcessen. Eerdere besmetting met *C. burnetii* moet worden uitgesloten door middel van twee screeningstesten, een serologische test en een huidtest. De huidtest bestaat uit het intracutaan inbrengen van een verdunning van het Q-VAX vaccin (vergelijkbaar met de van tuberculose bekende Mantoux test).

Bovengenoemde screening is echter niet ideaal en biedt geen maximale veiligheid. De huidige serologische testen zijn niet opgezet om grote groepen te screenen en op dit moment is er in Nederland nog geen gestandaardiseerde laboratoriumdiagnostiek ten behoeve van Q-koorts (zie ook paragraaf 2.4). Het uit-

voeren en interpreteren van dit type huidtesten is sowieso niet eenvoudig.[31] Daar komt nog bij dat de huidtest bij *C. burnetii* niet altijd positief is wanneer iemand al wel een infectie heeft doorgemaakt.[24]

4.3 Veiligheid

Vindt vaccinatie inderdaad plaats bij mensen die niet eerder met *C. burnetii* in contact zijn geweest, dan is de kans op ernstige bijwerkingen klein. Minder ernstige bijwerkingen treden wel geregeld op. In een onderzoek van Marmion en medewerkers uit de jaren tachtig van de vorige eeuw, uitgevoerd bij 464 mensen, werden gedurende één tot drie dagen na vaccinatie als bijwerkingen gevoeligheid van de injectieplaats (bij 48 procent van de gevaccineerden), erythema rond de injectieplaats (33 procent) en hoofdpijn (9 procent) gerapporteerd.[29] Tijdens het eerder genoemde Australische overheidsprogramma werden – tussen 2002 en 2006 – 48 986 mensen gevaccineerd.[25] Van de 86 mensen die bevestigde bijwerkingen als gevolg van de vaccinatie ondervonden (0,18 procent) hadden de meesten (69/86, 80 procent) klachten zoals hierboven beschreven. Acht mensen hadden ernstige bijwerkingen en werden als gevolg van de vaccinatie opgenomen in het ziekenhuis. Eén patiënt ervoer dyspnoe, pruritus en uitslag die beschouwd werden als levensbedreigend. Er zijn geen meldingen van overlijden als gevolg van vaccinatie met het Q-VAX.[25]

Dat het vaccin in Australië voornamelijk is gegeven aan slachthuismedewerkers – in het algemeen jonge, gezonde volwassen mannen – vormt een beperking. Er zijn de commissie geen of hooguit casuïstische gegevens bekend over de veiligheid van Q-VAX bij andere groepen, zoals medische risicogroepen, zwangere vrouwen of kinderen. De producent van Q-VAX adviseert de screening en vaccinatie van zwangere vrouwen uit te stellen tot na de bevalling. Vanwege gebrek aan informatie doet de producent geen uitspraken over de andere groepen. De Australische *National Health and Medical Research Council* hanteert voor Q-VAX een leeftijdsondergrens van 15 jaar.[32] De commissie neemt deze aanbevelingen over.

4.4 Doelmatigheid

Ook onderzoek naar de doelmatigheid van vaccinatie van mensen tegen Q-koorts is er maar zeer beperkt.

In het eerder genoemde onderzoek van Marmion en medewerkers (paragraaf 4.3) traden er gemiddeld 10 gevallen van Q-koorts per jaar op in de niet-gevaccineerde controlegroep; in totaal zaten er 2 012 mensen in die groep.[29] Uitgaande

van een werkzaamheid van het vaccin van 100 procent zouden dus 5 klinische gevallen van Q-koorts per 1 000 slachthuismedewerkers per jaar voorkomen kunnen worden.

Zoals eerder vermeld zijn de gegevens over Q-VAX verkregen bij selecte onderzoekspopulaties. Dat maakt het bepalen en interpreteren van de doelmatigheid voor andere groepen die eventueel voor vaccinatie in aanmerking komen lastig. Dat wringt des te meer omdat in Nederland vooral mensen die anders dan beroepsmatig aan *C. burnetii* worden blootgesteld een grotere kans op Q-koorts lopen (zie paragraaf 2.3).

4.5 Conclusie

Er is op dit moment slechts één vaccin tegen Q-koorts beschikbaar voor gebruik bij mensen, het in Australië ontwikkelde en geregistreerde Q-VAX. Dit vaccin is niet voor gebruik in Nederland geregistreerd. De gegevens over werkzaamheid en veiligheid van Q-VAX geven geen reden tot ongerustheid, maar zijn verkregen bij geselecteerde groepen mensen. Deze beperkingen maken een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen bij de toepassing van het vaccin extra noodzakelijk. Omdat Q-VAX alleen mag worden toegediend aan mensen die niet eerder met *C. burnetii* besmet zijn geweest dient vaccinatie te worden voorafgegaan door een serologische test én een huidtest. Er is in Nederland geen gestandaardiseerde laboratoriumdiagnostiek ten behoeve van Q-koorts en het uitvoeren en interpreteren van de huidtest is niet eenvoudig. De beperkte gegevens over de doelmatigheid van de vaccinatie zijn moeilijk naar de situatie in ons land te vertalen.

Hoofdstuk **5**

Vaccinatie

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie vaccinatie van mensen tegen Q-koorts. De minister van VWS vraagt de raad om advies over de rol die humane vaccinatie zou kunnen spelen naast de al genomen maatregelen. Ook vraagt hij of er – op grond van een verhoogde kwetsbaarheid of een verhoogde blootstelling – doelgroepen kunnen worden aangewezen.

De vraag van de minister betreft de rol van de overheid met betrekking tot humane vaccinatie tegen Q-koorts. Daarbij maakt de commissie onderscheid tussen: 1) vaccinatie tegen infectieziekten in het kader van publieke vaccinatieprogramma's en 2) het gebruik van het vaccin in de individuele gezondheidszorg. De commissie zal als eerste op dat onderscheid ingaan. Daarna bespreekt zij de inzet van het vaccin binnen de beide kaders.

5.1 Publiek programma versus individuele gezondheidszorg

Het creëren van bescherming tegen infectieziekten door middel van publieke vaccinatie is bij uitstek een taak van de overheid. In 2007 heeft de Gezondheidsraad in het advies 'De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden' daarvoor een kader geschetst.[33] Onderdeel van het kader zijn zeven criteria voor opname van vaccinaties in publieke programma's. In het eerste deel van dit hoofdstuk toetst de commissie humane vaccinatie tegen Q-koorts aan dat kader en de zeven criteria.

Publieke vaccinatieprogramma's behelzen een aanbod vanuit de overheid. Bij eventueel gebruik van het vaccin tegen Q-koorts in de individuele gezondheidszorg is dat niet het geval. Daarom ook redeneert de commissie daarbij anders. In het tweede deel van dit hoofdstuk bespreekt de commissie nut en noodzaak van vaccinatie voor specifieke groepen patiënten. Het gebruik van het vaccin in het kader van de individuele gezondheidszorg ziet de commissie als de verantwoordelijkheid van de behandelende arts, in overleg met de individuele patiënt.

5.2 Vaccinatie in het kader van een publiek programma

In het advies 'De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden' heeft de Gezondheidsraad als algemene doelstelling voor publieke vaccinatie aangegeven:

De bevolking en het maatschappelijk leven door middel van vaccinatie beschermen tegen ernstige infectieziekten.[33]

De doelgroep van publieke vaccinatieprogramma's kan de hele bevolking betreffen, maar waar ziekte ongelijk verdeeld is over de bevolking kan het efficiënt zijn om de vaccinatie te richten op een of meer specifieke doelgroepen of subpopulaties.

5.2.1 De zeven criteria

De Gezondheidsraad heeft voor het beantwoorden van vragen over vaccinatie van mensen in het kader van een publiek programma zoals het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) een set van zeven criteria ontwikkeld.[33] De commissie licht deze criteria in de eerste paragraaf kort toe. Daarna volgt de bespreking van de verschillende groepen mensen waarvoor vaccinatie overwogen kan worden.

De zeven criteria voor opname van een vaccin in een publiek programma zijn zo geformuleerd dat aan de hand daarvan getoetst kan worden of het zinvol is een specifieke vaccinatie voor een specifieke doelgroep in het programma op te nemen.[33] Het juist kiezen van de te vaccineren groep – de gehele bevolking, alle zuigelingen en jonge kinderen, of een of meer specifieke groepen of subpopulaties – is namelijk van doorslaggevend belang bij het beoordelen van de effectiviteit, de aanvaardbaarheid en de doelmatigheid van vaccinaties. In de praktijk van het beoordelen zullen daarbij soms verschillende opties parallel geëxploreerd en

vergeleken moeten worden, met de zeven criteria als leidraad. Dat geldt niet alleen voor de doelgroep(en) voor de vaccinatie, maar ook voor verschillende mogelijke vaccinatieschema's. De criteria zijn gebaseerd op twee ethische uitgangspunten, namelijk (1) een optimale bescherming van de populatie als geheel en (2) een rechtvaardige verdeling over groepen binnen de populatie, waarbij die groepen worden beschermd voor wie bescherming het meest urgent is. De zeven criteria en hun toelichting bieden een kader voor systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname van specifieke vaccinaties in het RVP, inclusief prioritering. Elke vraag veronderstelt dat de voorgaande vraag al een positief antwoord heeft gekregen. Zo is het eigenlijk niet nodig na te denken over de effectiviteit van een vaccin als de ziekte waartegen het beschermt nauwelijks voorkomt of niet ernstig genoeg is. En het is pas nodig de kosteneffectiviteit mee te wegen als duidelijk is dat het vaccin voor de gekozen doelgroep doeltreffend en veilig is. De criteria vormen echter geen invulformulier waar het antwoord op de vraag over opname in het RVP aan het eind eenvoudig uit komt rollen. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een uitspraak gedaan kan worden. Bovendien zijn de oordelen altijd gekwalificeerd: een vaccin is bijna nooit volledig effectief of geheel zonder bijwerkingen. Het wordt nog complexer als meerdere opties te overwegen zijn, met elk hun eigen sterke en zwakke punten. De criteria zijn te groeperen in vijf thema's. Hieronder staan ze per thema weergegeven.

Ernst en omvang van de ziektelast

1 De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
   - de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
   - de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

Effectiviteit van de vaccinatie

2 De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:
   - het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen;
   - de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmuniteit het doel is) wordt gehaald.

3 Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

4 De last die een individu ondervindt *door de afzonderlijke vaccinatie* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

5 De last die een individu ondervindt *door het totale vaccinatieprogramma* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

Doelmatigheid van de vaccinatie

6 De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

Prioritering van de vaccinatie

7 Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

De Gezondheidsraad heeft de afgelopen jaren de criteria gebruikt bij de advisering over verschillende vaccinaties.[33-37] Gebaseerd op deze ervaring vindt evaluatie en actualisering van de criteria plaats.[38]

5.2.2 *Vaccinatie van de Nederlandse bevolking*

De commissie heeft als eerste beoordeeld of vaccinatie van de Nederlandse bevolking tegen Q-koorts zou passen in het kader van een publiek vaccinatieprogramma zoals het RVP.

In de jaren 2007 tot 2009 is het aantal patiënten met Q-koorts in Nederland toegenomen en in 2009 is bij 2361 personen de diagnose Q-koorts gesteld. Q-koorts verloopt in het merendeel van de gevallen niet ernstig, maar zorgt bij een deel van de patiënten voor langdurige gezondheidsproblemen. De patiënten met Q-koorts zijn voornamelijk afkomstig uit bepaalde regio's van ons land. Het is op dit moment nog niet te zeggen hoe het aantal patiënten zich in 2010 zal ontwikkelen (criterium 1). Uit de Australische gegevens blijkt dat vaccinatie bij professionals in de veterinaire sector aldaar tot een aanzienlijke reductie in de ziektelast heeft geleid, maar gegevens over andere groepen zijn er vrijwel niet (criterium 2). De vaccinatie mag alleen worden toegediend aan mensen die niet

eerder met *C. burnetii* in contact zijn geweest. Vaccinatie van mensen die wel besmet zijn geweest kan leiden tot ernstige bijwerkingen. De testen waarmee besmetting moet worden uitgesloten zijn niet gestandaardiseerd en bieden voor de vaccinatie geen maximale veiligheid (criterium 3).

Gezien de concentratie van Q-koorts in bepaalde regio's van het land en de beperkte gegevens over effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie is de commissie van oordeel dat vaccinatie van de gehele Nederlandse bevolking niet is aangewezen.

5.2.3 *Vaccinatie van mensen die verhoogd worden blootgesteld*

Regionale of lokale bevolking

De patiënten met Q-koorts zijn tot nu toe voornamelijk afkomstig uit bepaalde regio's, vooral in Noord-Brabant en Limburg. Dit is naar alle waarschijnlijkheid het gevolg van de hogere blootstelling van de plaatselijke bevolking aan *C. burnetii*. Ook binnen die regio's zijn er echter nog duidelijke verschillen. Zo blijkt uit Nederlands onderzoek een verband tussen het optreden van Q-koorts bij omwonenden van een besmet bedrijf en de afstand tot dat bedrijf: een kortere afstand leidt tot een toename in het risico op Q-koorts.[39] Uit het onderzoek – uitgevoerd rond één besmet geitenbedrijf – blijkt dat de mensen die wonen op een afstand van minder dan twee kilometer van dat bedrijf een risico op Q-koorts hebben van 376 per 100 000. Dit risico is aanmerkelijk groter dan voor mensen die meer dan vijf kilometer van het bedrijf af wonen: het relatieve risico is 31 (95%BI: 16-59).

Deze gegevens wijzen er op dat op lokaal niveau de ernst en omvang van de ziektelast kunnen toenemen (criterium 1). Het eerdere oordeel van de commissie over de effectiviteit van de vaccinatie (criterium 2) en de eventuele nadelige gezondheidseffecten (criterium 3) verandert niet. Een lokaal toegenomen ernst en omvang van de ziektelast leidt in de ogen van de commissie wel tot een grotere aanvaardbaarheid van de vaccinatie op lokaal niveau (criterium 4). De commissie verwacht overigens dat de verschillende 'maatregelen bij de bron' (zie hoofdstuk 3) hebben geleid tot een afname in de kans op vroeggeboortes en daarmee op het vrijkomen van zeer grote hoeveelheden bacteriën. Over de doelmatigheid van regionale of lokale vaccinatie ontbreken gegevens (criterium 6). De commissie is van mening dat gezien de beperkte gegevens over effectiviteit en veiligheid vaccinatie in het kader van een publiek programma voor de regionale of lokale bevolking niet is aangewezen.

Ook mensen die beroepsmatig met geiten en schapen in contact komen worden hoger blootgesteld. De commissie denkt bij deze professionals in de dierhouderij aan melkgeitenhouders en melkschapenhouders (inclusief de op de boerderij wonende gezinsleden), schapenscheerders, loonwerkers en dierenartsen. Uit serologisch onderzoek blijkt dat zo'n tachtig procent van de Nederlandse melkgeitenhouders en dierenartsen besmet is (geweest) met *C. burnetii*.[18]

Deze gegevens wijzen er volgens de commissie op dat bij de huidige professionals in de dierhouderij de ernst en omvang van de ziektelast ook in de toekomst waarschijnlijk beperkt zal blijven (criterium 1). Op basis van de gegevens uit Australië valt de beoordeling van de effectiviteit van de vaccinatie (criterium 2) en de eventuele nadelige gezondheidseffecten (criterium 3) bij de professionals gunstig uit. Een toenemende ernst en omvang van de ziektelast zou in de ogen van de commissie wel tot een grotere aanvaardbaarheid van de vaccinatie van professionals leiden (criterium 4). Over de doelmatigheid van vaccinatie (criterium 6) van de professionals in Nederland ontbreken gegevens, maar de commissie verwacht dat, omdat het grootste deel al met *C. burnetii* in contact is geweest, vaccinatie van deze groep niet doelmatig zal zijn. De commissie is van mening dat gezien de tot nu toe gebleken beperkte ziektelast en de daaraan gekoppelde beperkte doelmatigheid vaccinatie van de huidige professionals in het kader van een publiek programma niet is aangewezen. Op de eventuele vaccinatie van mensen die in de toekomst tot de professionals gaan behoren (bijvoorbeeld mensen die worden opgeleid voor deze sector) komt de commissie in een volgend advies terug.

Verschillende organisaties hebben richtlijnen opgesteld ter preventie van Q-koorts in de veterinaire en agrarische sector.[7,23] De commissie benadrukt het belang van het volgen van deze richtlijnen.

5.3 Vaccinatie van mensen die verhoogd kwetsbaar zijn

De commissie adviseert vaccinatie tegen Q-koorts niet in te voeren in het kader van een publiek vaccinatieprogramma. Dat betekent niet dat de commissie in het geheel geen rol ziet voor deze vaccinatie. In deze paragraaf gaat de commissie nader in op de vaccinatie van mensen die verhoogd kwetsbaar zijn. De commissie ziet vaccinatie hier als individuele gezondheidszorg, in het verlengde van de zorg voor de patiënt. Omdat het niet gaat om vaccinatie in het kader van een publiek programma baseert de commissie haar oordeel niet op een toetsing op basis van de in paragraaf 5.2.1 genoemde criteria.

Sommige groepen patiënten met aandoeningen aan hart of bloedvaten hebben na besmetting met *C. burnetii* een verhoogd risico op complicaties, vooral endocarditis.[2,10,40] Franse onderzoekers schatten op basis van een retrospectief onderzoek dat Q-koorts bij patiënten met gebreken aan de hartkleppen in ongeveer veertig procent van de gevallen leidt tot endocarditis.[10] Een endocarditis die onbehandeld blijft of niet met de juiste antibiotica wordt behandeld kan zeer ernstige gevolgen hebben en zelfs leiden tot de dood. Op dit moment worden er in Brabant en Gelderland tussen de 50 en 75 patiënten met ernstige aandoeningen aan hart of bloedvaten langdurig met antibiotica behandeld om de gevolgen van chronische Q-koorts tegen te gaan.[41,42]

Vaccinatie tegen Q-koorts zou voor deze groepen van waarde kunnen zijn. Het doel van vaccinatie is dan het tegengaan van complicaties ten gevolge van een besmetting met *C.burnetii*. De commissie adviseert daarom de minister van VWS het vaccin Q-VAX beschikbaar te stellen voor de volgende categorieën patiënten:

- patiënten die ooit een endocarditis hebben doorgemaakt
- patiënten met een hartklepprothese (inclusief bioprothese, allograft en conduit)
- patiënten bekend met met bepaalde aangeboren afwijkingen:
  - onbehandelde cyanotische hartafwijkingen (pulmonalisatresie, tetralogie van Fallot, tricuspidaal atresie, univentriculair hart)
  - met shunts of conduits gepallieerde cyanotische hartafwijkingen
  - met volledig gecorrigeerde aangeboren hartafwijkingen met gebruikmaking van prothesemateriaal (ASD, VSD, open ductus)
  - behandelde aangeboren hartafwijkingen met een restafwijking ter plekke van een patch of device waardoor endothelialisatie wordt belemmerd (rest VSD, rest ductus)
- patiënten bekend met een structurele afwijking aan de aortaklep of mitralisklep (uitgezonderd een mitralisprolaps)
- patiënten bekend met een aneurysma van de aorta of – als op basis van de bekende klinische gegevens een verhoogde kans op complicaties aannemelijk is – van de andere grote vaten
- patiënten bekend met ernstig perifeer vaatlijden (zoals bij de ziekte van Buerger)
- patiënten met een vaatprothese (inclusief PTFE-shunts) De commissie rekent hier niet toe de patiënten met stents na het dotteren van coronairvaten. De commissie heeft over deze patiënten en hun risico op complicaties bij Q-koorts geen gegevens, maar schat dit risico laag in.

De patiënten uit de eerste drie categorieën worden door de Nederlandse Hartstichting genoemd als risicogroep voor bacteriële endocarditis[43], de latere noemt de commissie hier in verband met het mogelijk specifieke risico bij Q-koorts.

De commissie plaatst bij deze aanbeveling een aantal kanttekeningen.

Als eerste benadrukt de commissie dat het hier gaat om een vaccin dat niet voor gebruik in Nederland is geregistreerd en dat is gericht tegen een aandoening die in sterke mate regionaal wordt gezien. De commissie ziet vaccinatie tegen Q-koorts als een verlengde van de zorg voor de individuele patiënt, en de beslissing tot vaccinatie als verantwoordelijkheid van de behandelende arts in overleg met die patiënt. De commissie ziet een actieve rol bij het benaderen van de in de praktijk bekende patiënten die voor vaccinatie in aanmerking komen als onderdeel van die verantwoordelijkheid. De commissie benadrukt dat zij niet adviseert tot actieve (landelijke) opsporing van de hier genoemde categorieën patiënten: het gaat om individuele zorg voor hoogrisicopatiënten.

De commissie beveelt vaccinatie van de hier genoemde categorieën hoogrisicopatiënten aan in in ieder geval de eerder genoemde hoogrisicogebieden in Noord-Brabant en Zuid-Limburg. Buiten die gebieden zijn echter eveneens besmette bedrijven gevonden. Ook daar ziet de commissie een belangrijke rol voor de behandelende arts, zoals in de vorige alinea is weergegeven. Actuele informatie over de epidemiologische situatie met betrekking tot de risicogebieden is te vinden bij RIVM/CIb en GGD.

De commissie ontraadt vaccinatie van kinderen jonger dan 15 jaar en zwangere vrouwen, ook als zij tot de hier genoemde risicogroepen behoren. De commissie realiseert zich dat dit vooral bij de patiënten met aangeboren hartafwijkingen een lastige afweging kan zijn, maar er zijn te weinig gegevens over vaccinatie van jongere kinderen om vóór vaccinatie te adviseren (zie ook paragraaf 4.3). Bij het ontraden van vaccinatie van zwangere vrouwen sluit de commissie aan bij de aanbevelingen van de producent van Q-VAX.[24]

De commissie merkt op dat ook bij de hier genoemde groepen patiënten de eerder besproken beperkingen in kennis en ervaring met Q-VAX gelden, en dat ook bij deze patiënten eerdere besmetting door *C.burnetii* moet worden uitgesloten. De commissie heeft overigens geen redenen om te veronderstellen dat deze groepen patiënten een verhoogd risico hebben op complicaties na *vaccinatie* tegen Q-koorts (in tegenstelling tot de situatie na besmetting).

De commissie adviseert bij alleen deze groepen vaccinatie te overwegen. Bij andere groepen patiënten, zoals patiënten met een onvoldoende functionerend afweersysteem, raadt de commissie gezien de beperkingen in kennis omtrent het vaccin vaccinatie juist af.

5.4 Conclusie

De commissie is van oordeel dat vaccinatie van de gehele Nederlandse bevolking in het kader van een publiek programma als het RVP niet is aangewezen. Ook vaccinatie in het kader van een publiek programma voor de regionale of lokale bevolking of voor de huidige professionals in de dierhouderij raadt de commissie af.

De commissie adviseert wel het vaccin Q-VAX beschikbaar te stellen voor bepaalde specifiek benoemde categorieën patiënten. Bij hen slaat volgens de commissie de balans tussen mogelijke complicaties bij Q-koorts en relatieve onbekendheid met het vaccin uit in het voordeel van vaccinatie. De commissie ziet vaccinatie tegen Q-koorts als een verlengde van de zorg voor de individuele patiënt, en de beslissing tot vaccinatie als verantwoordelijkheid van de behandelende arts in overleg met die patiënt. De commissie ontraadt over te gaan tot actieve (landelijke) opsporing van deze patiënten.

Hoofdstuk **6**

Aanvullende opmerkingen en verdere advisering

In dit hoofdstuk geeft de commissie een aantal aanvullende opmerkingen bij haar aanbevelingen ten aanzien van vaccinatie van mensen tegen Q-koorts. Zij sluit het hoofdstuk af met een korte vooruitblik op een vervolgadvies.

6.1 Aanvullende opmerkingen

6.1.1 Kennis en onderzoek

De commissie heeft haar aanbevelingen moeten baseren op de huidige stand van zaken met betrekking tot de uitbraak van Q-koorts en op de huidige kennis omtrent het vaccin Q-VAX. Zoals eerder gesteld is op dit moment niet duidelijk hoe de uitbraak van Q-koorts zich in 2010 zal ontwikkelen, en is de kennis over het vaccin beperkt. In het advies uit 2008 merkte de Gezondheidsraad op dat de uitbraak van Q-koorts in Nederland een uitgelezen kans biedt onderzoek te doen naar betrouwbare diagnostiek van Q-koorts, behandeling, de lange-termijn effecten van infectie, en de mogelijkheden van preventie door vaccinatie van mens of dier.[1]

De huidige commissie onderschrijft deze aanbeveling.

6.1.2 *Teststrategie en uitvoering*

Bij de teststrategie is het van het grootste belang dat tegengegaan wordt dat mensen die eerder met *C.burnetii* besmet zijn geweest alsnog worden gevaccineerd. Om die reden zijn gevoelige en gestandaardiseerde testen en kwaliteitseisen aan de uitvoerende laboratoria in de ogen van de commissie essentieel. Zij juicht het initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie om de serologische testen te standaardiseren van harte toe, en adviseert tegelijkertijd er op toe te zien dat dit initiatief op zo kort mogelijke termijn tot resultaten leidt. De commissie stond al eerder stil bij de lastige uitvoerbaarheid en interpretatie van de noodzakelijke huidtest.

Vaccineren tegen Q-koorts is logistiek gezien niet eenvoudig. Het aantal prikmomenten is weliswaar beperkt tot één, maar voorafgaand aan de eventuele vaccinatie dienen twee testen te worden uitgevoerd. Om tegen te gaan dat mensen onnodig een huidtest moeten ondergaan valt te overwegen de huidtest pas uit te voeren nadat de uitslag van de laboratoriumtest bekend is; mensen met een positieve laboratoriumtest vallen dan al af. Een nadeel van deze procedure is dat mensen pas bij het derde bezoek aan huisarts of laboratorium worden gevaccineerd.

Gezien bovenstaande is er veel voor te zeggen om de uitvoering van laboratoriumtest, huidtest en vaccinatie te laten coördineren door één centrale partij. Dat zou ook de in de ogen van de commissie noodzakelijke standaardisatie van het programma en registratie van de vaccinatie, inclusief indicatiestelling en mogelijke bijwerkingen, vergemakkelijken. De aldus verkregen gegevens kunnen worden gebruikt om (meer) kennis te verzamelen over (vaccinatie tegen) Q-koorts.

6.2 Verdere advisering

De commissie zal in een vervolgadvies ingaan op de vragen met betrekking tot maatregelen tegen Q-koorts bij bloedtransfusie. Zij zal daar de (eventuele) maatregelen bij orgaan- en weefseldonatie bij betrekken.

De commissie adviseert in de voorafgaande paragrafen de vaccinatie tegen Q-koorts zo uit te voeren dat maximale kennis over testprocedure en vaccinatie wordt verkregen. Bij eventuele latere extra advisering over vaccinatie (bijvoorbeeld van mensen die in de toekomst tot de professionals gaan behoren) zal de commissie dan – naast de epidemiologische gegevens van dat moment – van die kennis gebruik kunnen maken.

Literatuur

1 Gezondheidsraad. Briefadvies Bijeenkomst over Q-koorts in Nederland. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: 2008/28.

2 Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. Lancet 2006; 367(9511): 679-688.

3 Vellema P, Moll L. Seroprevalentie meting Q-fever bij schapen en geiten in Nederland, gebruikmakend van bestaande monsterstroom. Report 2080010. 2008.

4 Bartelink AK, Stevens H, Van Kregten E, Meijer JG, Beeres MP, Van Deuren M. Acute en chronische Q-koorts; epidemiologie, symptomen, diagnostiek en therapie van infecties met Coxiella burnetii. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144(27): 1303-1306.

5 McCaughey C, Murray LJ, McKenna JP, Menzies FD, McCullough SJ, O'Neill HJ e.a. Coxiella burnetii (Q fever) seroprevalence in cattle. Epidemiol Infect 2010; 138(1): 21-27.

6 Ruiz-Fons F, Astobiza I, Barandika JF, Hurtado A, Atxaerandio R, Juste RA e.a. Seroepidemiological study of Q fever in domestic ruminants in semi-extensive grazing systems. BMC Vet Res 2010; 6: 3.

7 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. Geraadpleegd op 18 juni 2010.

8 Porten K, Rissland J, Tigges A, Broll S, Hopp W, Lunemann M e.a. A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. BMC Infect Dis 2006; 6: 147.

9 Morroy G, Wijkmans C, Van de Sande J. Q-Quest. GGD Hart voor Brabant, AMPHI, Jeroen Bosch Ziekenhuis, RIVM. 2010.

10 Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin Infect Dis 2001; 33(3): 312-316.

11 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(2): 232-237.
12 Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. Clin Infect Dis 2007; 45(5): 548-555.
13 ECDC. Risk assessment on Q fever. Stockholm ISBN 978-92-9193-210-8 doi:10.2900/28860. 2010.
14 Meer JWM van der. Persoonlijke mededeling. 2010. Nijmegen Universitair Medisch Centrum St. Radboud.
15 Wildman MJ, Smith EG, Groves J, Beattie JM, Caul EO, Ayres JG. Chronic fatigue following infection by Coxiella burnetii (Q fever): ten-year follow-up of the 1989 UK outbreak cohort. QJM 2002; 95(8): 527-538.
16 Gezondheidsraad. Het chronische-vermoeidheidssyndroom. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/02.
17 Langley JM, Marrie TJ, Leblanc JC, Almudevar A, Resch L, Raoult D. Coxiella burnetii seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2003; 189(1): 228-232.
18 Duynhoven Y van, Schimmer B, Steenbergen J, Van der Hoek W. The story of human Q-fever in the Netherlands. International Q Fever Conference, Breda. 25-2-2010.
19 Hak E, Munster J, Van der Hoek W, Stolk R, Aarnoudse J, Leenders S e.a. Cost effectiveness of a screening strategy for Q fever among pregnant women in risk areas: a clustered randomized controlled trial. NCT01095328 / NL30340.042.09. 2010.
20 Dumler SJ. Q fever. Curr Treat Options Infect Dis 2002; 4: 437-445.
21 Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev 1999; 12(4): 518-553.
22 Karagiannis I, Schimmer B, Van Lier A, Timen A, Schneeberger P, Van Rotterdam B e.a. Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of The Netherlands. Epidemiol Infect 2009; 137(9): 1283-1294.
23 KIZA-NCvB, Kwaliteitsbureau NVAB. Q-koorts, Factsheet voor bedrijfsartsen. www.kiza.nl/content/q-koorts-factsheet-voor-bedrijfsartsen. 25-5-2010.
24 CSL Biotherapies. Q-VAX Q fever vaccine and Q-VAX skin test. Product Information - TGA approved. 2008. Australië.
25 Gidding HF, Wallace C, Lawrence GL, McIntyre PB. Australia's national Q fever vaccination program. Vaccine 2009; 27(14): 2037-2041.
26 Ackland JR, Worswick DA, Marmion BP. Vaccine prophylaxis of Q fever. A follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. Med J Aust 1994; 160(11): 704-708.
27 Gilroy N, Formica N, Beers M, Egan A, Conaty S, Marmion B. Abattoir-associated Q fever: a Q fever outbreak during a Q fever vaccination program. Aust N Z J Public Health 2001; 25(4): 362-367.
28 Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M, Wright J, Worswick D, Cameron S e.a. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever. Lancet 1984; 2(8417-8418): 1411-1414.

29 Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M, Wright J, Worswick DA, Izzo AA e.a. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs. Epidemiol Infect 1990; 104(2): 275-287.
30 Shapiro RA, Siskind V, Schofield FD, Stallman N, Worswick DA, Marmion BP. A randomized, controlled, double-blind, cross-over, clinical trial of Q fever vaccine in selected Queensland abattoirs. Epidemiol Infect 1990; 104(2): 267-273.
31 Waag DM. Coxiella burnetii: host and bacterial responses to infection. Vaccine 2007; 25(42): 7288-7295.
32 National Health and Medical Research Council. Q fever. The Australian Immunisation Handbook.9th ed. Canberra, 257-264. 2008.
33 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/02.
34 Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/09.
35 Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: 2008/08.
36 Gezondheidsraad. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B herbeoordeeld. Den Haag: Gezondheidsraad; 2009: 2009/03.
37 Gezondheidsraad. Vaccinatie van zuigelingen tegen pneumokokkeninfecties (2). Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: 2010/02.
38 Houweling H, Verweij M, Ruitenberg EJ. Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes. Vaccine 2010; 28(17): 2924-2931.
39 Schimmer B, Ter Schegget R, Wegdam M, Zuchner L, De Bruin A, Schneeberger PM e.a. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. BMC Infect Dis 2010; 10: 69.
40 Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol 1998; 36(7): 1823-1834.
41 Meer JWM van der. Persoonlijke mededeling. 2010. Nijmegen Universitair Medisch Centrum St. Radboud.
42 Schneeberger P. Persoonlijke mededeling. 2010. Den Bosch Jeroen Bosch Ziekenhuis.
43 Nederlandse Hartstichting. Preventie bacteriële endocarditis. 2008.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Effectiveness of the Q-fever vaccine: a meta-analysis

Bijlagen

Bijlage **A**

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 bloeddonaties.

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 bumetii 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 beschik-

baar zijn die tot een heroverweging zouden kunnen leiden. Zo worden in een artikel uit begin 2009 in het tijdschrift Vaccine1 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

Bijlage **B**

De commissie

- prof. dr. E.J. Ruitenberg, *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 Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, Den Haag
- prof. dr. C. Boog
  bijzonder hoogleraar infectieziekten & immunologie, Universiteit Utrecht, Nederlands Vaccin Instituut, Bilthoven
- prof. dr WJHM van den Bosch
  hoogleraar zorginnovatie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- prof. dr. A. Brand
  hoogleraar transfusiegeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. E. Hak
  hoogleraar klinische farmacoepidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- prof. dr. J.A.P. Heesterbeek
  hoogleraar theoretische epidemiologie, Universiteit Utrecht

- drs. W. van der Hoek,
  arts-epidemioloog, CIb, RIVM, Bilthoven
- dr. H. Houweling, *adviseur*
  arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag
- M.M. Kraaij-Dirkzwager, *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 MC, 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
  Bacteriologie, Centraal Veterinair Instituut, Wageningen
- dr. K. Groeneveld, *secretaris*
  medisch immunoloog; Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. R. van Houdt, *secretaris*
  moleculair epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag

Geraadpleegde deskundigen

- dr. P. Elsman
  cardioloog, Jeroen Bosch ziekenhuis, Den Bosch
- drs. P.J. Lestrade
  internist, Jeroen Bosch ziekenhuis, Den Bosch
- dr. N.H.M. Renders
  arts-microbioloog, Jeroen Bosch ziekenhuis, Den Bosch
- prof. dr. F. Zijlstra
  hoogleraar cardiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – 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 bekleden, 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 adviseurschap 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.

Bijlage **C**

Effectiveness of the Q-fever vaccine: a meta-analysis

G. Gefenaite, J. Munster, R. van Houdt, E. Hak

- Giedre Gefenaite, PhD student, Department of Epidemiology, University Medical Centre Groningen
- Janna Munster, PhD student, Department of Epidemiology, University Medical Centre Groningen
- Robin van Houdt, scientific secretary, Health Council of the Netherlands
- Eelko Hak, Professor of clinical pharmaco-epidemiology, Department of Epidemiology, University Medical Centre Groningen and University Centre of Pharmacy, University of Groningen

Introduction

The number of notified human Q-fever cases in the Netherlands showed a steep increase over the last years three years, with a peak incidence of 69 per 100,000 inhabitants in 2009 (1). Despite many measures being taken to prevent further transmission, is can be expected that Q-fever cases will occur in the next few years (1). Risk groups can be defined according to risk of exposure (e.g. goat farmers) or medical risk (e.g. immune compromised patients, patients with pre-existing valve defects and pregnant women) (2) (3) (4). Currently, only one Q-fever vaccine (Q-vax) is available that is registered in Australia only for preventive use in humans. Since, vaccination with Q-vax might be an option for certain risk groups to prevent Q-fever, evidence is needed about its effectiveness. We therefore conducted a meta-analysis to determine the evidence base for effectiveness for Q-fever vaccination in human populations.

Methods

A review of the literature was done by searching Pubmed and references. Only studies that included a control population, used the Q-fever vaccine and clinical outcome and reported raw data were included in the analysis. The design and possible limitations of the studies were assessed using criteria for randomized control trials (5) and longitudinal non-randomized observational studies (6). As the main possible limitations we considered bias because of information, selection or confounding. The Mantel Haenzel risk ratio was calculated using Episheet by K. Rothman (7;8). Vaccine efficacy was calculated by the following formula: (1-RR)*100.

Results

Five studies containing the raw data about the effectiveness of the vaccine against Q-fever were included in our review (9-13). Two of them concerned a retrospective cohort study and one a prospective cohort study, one randomised controlled trial and one experimental study. The study populations were in all studies abattoir workers, except for the experimental study in which healthy men were included. Subjects were excluded from receiving Q-fever vaccination when they had a positive antibody titre (CF titre >= 2.5) and/or positive skin test; however there were exceptions in some of them. All of the studies showed that there is a protective effect of the vaccine against Q-fever with an overall effecti-

veness of 97% (95%confidence interval 93% to 99%). After excluding Q-fever cases that occurred within 15 days after the vaccination (the time needed to induce complete immunisation) the vaccine effectiveness increased to 99.7% (95% confidence interval 96.3% to 100%) (9-13).

Discussion

Individual studies showed that the efficacy of the vaccine against Q-fever is very high, with no exception. The same high vaccine efficacy was found after pooling the raw data. However, the reported designs of the included studies had some potential flaws. The case definitions were usually rather vague or even absent. Furthermore, in some studies selection of subjects to vaccinees or nonvaccinees was not described at all or described insufficiently. Also no information about the baseline characteristics of vaccinees and nonvaccinees was available in most of the studies. A major problem with the reviewed literature was the selected study sample; four of the five studies focused on abattoir workers, the population which is relatively healthy and young and particularly at risk to attract Q-fever. How these results apply to populations at high risk of complications or in persons who are not at constant exposure remains uncertain. In all, the vaccine effectiveness may be overestimated and needs confirmation in controlled research settings, but is likely to be rather impressive for high-risk groups.

Reference List

1 Hoek W van der, Dijkstra F, Schimmer B, *et al*. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. Euro Surveill 2010;15(12).

2 Schimmer B, ter Schegget R, Wegdam M, *et al*. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. BMC Infect Dis 2010;10:69.

3 Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc 2008 May;83(5):574-9.

4 RIVM. Q-koorts. 2010.

5 Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing and presenting results. In: Alderson P, Green S, Higgins J, eds. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions 4.2.5; Section 8.Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2010.

6 Wells GA, Shea B., O'Connell D, *et al*. The Newcastle-Otawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2010.

7 Rothman JK, Greenland S. Modern Epidemiology. 2 ed. 1998.

8 Sato T. Biometrics. 1989. p. 1323-4.

9 Ackland JR, Worswick DA, Marmion BP. Vaccine prophylaxis of Q fever. A follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. Med J Aust 1994 Jun 6;160(11):704-8.

10 Benenson AS. Q fever vaccine: efficacy and present status. J E Smadel [ed], Symposium on Q fever ArmyMed Serv Grad School Walter Reed ArmyMed Center Med Sci Publ No 6 U S Government Printing Office, Washington,D C 1959;47-60.

11 Gilroy N, Formica N, Beers M, Egan A, Conaty S, Marmion B. Abattoir-associated Q fever: a Q fever outbreak during a Q fever vaccination program. Aust N Z J Public Health 2001 Aug;25(4):362-7.

12 Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M, *et al*. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs. Epidemiol Infect 1990 Apr;104(2):275-87.

13 Shapiro RA, Siskind V, Schofield FD, Stallman N, Worswick DA, Marmion BP. A randomized, controlled, double-blind, cross-over, clinical trial of Q fever vaccine in selected Queensland abattoirs. Epidemiol Infect 1990 Apr;104(2):267-73.