



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

## **Kosteneffectiviteit van een screeningsprogramma naar chronische Q-koorts**

RIVM Rapport 2017-0127  
P.T. de Boer et al.





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

## **Kosteneffectiviteit van een screeningsprogramma naar chronische Q-koorts**

RIVM Rapport 2017-0127

## Colofon

© RIVM 2017

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

DOI 10.21945/RIVM-2017-0127

P.T. de Boer (auteur), RIVM  
M.M. de Lange (auteur), RIVM  
C.C.H. Wielders (auteur), RIVM  
F. Dijkstra (auteur), RIVM  
P.M. Schneeberger (auteur), Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch  
W. van der Hoek (auteur), RIVM

Contact:  
Wim van der Hoek  
Centrum Infectieziektebestrijding  
wim.van.der.hoek@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), in het kader van het project V/150207, Epidemiologie en surveillance respiratoire infecties

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
www.rivm.nl

## Publiekssamenvatting

### **Kosteneffectiviteit van een screeningsprogramma naar chronische Q-koorts**

In Nederland was tussen 2007 en 2010 een grote epidemie van Q-koorts. Bij ongeveer twee op de 100 patiënten die Q-koorts hebben doorgemaakt blijft de bacterie in het lichaam aanwezig. Dit kan na maanden of jaren een ernstige ziekte veroorzaken, namelijk chronische Q-koorts. Chronische Q-koorts komt vooral voor bij mensen met specifieke hart- en vaataandoeningen of met een verzwakt immuunsysteem. Als het op tijd wordt opgemerkt, kunnen deze personen worden behandeld met een antibioticakuur die ten minste anderhalf jaar moet duren.

Diverse maatschappelijke groepen hebben gevraagd om een bevolkingsonderzoek op te zetten zodat mensen op tijd kunnen worden opgespoord en behandeld vóórdat ze chronisch ziek worden. Het RIVM heeft onderzocht of een dergelijk bevolkingsonderzoek kosteneffectief is. Dat is het geval voor de genoemde risicogroepen (mensen met een specifieke hart- of vaataandoening of een verzwakt immuunsysteem) die in een gebied wonen waar tijdens de epidemie Q-koorts voorkwam. Het screenen van ouderen of volwassenen zonder risicofactor voor chronische Q-koorts is niet kosteneffectief.

In dit onderzoek is gekeken wat het kost en oplevert om chronische Q-koorts op te sporen bij verschillende groepen mensen. Bij dit soort analyses wordt gerekend met de eenheid 'levensjaar in goede gezondheid', meestal aangeduid met de Engelse afkorting 'QALY' (Quality-Adjusted Life Year). Met deze maat kan het effect van verschillende behandelingen of preventieve ingrepen met elkaar worden vergeleken. In de berekeningen wordt gekeken naar kosten (zoals die voor het onderzoek zelf en voor behandeling) en baten (zoals gezondheidswinst, minder mensen met ernstige complicaties en benodigde behandelingen). Het eindresultaat is het aantal euro's dat het kost om één QALY te winnen. Dit wordt vervolgens afgewogen tegen een bedrag tot aan waar het programma als kosteneffectief wordt gezien.

Een screening om patiënten vroegtijdig op te sporen, kan ook nadelen hebben. Zo kan onterecht de diagnose chronische Q-koorts worden gesteld. Ook kan het soms onduidelijk zijn of het zinvol is om een behandeling te starten of niet. Verder kan het, behalve veel onrust, voor lichamelijke schadelijke effecten zorgen, zoals bijwerkingen van langdurig gebruik van antibiotica.

**Kernwoorden:** Q-koorts, *Coxiella burnetii*, screening, kosteneffectiviteit, bevolkingsonderzoek



## Synopsis

### **Cost-effectiveness of a screening programme for chronic Q-fever**

Between 2007 and 2010 there was a large epidemic of Q-fever in the Netherlands. In approximately two in 100 patients who have had Q-fever, the bacteria remain in the body. After months or even years, this can cause a serious disease to develop, i.e. chronic Q-fever. Chronic Q-fever occurs mainly in people with specific cardiovascular diseases, or who have a weakened immune system. If it is caught in time, these people can be treated with a course of antibiotics which has to be taken for at least eighteen months.

A number of civic groups have requested that a screening programme be set up so that people can be traced early before they become chronically ill. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) has carried out an investigation to see if such a screening programme would be cost-effective. This would be the case for those groups at risk (people with a specific cardiovascular disease or a weakened immune system) who live in an area that was affected by the Q-fever epidemic. The screening of adults and elderly people who have no risk factors for chronic Q-fever is not cost-effective.

This study examined the costs and benefits of tracing chronic Q-fever in various groups of people. In this type of analysis, account is taken of the measure 'one year in perfect health', which is usually indicated by the acronym 'QALY' (Quality-Adjusted Life Year). Using this measure enables the effects of various treatments or preventative measures to be compared with one another. The calculations include looking at the costs (such as those of the study itself and of treatment) and benefits (such as improvement in health, fewer people with severe complications and the treatments required). The end result is the number of Euros that it costs to gain one QALY. This is then weighed against a sum of money up to which the programme could be regarded as being cost-effective.

Screening to trace patients at an early stage can also have disadvantages. For example, a false diagnosis of chronic Q-fever could be made. Also, it is not always clear if it is useful to start treatment or not. In addition, apart from causing worry it can also have damaging effects on the body, such as the side effects of the long-term use of antibiotics.

Keywords: Q-fever, *Coxiella burnetii*, screening, cost-effectiveness, screening programme





## Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Samenvatting — 9</b>
<b>2</b>	<b>Inleiding — 11</b>
<b>3</b>	<b>Methode — 15</b>
3.1	Overzicht — 15
3.2	Gezondheidseconomisch beslismodel — 15
3.3	Doelgroepen — 19
3.4	Grootte van de doelgroepen — 21
3.4.1	Prevalentie risicofactoren voor chronische Q-koorts — 21
3.4.2	Indeling naar regio — 24
3.5	Prevalentie chronische Q-koorts — 25
3.5.1	Seroprevalentie <i>C. burnetii</i> -infectie — 25
3.5.2	Proportie chronische Q-koorts na <i>C. burnetii</i> -infectie — 26
3.5.3	Prevalentie van chronische Q-koorts in de huidige tijd — 28
3.6	Detectiegraad binnen screening en reguliere zorg — 28
3.6.1	Screeningsopkomst — 28
3.6.2	Diagnostische testen — 28
3.6.3	Sensitiviteit en specificiteit — 30
3.6.4	Detectiegraad chronische Q-koorts zonder screeningsprogramma — 31
3.7	Klinische uitkomsten van chronische Q-koorts — 31
3.8	Utiliteiten & levensverwachting — 37
3.8.1	Utiliteiten — 37
3.8.2	Levensverwachting — 38
3.9	Kosten — 39
3.10	Kosteneffectiviteit & grenswaarde — 43
3.11	Gevoeligheidsanalyses — 43
<b>4</b>	<b>Resultaten — 45</b>
4.1	Grootte van de risicogroepen — 45
4.2	Indeling naar incidentiegebied — 45
4.3	Prevalentie van chronische Q-koorts — 47
4.4	Uitkomsten van screening — 49
4.5	Impact van screening op klinische uitkomsten — 52
4.6	Impact van screening op kosten — 55
4.7	Kosteneffectiviteit van screening — 58
4.8	Gevoeligheidsanalyses — 59
4.8.1	Prevalentie chronische Q-koorts — 59
4.8.2	Wat-als analyse — 59
<b>5</b>	<b>Discussie — 61</b>
5.1	Beperkingen van het onderzoek — 61
5.1.1	Huidige prevalentie van chronische Q-koorts — 61
5.1.2	Effect van vroegtijdige opsporing op klinische uitkomsten — 63
5.1.3	Overige beperkingen — 64
5.2	Vergelijking met andere literatuur — 64
5.3	Implicaties van de resultaten — 64
<b>6</b>	<b>Conclusie — 67</b>

<b>7</b>	<b>Dankwoord – 69</b>
	<b>Appendix – 71</b>
	<b>Referenties – 81</b>

## 1 Samenvatting

In de jaren 2007-2010 vond er in Nederland een grote Q-koortsepidemie plaats, waarbij voornamelijk de provincies Noord-Brabant, Gelderland en Limburg werden getroffen. Q-koorts is een infectie veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii*. Na de acute infectie ontwikkelt zich bij ongeveer 2% van de patiënten een chronische Q-koortsinfectie. Patiënten met een vaat- of hartklepaandoening en patiënten met een verzwakt immuunsysteem lopen het meeste risico op chronische Q-koorts. Chronische Q-koorts is een ernstige aandoening met een verhoogd risico op complicaties en sterfte.

Door middel van screening op *C. burnetii*-antistoffen kunnen chronische Q-koortspatiënten eerder worden opgespoord en behandeld. Hierdoor kunnen mogelijk complicaties en sterfte worden voorkomen. Dit rapport gaat over de vraag of het kosteneffectief is om een bevolkingsonderzoek naar chronische Q-koorts te starten. Hierbij wordt specifiek gekeken of screening van alle volwassenen wenselijk is of dat screening beter beperkt kan worden tot bepaalde risicogroepen of tot regio's waar Q-koortsuitbraken plaatsvonden.

Voor deze analyse is gebruikgemaakt van een gezondheidseconomisch beslismodel. De prevalentie van chronische Q-koorts hebben we geschat met behulp van gepubliceerde Nederlandse prevalentiestudies naar acute en chronische Q-koorts. Klinische uitkomsten als complicaties, operaties en sterfte zijn gebaseerd op gegevens uit de chronische Q-koortsdatabase. De uitkomst van de studie is de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER), die wordt uitgedrukt als kosten per gewonnen quality-adjusted life year (QALY). Screening werd als kosteneffectief beschouwd wanneer de IKER beneden de € 20.000 per gewonnen QALY lag.

Uit onze analyse blijkt dat een screeningprogramma alleen kosteneffectief zou zijn in specifieke doelgroepen. Screening van patiënten met cardiovasculaire risicofactoren in gebieden waar tijdens de uitbraak een hoge incidentie van Q-koorts was, bleek kostenbesparend. Hierbij zouden 215 QALYs worden gewonnen en € 0,1 miljoen worden bespaard. Daarnaast was screening ook kosteneffectief bij patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem in een gebied met hoge incidentie van Q-koorts (€ 2.312 per gewonnen QALY) en bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren in een gebied waar een gemiddelde incidentie van Q-koorts was (€ 12.929 per gewonnen QALY). Screening van cardiovasculaire risicopatiënten in een gebied met lage Q-koortsincidentie was echter niet meer kosteneffectief (€ 34.912 per gewonnen QALY). Een landelijk screeningsprogramma bij volwassenen of mensen van 60 jaar en ouder zonder bekende risicofactor bleek ongeacht het incidentiegebied niet kosteneffectief. De kosteneffectiviteit bedroeg hier ten minste € 69.000 per gewonnen QALY.

De gerapporteerde uitkomsten dienen echter met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Dit onderzoek is uitgevoerd met behulp van gegevens uit de literatuur en uit de chronische

Q-koortsdatabase. Echter, de werkelijke prevalentie van chronische Q-koorts is op dit moment onbekend en de schattingen zijn gebaseerd op meerdere aannames. Daarnaast is de effectiviteit van vroegtijdige behandeling op het voorkómen van complicaties en sterfte onzeker, en mogelijk minder groot dan in onze studie werd aangenomen.

Screening zou kunnen plaatsvinden als case finding in de reguliere zorg. Hierbij vindt screening plaats op aanvraag van de behandelend arts op basis van medische risicofactoren en het doorgemaakt hebben van een *C. burnetii* infectie.

## 2 Inleiding

In de periode 2007-2010 vond in Nederland een grote Q-koortsepidemie plaats. In deze periode werden er meer dan 4.000 meldingen van acute Q-koorts gedaan, met tot nu toe 74 doden als gevolg (1). De epidemie werd veroorzaakt door besmette geiten- en schapenboerderijen en had de hoogste incidentie in de provincies Noord-Brabant, Gelderland en Limburg (2). Q-koorts is een zoönose die wordt veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii* (3). Het belangrijkste reservoir van *C. burnetii* voor humane infecties in Nederland zijn kleine boerderijdieren zoals geiten en schapen (4). Tijdens het lammeren van geïnfecteerde dieren komen er grote hoeveelheden van het micro-organisme vrij, die zich kunnen verspreiden in de omgeving via stofdeeltjes. Mensen kunnen bij inhalering van deze stofdeeltjes geïnfecteerd raken. Na grootschalige ruiming van drachtige geiten en schapen op besmette bedrijven en de invoering van verplichte Q-koortsvaccinatie van geiten en schapen (2), is sinds 2010 de Q-koortscincidentie afgenomen tot de achtergrondincidentie die voor 2007 bestond (gemiddeld 19 nieuwe acute Q-koortspatiënten per jaar) (1).

Een humane infectie met *C. burnetii* kan resulteren in acute Q-koorts en chronische Q-koorts. Acute Q-koorts is de primaire infectie, welke griepachtige verschijnselen kan veroorzaken met pneumonie als belangrijkste complicatie (5), maar leidt zelden tot de dood (6). Bij 60% van de patiënten verloopt Q-koorts echter zonder symptomen en niet alle mensen met acute Q-koorts bezoeken een arts. Op basis van een screening onder bloeddonoren is geschat dat ongeveer 50.000 mensen een acute infectie met de *C. burnetii*-bacterie hebben doorgemaakt in Nederland (7). Na een acute infectie ontwikkelt zich bij ongeveer 2% van de patiënten chronische Q-koorts (8). Chronische Q-koorts kan meestal binnen een jaar na de acute infectie in het bloed worden vastgesteld (9). Klinisch presenteert chronische Q-koorts zich voornamelijk als een endocarditis of een vaatinfectie (3). Belangrijkste risicofactoren voor chronische Q-koorts zijn de aanwezigheid van een aorta-aneurysma, vaatprothese, hartklepaandoening, hartklepprothese of een gecompromitteerd immuunsysteem (10, 11). Chronische Q-koorts moet niet verward worden met het Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS). Patiënten met QVS hebben last van ernstige en langdurige vermoeidheid, maar hebben geen actieve infectie meer (12).

In Nederland zijn gegevens van alle gediagnosticeerde chronische Q-koortspatiënten in de nationale chronische Q-koortsdatabase verzameld. Deze database is in mei 2016 voor het laatst geactualiseerd en omvatte op dat moment 439 patiënten (13). Binnen deze database wordt een definitie voor chronische Q-koorts gehanteerd zoals opgesteld door de Nederlandse consensusgroep chronische Q-koorts (Tabel 1).

Tabel 1: Definitie van chronische Q-koorts zoals beschreven in de Nederlandse consensusrichtlijnen (14).

Classificatie	Criteria
Bewezen CQK	1) Positieve <i>C. burnetii</i> PCR in weefsel en/of bloed in afwezigheid van een acute Q-koortsinfectie 2) IFA <i>C. burnetii</i> fase I IgG-titer $\geq 1:1.024$ EN ten minste één van de volgende factoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bewijs voor endocarditis volgens de Duke-criteria (15)</li> <li>• bewijs voor infectie van vaatwand met PET-CT, CT, MRI of echocardiogram</li> </ul>
Waarschijnlijke CQK	IFA <i>C. burnetii</i> fase I IgG-titer $\geq 1:1.024$ EN ten minste één van de volgende factoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Verslechtering van) hartklepafwijkingen die niet voldoen aan de Duke-criteria (15)</li> <li>• Bekend aneurysma en/of vaat- en hartklepprothese zonder aanwijzing voor infectie met TEE, PET-CT, CT, MRI of echocardiogram</li> <li>• Verdenking op chronische Q-koorts, elders gelokaliseerd, zoals hepatitis of osteomyelitis</li> <li>• Zwangerschap</li> <li>• Klinische symptomen van chronische infectie zoals koorts, gewichtsverlies, glomerulonephritis en nachtzweeten.</li> <li>• Bewezen granulomateuze ontsteking van weefsel middels pathologisch onderzoek</li> <li>• Ernstige immuunstoornissen</li> </ul>
Mogelijke CQK	IFA <i>C. burnetii</i> fase I IgG-titer $\geq 1:1.024$ zonder (klinische) manifestaties, zoals die beschreven staan in categorieën bewezen en waarschijnlijke CQK

*C. burnetii*: *Coxiella burnetii*, CQK: Chronische Q-koorts, CT: Computertomografie, IFA: Immunofluorescentie assay, IgG: Immunoglobuline G, MRI: Magnetic resonance imaging, PCR: Polymerase chain reaction, PET-CT: Positronemissietomografie-computertomografie, TEE: Transesophageal echocardiogram.

Hierin worden patiënten geclassificeerd als 'bewezen', 'waarschijnlijke' en 'mogelijke' chronische Q-koorts op basis van serologische testen, beeldvormende technieken, klinische gegevens en pathologie. Serologisch onderzoek speelt een belangrijke rol bij deze classificering, omdat chronische Q-koorts wordt gekenmerkt door hoge immunoglobuline G (IgG) antistof titers tegen *C. burnetii* fase I. Bewezen chronische Q-koortspatiënten zijn patiënten met een positieve PCR voor *C. burnetii* in afwezigheid van acute Q-koorts of een IgG fase I titer  $\geq 1:1.024$ , waarbij een endocarditis volgens de Duke criteria of vaatinfectie is aangetroffen. Waarschijnlijke chronische Q-koorts zijn patiënten met een IgG fase I titer  $\geq 1:1.024$  en de aanwezigheid van een risicofactor, zoals een hartklepafwijking, vaatprothese of aneurysma. Er is sprake van mogelijke chronische Q-koorts wanneer er geen risicofactor aanwezig is maar wel een IgG fase I titer  $\geq 1:1.024$  (14). Studies op basis van gegevens uit de chronische Q-koortsdatabase tonen aan dat een chronische Q-koortsinfectie kan leiden tot levensbedreigende complicaties (13, 16, 17). De helft van de patiënten met een bewezen of waarschijnlijke Q-koortsinfectie heeft een hartklep- of vaatoperatie nodig. Daarnaast overlijdt 25% van de bewezen chronische Q-koortspatiënten en 4% van de waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten binnen een gemiddelde

follow-up tijd van 4,3 jaar aan een chronische Q-koorts gerelateerde complicatie (18).

Vanwege het hoge aantal asymptomatische acute infecties en de complexe diagnostiek van chronische Q-koorts, is het daadwerkelijke aantal chronische Q-koortspatiënten in Nederland waarschijnlijk hoger dan nu bekend is. In lokale screeningsstudies werd bij hoog-risicopatiënten in een gebied met een hoge incidentie van acute Q-koorts bij 5-31% van de *C. burnetii* seropositieve patiënten een chronische Q-koortsinfectie gevonden (19-22). Omdat chronische Q-koorts een ernstige infectie is en vroege opsporing mogelijk verder leed kan voorkomen (16, 23), is er door onder andere de patiëntenvereniging Q-uestion, de stichting Q-support, sommige artsen die Q-koortspatiënten behandelen en gemeentelijke en provinciale bestuurders gepleit voor een screeningsprogramma naar chronische Q-koorts. Echter, voor het starten van een screeningsprogramma naar chronische Q-koorts dient onderzoek te worden gedaan naar de doelmatigheid van een dergelijke interventie. Zo dienen de kosten van screenen en behandelen in een acceptabele verhouding te staan tot de kosten van de gezondheidszorg als geheel (24). In deze notitie wordt de kosteneffectiviteit van een eenmalig screeningsprogramma naar chronische Q-koorts in Nederland bestudeerd. Hierbij is gekeken naar verschillende doelgroepen voor screening op basis van risicofactoren voor het ontwikkelen van chronische Q-koorts en op basis van regio vanwege geografische verschillen in infectiedruk.





## 3 Methode

### 3.1 Overzicht

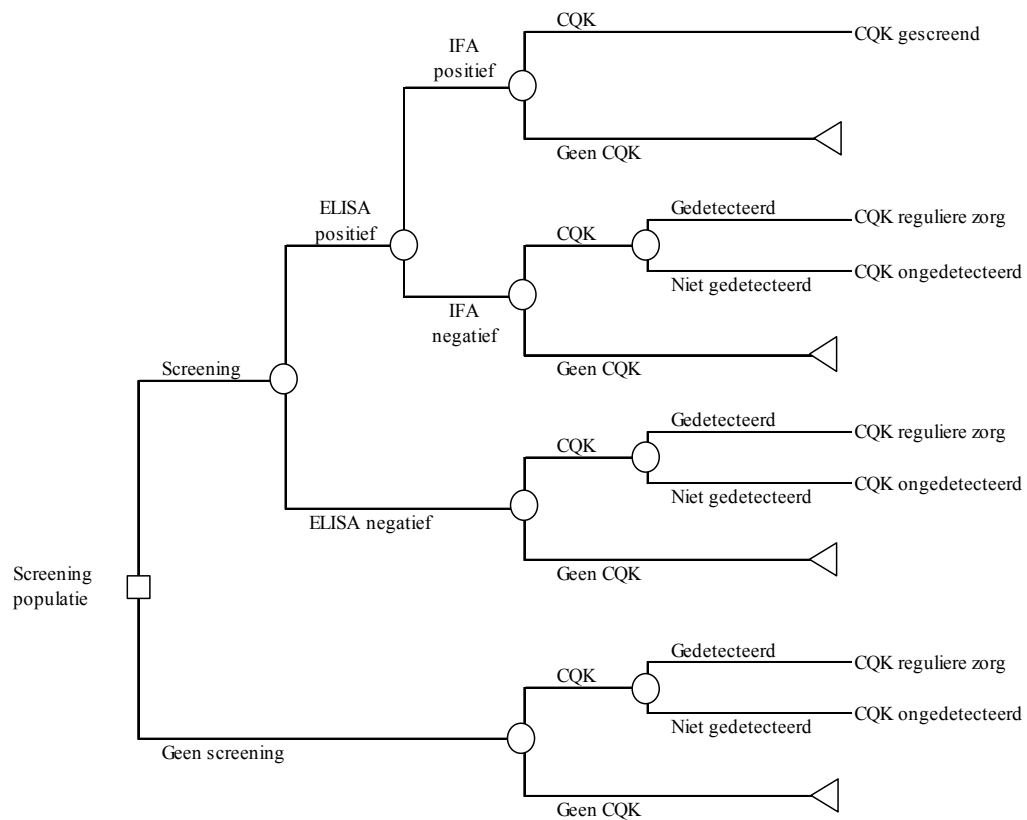
In deze analyse hebben we de kosteneffectiviteit berekend van een eenmalig screeningsprogramma naar chronische Q-koorts in vergelijking met de standaardzorg zonder screeningsprogramma. Hierbij worden met behulp van een gezondheidseconomisch beslismodel de kosten en gezondheidseffecten van screening naar chronische Q-koorts geschat. Er wordt gekeken naar verschillende screeningsdoelgroepen, variërend van screening van patiënten met een risicofactor voor chronische Q-koorts in gebieden waar veel Q-koorts voorkwam tijdens de epidemie tot screening van de volwassenen zonder risicofactor in gebieden met weinig Q-koorts. De geanalyseerde doelgroepen worden nader beschreven in paragraaf 3.3. Omdat complicaties van chronische Q-koorts blijvend kunnen zijn, wordt een levenslange tijdshorizon aangehouden. De analyse wordt uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief (25). Dit perspectief omvat naast zorgkosten ook kosten voor de patiënt en productiviteitsverlies voor de maatschappij. Gezondheidseffecten hebben wij uitgedrukt in quality-adjusted life years (QALYs). De QALY combineert kwaliteit van leven van een bepaalde gezondheidstoestand met de duur ervan. Hierbij staat perfecte gezondheid gelijk aan een kwaliteit van leven van 1 en dood aan 0. Eén levensjaar in perfecte gezondheid staat dus gelijk aan één QALY. Winst van QALYs kan zowel door een verhoogde levensverwachting als door een verbetering van de kwaliteit van leven worden veroorzaakt. De incrementele kosteneffectiviteit (IKER) kan worden berekend met behulp van de volgende formule:

$$IKER = \frac{\text{Totale kosten}_{\text{interventie}} - \text{Totale kosten}_{\text{huidige standaard}}}{\text{Totale QALYs}_{\text{interventie}} - \text{Totale QALYs}_{\text{huidige standaard}}}$$

en wordt uitgedrukt als kosten (€) per gewonnen QALY. Vanwege de levenslange tijdshorizon vinden kosten en effecten van screening over een langere tijd plaats. Toekomstige kosten en effecten dienen daarom te worden gediscoteerd naar de huidige waarde. Door disconteren worden kosten en effecten uit de toekomst minder zwaar meegeteld. Dit wordt gedaan vanuit het achterliggende principe dat mensen liever nu geld of gezondheid bezitten dan in de toekomst (26). Volgens de Nederlandse richtlijnen voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg dienen toekomstige kosten jaarlijks te worden gediscoteerd met 4% en gezondheidseffecten met 1,5% (25).

### 3.2 Gezondheidseconomisch beslismodel

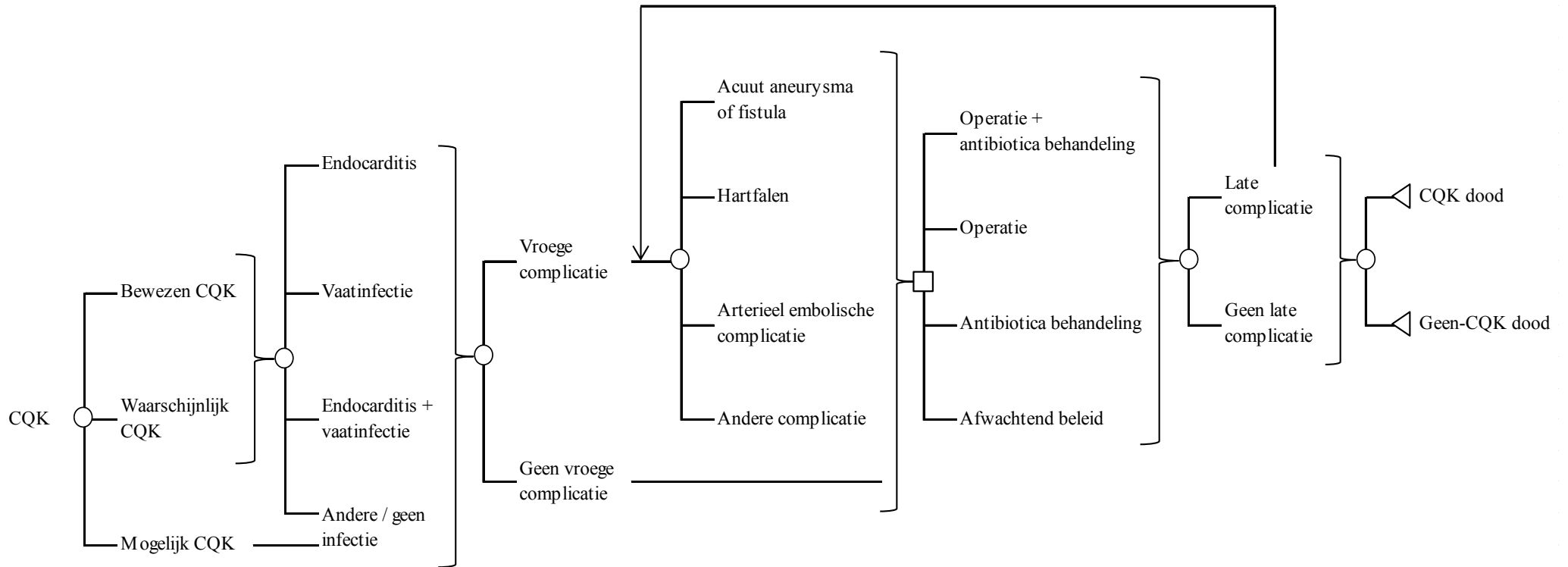
Het gezondheidseconomisch beslismodel bestaat uit twee beslisbomen. In de eerste beslisboom wordt de kans op detectie van chronische Q-koortspatiënten met of zonder een eenmalig screeningsprogramma geschat (zie Figuur 1).



Figuur 1: Beslisboom van detectie van chronische Q-koorts in aanwezigheid en afwezigheid van een screeningsprogramma. Een vierkant representeert een beslissing, een cirkel een kans en een driehoek een beëindiging. CQK: Chronische Q-koorts, ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent assay, IFA: Immunofluorescentie assay.

Bij het screeningsalternatief worden sera van de screeningspopulatie eerst getest met de enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) op IgG tegen fase II van de *C. burnetii*-bacterie. Een positieve ELISA-test voor IgG fase II van *C. burnetii* geeft echter alleen aan of de persoon in het verleden een *C. burnetii* infectie heeft doorgemaakt. Daarom dienen positieve ELISA-sera te worden getest op IgG fase I van *C. burnetii* met de immunofluorescentie assay (IFA). Bij patiënten met een IFA IgG fase I titer  $\geq 1:512$  wordt vervolgens door middel van aanvullende diagnostiek bekeken of de patiënt chronische Q-koorts heeft of niet. Een uitgebreide argumentatie voor keuze van diagnostische testen staat beschreven in paragraaf 3.6.2. De via screening gevonden chronische Q-koortspatiënten beschouwen we als vroegtijdig opgespoorde chronische Q-koortspatiënten ('CQK gescreend'). Echter, personen die negatief testen met ELISA, kunnen fout-negatief zijn. Bij deze patiënten kan chronische Q-koorts alsnog worden gedetecteerd via de reguliere zorg ('CQK reguliere zorg') of waarbij chronische Q-koorts niet wordt gedetecteerd en dus niet wordt behandeld ('CQK ongedetecteerd'). Patiënten met een terechte negatieve ELISA- of IFA-uitslag hebben we voor de verdere analyse buiten beschouwing gelaten. Bij het alternatief zonder screening kunnen chronische Q-koortspatiënten worden gedetecteerd via reguliere zorg of helemaal niet worden gedetecteerd.

De klinische uitkomsten van de chronische Q-koortspatiënten hebben we bepaald met behulp van een tweede beslisboom (zie Figuur 1).



*Figuur 1: Beslisboom voor het bepalen van de klinische uitkomst van een chronische Q-koortspatiënt uit beslisboom deel 1. Een vierkant representeert een beslissing, een cirkel een kans en een driehoek een beëindiging. CQK: Chronische Q-koorts.*

Hierin hebben we de chronische Q-koortspatiënten eerst onderverdeeld volgens de richtlijnen van de Nederlandse chronische Q-koorts consensusgroep (14) naar 'bewezen', 'waarschijnlijke' en 'mogelijke' chronische Q-koorts. Vervolgens zijn de patiënten ingedeeld naar type infectie, waarbij onderscheid is gemaakt tussen endocarditis, vaatinfectie, een gecombineerde endocarditis en vaatinfectie, en een andere of geen aantoonbare lokalisatie van de infectie. Een andere infectie omvat minder vaak voorkomende infecties als osteomyelitis, pericarditis en spondylodiscitis (17). Binnen de reguliere zorg worden patiënten meestal pas ontdekt na het krijgen van een complicatie, terwijl bij screening juist wordt verwacht dat de patiënt wordt gedetecteerd voordat de complicatie tot uiting is gekomen (17, 23). Daarom hebben we onderscheid gemaakt tussen patiënten met een vroege complicatie of geen vroege complicatie. Omdat het diagnosticeren van chronische Q-koorts een uitdagend proces is dat weken kan duren, hebben we een vroege complicatie gedefinieerd als een complicatie die optreedt binnen 12 weken na diagnose. Dit omvat dus ook patiënten bij wie chronische Q-koorts is ontdekt na het optreden van de complicatie. We hebben onderscheid gemaakt tussen de volgende complicaties: acuut aneurysma of fistelvorming, hartfalen, arterieel embolische complicatie of een andere complicatie. Andere complicaties omvatten hierbij de complicaties niet-cardiaal abces, spondylodiscitis en osteomyelitis. Vervolgens kan behandeling zijn gestart door middel van een operatie met of zonder antibiotica, antibiotica alleen of afwachtend beleid. Bij een afwachtend beleid wordt alleen het verloop van de chronische Q-koorts gevolgd. Daarna kan de patiënt een late complicatie krijgen ( $\geq 12$  weken na diagnose) en wordt bij overlijden bepaald of de patiënt door chronische Q-koorts overleden is of niet. De kansen op een klinische uitkomst en beslissingen rondom behandelingen hangen af van het wel of niet detecteren van patiënten en de wijze van detecteren (vroegtijdig opgespoord of niet).

### **3.3 Doelgroepen**

Voor het screeningsprogramma naar chronische Q-koorts hebben we verschillende doelgroepen samengesteld op basis van een risicofactor voor chronische Q-koorts, leeftijd en woongebied. Er is gekeken naar 12 verschillende doelgroepen, die staan weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Doelgroepen voor screening naar chronische Q-koorts.

Doelgroep	Populatie	Woongebied
1	Cardiovasculaire risicopatiënten	Hoge Q-koorts-incidentie
2	Immuungecompromitteerden	Hoge Q-koorts-incidentie
3	Alle personen 60+ jaar zonder bekende risicofactor*	Hoge Q-koorts-incidentie
4	Alle personen 18-59 jaar zonder bekende risicofactor*	Hoge Q-koorts-incidentie
5	Cardiovasculaire risicopatiënten	Middelhoge Q-koortsincidentie
6	Immuungecompromitteerden	Middelhoge Q-koortsincidentie
7	Alle personen 60+ jaar zonder bekende risicofactor*	Middelhoge Q-koortsincidentie
8	Alle personen 18-59 jaar zonder bekende risicofactor*	Middelhoge Q-koortsincidentie
9	Cardiovasculaire risicopatiënten	Lage Q-koorts-incidentie
10	Immuungecompromitteerden	Lage Q-koorts-incidentie
11	Alle personen 60+ jaar zonder bekende risicofactor*	Lage Q-koorts-incidentie
12	Alle personen 18-59 jaar zonder bekende risicofactor*	Lage Q-koorts-incidentie

\*Patiënten zonder bekende cardiovasculaire risicofactor of gecompromiteerd immuunsysteem.

Ten eerste kan de doelgroep worden gekozen op basis van het hebben van een risicofactor. Ongeveer 90% van de 249 bewezen chronische Q-koortspatiënten uit de chronische Q-koortsdatabase heeft een hartklepafwijking of -prothese, vaatprothese, arterieel aneurysma of een gecompromiteerd immuunsysteem (18). De aanwezigheid van een cardiovasculaire aandoening als risicofactor voor chronische Q-koorts is echter sterker onderbouwd dan die van een gecompromiteerd immuunsysteem (10, 17). Daarom hebben we een scenario berekend met screening van patiënten die bekend zijn met een cardiovasculaire risicofactor en een scenario met immuungecompromitteerde patiënten. Echter, niet bij iedereen met een hartklepaandoening of aorta-aneurysma is deze aandoening ook bekend; er is sprake van onderdiagnose. Deze patiënten worden dus niet geïncludeerd wanneer alleen patiënten bekend met een risicofactor worden uitgenodigd. Om ook patiënten met een onbekende risicofactor te includeren, dient echter de gehele bevolking te worden uitgenodigd. Hartklepafwijkingen en aorta-aneurysma's komen vooral na de leeftijd van 60 jaar voor (27, 28). Daarom worden er twee aanvullende scenario's bestudeerd, waarbij wordt gekeken naar personen zonder bekende risicofactor van 60 jaar en ouder, of alle volwassenen zonder bekende risicofactor van 18-59 jaar.

Naast het vormen van doelgroepen op basis van risicofactor en leeftijd, kunnen doelgroepen ook worden gevormd op basis van woonlocatie, waarbij wordt gekeken naar de mate van Q-koortsincidentie gedurende

de uitbraak. De Q-koortsepidemie in 2007-2010 vond namelijk vooral plaats in de provincies Noord-Brabant, Gelderland en Limburg, terwijl in grote delen van Zeeland, Noord-Holland, Friesland en Groningen geen meldingen van uitbraken op boerderijen of acute Q-koorts bij mensen zijn geweest (2). Hierbij wordt aangenomen dat de incidentie van acute Q-koorts een voorspeller is op het risico van het doormaken van een Q-koortsinfectie en daarmee de kans op een chronische Q-koortsinfectie. De vier hierboven genoemde risicogroepen hebben we daarom geografisch onderverdeeld naar woonachtig in hoog-incidentiegebied, middel-incidentiegebied en laag-incidentiegebied.

### **3.4 Grootte van de doelgroepen**

#### *3.4.1 Prevalentie risicofactoren voor chronische Q-koorts*

Om de grootte van de doelgroep te berekenen hebben we prevalentiecijfers van de aandoeningen die bekend staan als risicofactor voor chronische Q-koorts uit de literatuur gebruikt. Tabel 3 geeft de prevalenties weer waarvan in deze analyse is uitgegaan.

Tabel 3: Prevalenties van risicofactoren voor chronische Q-koorts per 10.000 personen.

<b>Leeftijdsgroep (jaren)</b>	<b>18-19</b>	<b>20-29</b>	<b>30-39</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>	<b>80-89</b>	<b>90+</b>
<b>Bekende cardiovasculaire risicofactor <sup>a</sup> (28)</b>	74	66	60	132	171	476	948	1.666	1.845
Hartklepafwijking/prothese (28)	14	19	28	87	122	373	793	1.375	1.760
Aorta-aneurysma/prothese (28)	5	4	0	11	34	85	222	339	172
Aangeboren hartafwijking (28)	70	51	34	39	25	31	7	35	0
Endocarditis in voorgeschiedenis (28)	0	2	6	6	13	27	21	28	0
<b>Onbekende cardiovasculaire risicofactor</b>									
Hartklepafwijking <sup>b</sup> (29)	0	0	0	0	0	57	251	941	1.220
Aorta-aneurysma <sup>c</sup> (27)	0	0	0	0	10	101	120	194	255
<b>Immuungecompromitteerd</b>									
Onderliggende ziekte (30)	90	90	90	90	90	158	230	230	230
<b>Medicatie-gebruik</b>									
Reumatoïde artritis (31)	21	39	68	115	177	273	353	465	507
Inflammatoire darmziekte (32)	14	39	32	35	46	81	119	95	95

a) Bevat hartklepafwijking/prothese, aorta-aneurysma/prothese, aangeboren hartafwijking en historisch endocarditis. b) Alleen klinisch relevante hartklepafwijkingen. Onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten van 65 jaar en ouder. c) Abdominaal aorta-aneurysma. Onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten van 55 jaar en ouder.



Prevalenties van bekende cardiovasculaire risicofactoren hebben we verkregen uit een studie die gebruik heeft gemaakt van de IPCI-database van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam (28). Op basis van International Classification of Primary Care (ICPC)-codes, zoals die door Nederlandse huisartsen worden gebruikt, werd in deze studie per 5-jaars leeftijdsgroep de prevalentie geschat van hartklepafwijking of -prothese, aorta-aneurysma of vaatprothese, aangeboren hartafwijking of een voorgeschiedenis van endocarditis. Daarnaast werd ook de prevalentie van minimaal één van bovengenoemde cardiovasculaire risicofactoren weergegeven, omdat de mogelijkheid bestaat dat een patiënt twee of meer aandoeningen heeft. Het aantal personen met een onbekende hartklepafwijking of aorta-aneurysma hebben we geschat met behulp van studies die de prevalentie van deze aandoeningen in de algemene bevolking hebben geschat (27, 29). Leeftijdsspecifieke prevalenties van hartklepafwijkingen in de algemene bevolking zijn afkomstig van een studie uit het Verenigd Koninkrijk (29). In dat onderzoek werden personen van 65 jaar en ouder gescreend op een hartklepafwijking, welke vervolgens werd geclassificeerd als klinisch relevant of niet klinisch relevant. Voor onze analyse hebben we gebruikgemaakt van de prevalenties van klinisch relevant hartkleplijden, omdat het belang van milde hartklepafwijkingen als risicofactor onduidelijk is (33). De prevalentie van aorta-aneurysma's binnen de algemene populatie hebben we gebaseerd op een studie uitgevoerd in Rotterdam (27). In deze studie werd bij patiënten van 55 jaar en ouder gekeken naar de aanwezigheid van abdominale aorta-aneurysma's. De prevalenties van mensen onbekend met een hartklepafwijking of aorta-aneurysma hebben we vervolgens berekend door hiervan respectievelijk de prevalenties van mensen bekend met een hartklepafwijking en aneurysma/vaatprothese af te trekken.

De groep van patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem is een brede groep van patiënten. Het immuunsysteem kan verzwakt zijn door een onderliggende aandoening of doordat patiënten immunosuppressieve medicatie gebruiken. In deze studie hebben we de prevalentie van immuungecompromitteerden vanwege een onderliggende aandoening geschat met behulp van een studie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (30). In deze studie werd gevonden dat 0,9% van de 16-64 jarigen en 2,3% van de mensen van 65 jaar en ouder immuungecompromitteerd waren vanwege een HIV-infectie, asplenia, dysfunctie van de milt, maligniteit (bijvoorbeeld leukemieën) of een beenmergtransplantatie. Om de prevalentie van gebruikers van immunosuppressieve medicatie te schatten hebben we de prevalenties van reumatoïde artritis (31) en inflammatoire darmziekten (32) gebruikt. Hierbij hebben we aangenomen dat al deze patiënten tijdelijk of langdurig immunosuppressieve medicatie hebben gekregen.

De uiteindelijke grootte van de screeningspopulaties hebben we berekend door de prevalenties weergegeven in Tabel 3 op populatiecijfers van Nederland per 1 januari 2017 (34) toe te passen. Er is op de volgende manieren gecorrigeerd voor het feit dat mensen meerdere aandoeningen kunnen hebben. Voor de gediagnosticeerde cardiovasculaire risicofactoren zijn de prevalenties van één of meer cardiovasculaire risicofactoren al weergegeven door de studie Vermeer-de Bondt *et al.* (28). Deze totale prevalenties hebben we toegepast op de populatiecijfers, waarna de

patiënten op basis van de afzonderlijke prevalenties worden onderverdeeld over de groepen hartklepafwijking of -prothese, aorta-aneurysma of vaatprothese, aangeboren hartafwijking en voorgeschiedenis van endocarditis. Het aantal immuungecompromitteerde patiënten met ook een cardiovasculaire aandoening hebben we berekend met behulp van bovenstaande literatuur en vervolgens van de totale groep van immuungecompromitteerde patiënten afgetrokken. Mensen met zowel een bekende cardiovasculaire aandoening als een gecompromiteerd immuunsysteem hebben we dus als cardiovasculaire patiënt gerekend, omdat het bewijs van een cardiovasculaire aandoening als risicofactor beter is gedocumenteerd (10). Het aantal patiënten met een onbekende hartklepafwijking of aorta-aneurysma hebben we vervolgens op identieke wijze gecorrigeerd voor overlap met de immuungecompromitteerde patiënten.

### 3.4.2 Indeling naar regio

Indeling naar hoog-, middel- en laag-incidentiegebied kan op verschillende geografische niveaus worden gemaakt. We hebben in dit onderzoek gekeken naar een indeling op 4-cijferige postcode (PC4), 3-cijferige postcode (PC3) en op gemeenteniveau. Hierbij verdeelt PC4 Nederland in relatief de kleinste oppervlaktes, en gemeenteniveau in de grootste oppervlaktes. In de hoofdanalyse hebben we gebruikgemaakt van een indeling naar PC3-niveau. De criteria die we hebben gebruikt bij de indeling naar hoog-, middel- en laag-incidentiegebied staan weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Classificatie op basis van de incidentie van acute Q-koortsmeldingen, absolute aantal acute Q-koortsmeldingen en de aanwezigheid van boerderijen met een Q-koortsuitbraak in de periode 2007-2010.

Classificering	Criteria
Lage incidentie	• 0-9 acute Q-koortsmeldingen per 100.000 inwoners
Middelhoge incidentie	• 10-49 acute Q-koortsmeldingen per 100.000 inwoners EN >2 acute Q-koortsmeldingen OF • Aanwezigheid van een boerderij met Q-koorts-positief melktankmonster binnen een straal van 5 kilometer
Hoge incidentie	• $\geq 50$ meldingen per 100.000 inwoners EN > 2 meldingen OF • Aanwezigheid van een boerderij met Q-koortsabortusgolven binnen een straal van 5 kilometer

De indeling naar hoog-, middel- en laag-incidentiegebied hebben we gedaan op basis van de incidentie van acute Q-koortsmeldingen, het absolute aantal acute Q-koortsmeldingen en de afstand tot een Q-koorts positieve boerderij. Acute Q-koorts bij mensen is een meldingsplichtige ziekte; alle meldingen zijn anoniem opgeslagen in een nationale database en deze bevat onder andere informatie als datum van start van symptomen en woonlocatie (1). Op basis van de data van 2007 tot en met 2010 hebben we de acute Q-koortsincidentie per gebied berekend. Omdat één melding in een oppervlaktegebied met weinig inwoners kan leiden tot een hoge incidentie, is er voor gekozen om ook het absolute aantal meldingen mee te wegen in de indeling (minimaal twee meldingen). Daarnaast verloopt acute Q-koorts meestal asymptomatisch of wordt bij klachten niet altijd verder laboratoriumonderzoek gedaan

naar Q-koorts. Dit betekent dat er sprake is van onderrapportage van acute Q-koorts. Om rekening te houden met deze onderrapportage hebben we daarom ook de aanwezigheid van een geitenbedrijf met Q-koorts gerelateerde abortusstormen of positieve melk uit de bulkmelktank toegevoegd als criterium. Hierbij hebben we een zone van 5 kilometer rondom een besmet bedrijf aangehouden, omdat in de literatuur is aangetoond dat binnen deze zone het risico op Q-koortsbesmetting aanzienlijk hoger is dan buiten de 5 kilometerzone (35, 36). Omdat *C. burnetii*-bacteriën voornamelijk via zwangerschapsproducten van besmette dieren worden verspreid (4), hebben we regio's binnen 5 kilometer van een geitenboerderij met abortusstormen ingedeeld als hoog-incidentiegebied en regio's binnen 5 kilometer van een bedrijf met alleen een positief melktankmonster als middel-incidentiegebied.

### 3.5 Prevalentie chronische Q-koorts

Om de impact van screening te kunnen berekenen dient de prevalentie van chronische Q-koorts te worden geschat. Dit wordt gedaan in drie stappen:

1. Het schatten van het aantal patiënten per incidentiegebied dat direct na de epidemie een *C. burnetii*-infectie heeft doorgemaakt.
2. Het schatten van het aantal patiënten dat na een *C. burnetii* infectie chronische Q-koorts ontwikkelt.
3. Het schatten van het aantal chronische Q-koortspatiënten dat in de huidige tijd (jaar 2017) nog niet gedetecteerd en in leven is.

Elk van deze drie stappen wordt in onderstaande paragrafen beschreven.

#### 3.5.1 Seroprevalentie *C. burnetii*-infectie

De meeste acute infecties met de bacterie *C. burnetii* verlopen asymptomatisch. Als er wel klinische verschijnselen zijn, zoals koorts of pneumonie, dan spreken we van acute Q-koorts. Het totaal aantal mensen per incidentiegebied dat een infectie met *C. burnetii* heeft doorgemaakt (symptomatisch en asymptomatisch) wordt berekend op basis van bevolkingsonderzoeken naar antistoffen tegen *C. burnetii*. Hiervoor hebben we verschillende seroprevalenties voor hoog-, middel- en laag-incidentiegebieden gebruikt. We hebben aangenomen dat het risico op acute Q-koorts niet verschilt per risicogroep en per leeftijdsgroep. In appendix Tabel A1 staat een overzicht van Nederlandse studies naar de seroprevalentie van antistoffen tegen *C. burnetii*. De meeste studies zijn uitgevoerd in hoog-incidentiegebieden in de provincie Noord-Brabant en zijn uitgevoerd ten tijde van de Q-koortsepidemie in 2007-2010 of binnen twee jaar erna. De seroprevalenties die we in deze studie gebruiken voor hoog-, middel- en laag-incidentiegebied staan weergegeven in Tabel 5. Deze studies zijn gekozen omdat ze zijn uitgevoerd in de algemene populatie en een hoge steekproefgrootte hebben.

Tabel 5: Seroprevalentie van antistoffen tegen *Coxiella burnetii* voor de verschillende incidentiegebieden.

Incidentie-gebied	Seroprevalentie	Bron
Hoog	10,7%	VGO 2016 (37), gecorrigeerd voor gebruik ELISA
Middel	3,2%	Brandwagt, 2016 (38)
Laag	1,0%	Brandwagt, 2016 (38)

ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent assay, VGO: Veehouderij en gezondheid omwonenden.

Voor de schatting van de seroprevalentie in hoog-incidentiegebied hebben we gebruikgemaakt van het onderzoek veehouderij en gezondheid omwonenden (VGO) (37). In dit onderzoek werd gekeken naar seroprevalentie van antistoffen tegen *C. burnetii* bij 2.422 volwassenen in de leeftijd 18-70 jaar in delen van de provincies Noord-Brabant en Limburg gedurende de jaren 2014-2015. De gemiddelde seroprevalentie werd geschat op 6,0%, waarbij de seroprevalenties tussen dorpen varieerden van 1,0% tot 10,0%. Voordeel van dit onderzoek is dat het recent is uitgevoerd, waardoor de hele omvang van de epidemie werd meegenomen. Een nadeel echter is dat het onderzoek is uitgevoerd met behulp van de ELISA IgG fase II-test. Van ELISA is bekend dat de sensitiviteit voor het aantonen van een historische Q-koortsinfectie met de jaren daalt (39). Ongepubliceerde data uit een studie van Wielders *et al.* (9) vond dat na vier jaar nog bij 59,1% van de patiënten een doorgemaakte acute Q-koortsinfectie kon worden aangetoond met ELISA IgG fase II. Omdat het VGO-onderzoek vijf jaar na het einde van de epidemie in 2010 is uitgevoerd, is de seroprevalentie van 6,0% waarschijnlijk een onderschatting. Wanneer de dalende sensitiviteit van ELISA wordt beschreven met een logaritmische functie en wordt geëxtrapoleerd naar 5 jaar, zou 55,9% van de acute infecties nog aantoonbaar zijn. Dit betekent dat de werkelijke seroprevalentie wordt geschat op  $6,0\% / 0,559 = 10,7\%$ .

De prevalentie in laag- en middel-incidentiegebied hebben we geschat aan de hand van een studie van Brandwagt *et al.* (38). In dit onderzoek werd in Zuid-Limburg de seroprevalentie in 2008 en 2010 bij volwassenen gemeten met behulp van IFA IgG fase II. De seroprevalentie was 1,0% in 2008 en 3,2% in 2010. Omdat er in Zuid-Limburg nauwelijks Q-koortsmeldingen en geen geitenboerderijen met Q-koorts uitbraken zijn gerapporteerd tot en met 2008 (2), hebben we de seroprevalentie van 1,0% voor laag-incidentiegebied aangenomen. Omdat 2010 aan het einde van de epidemie is en Zuid-Limburg zowel hoog-, middel- als laag-incidentiegebieden omvat (2), hebben we voor middel-incidentiegebied een seroprevalentie van 3,2% gebruikt.

### 3.5.2 *Proportie chronische Q-koorts na C. burnetii-infectie*

Een deel van de patiënten zal na een *C. burnetii*-infectie chronische Q-koorts ontwikkelen. Deze proportie hangt sterk af van de aanwezigheid van een risicofactor, zoals een cardiovasculaire aandoening of een gecompromitteerd immuunsysteem. In Tabel A2 staat een samenvatting van de Nederlandse studies die hebben gekeken naar het aantal patiënten dat chronische Q-koorts ontwikkelt na een *C. burnetii*-infectie. Door onderzoeken te selecteren die direct na de

epidemie met screening hebben gekeken naar de kans op chronische Q-koorts, is de kans op vertekening van de resultaten, bijvoorbeeld doordat patiënten al via reguliere zorg zijn gediagnosticeerd, kleiner.

In Tabel 6 staat per risicogroep weergegeven welk deel van de patiënten binnen onze analyse na een *C. burnetii*-infectie chronische Q-koorts ontwikkelt.

Tabel 6: Risico op chronische Q-koorts na doormaken van een *C. burnetii* infectie.

Risicogroep	Proportie CQK na <i>C. burnetii</i> -infectie		Bron
	Bewezen/waarschijnlijke CQK	Mogelijke CQK	
Hartkleprothese/ afwijking	8,7%	NT*	Kampschreur 2012, Wegdam-Blans 2013 (19, 20)
Vaatprothese/ aneurysma	29,3%	NT*	Kampschreur 2012, Hagenaars 2014 (20, 21)
Immuun- gecompromitteerd	6,9%	NT*	Schoffelen 2014 (40)
Geen van boven- staande risico- factoren	0,0%	0,2%	Morroy 2015 (41)

CQK: Chronische Q-koorts, NT: Niet toepasbaar. \*Volgens de Nederlandse richtlijnen voor chronische Q-koorts (CQK) zijn personen met een cardiovasculaire risicofactor of gecompromitteerd immuunsysteem met een IgG fase I titer  $\geq 1:1.024$  per definitie waarschijnlijke of bewezen chronische Q-koortspatiënten.

Door uitkomsten van verschillende studies te combineren, hebben we het risico op chronische Q-koorts voor patiënten met een hartkleprothese of -afwijking op 8,7% geschat (19, 20) en voor patiënten met een aneurysma of vaatprothese op 29,3% (20, 21). Deze proporties omvatten zowel bewezen als waarschijnlijke Q-koortspatiënten en worden bij zowel patiënten met een gediagnosticeerde als een niet-gediagnosticeerde aandoening toegepast. Bij patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem hebben we de proportie gebaseerd op een onderzoek uitgevoerd bij patiënten met reumatoïde artritis (40). Wanneer we in deze studie bekende cardiovasculaire risicofactoren voor chronische Q-koorts uitsloten, werd bij 6,9% (7/102) chronische Q-koorts aangetroffen. De bewezen en waarschijnlijke Q-koortspatiënten hebben we vervolgens onderverdeeld naar bewezen en waarschijnlijk chronische Q-koorts op basis van gegevens uit de chronische Q-koortsdatabase. Hieruit bleek dat van de patiënten die door middel van screening waren ontdekt 68,9% bewezen chronische Q-koorts had en 31,1% waarschijnlijk chronische Q-koorts. Voor mensen zonder risicofactor hebben we gebruikgemaakt van een screeningsstudie die onder alle volwassenen in het Noord-Brabantse dorp Herpen is uitgevoerd (41). In dit onderzoek werd bij 1 van de 491 deelnemers zonder risicofactor maar met een doorgemaakte *C. burnetii*-infectie een IgG fase I titer  $\geq 1:1.024$  gevonden, wat na verder onderzoek een mogelijke chronische Q-koortspatiënt bleek te zijn. Daarom is aangenomen dat patiënten zonder risicofactor 0% kans hebben op bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts na een *C. burnetii*-infectie, maar 0,2% (1/491) op mogelijke chronische Q-koorts.

### 3.5.3

#### *Prevalentie van chronische Q-koorts in de huidige tijd*

Zoals beschreven in paragraaf 3.5.2, is het aantal patiënten met chronische Q-koorts gebaseerd op onderzoeken die binnen enkele jaren na de epidemie zijn uitgevoerd. Er wordt verwacht dat dit aantal patiënten is afgenomen in de jaren na afloop van de epidemie in 2010. Dit komt doordat mensen zijn overleden aan chronische Q-koorts of een andere aandoening en doordat patiënten gediagnosticeerd zijn via de reguliere zorg. Aan de andere kant wordt er na de epidemie nog steeds een klein aantal mensen met acute Q-koorts gediagnosticeerd, vergelijkbaar met het aantal van voor de grote Q-koortsepidemie, welke ook risico lopen op chronische Q-koorts. Om een benadering te maken van de huidige prevalentie van chronische Q-koorts in het jaar 2017, hebben we gekeken naar het meest recente screeningsonderzoek dat is uitgevoerd in Noord-Brabants hoog-incidentiegebied (22). Dit onderzoek werd uitgevoerd gedurende 2016-2017 bij patiënten met een hartklepafwijking en vond bij 4,5% (6/133) van de patiënten met een doorgemaakte *C. burnetii*-infectie chronische Q-koorts. Als dit wordt vergeleken met de proportie van patiënten met hartklepafwijkingen en -protheses die chronische Q-koorts ontwikkelde direct na de uitbraak, namelijk 8,0%, dan is deze proportie met een factor 0,48 ( $[8,7-4,5]/8,7$ ) afgenomen. Hierdoor hebben we de schattingen van het aantal chronische Q-koortspatiënten vermenigvuldigd met 0,52.

## 3.6

### **Detectiegraad binnen screening en reguliere zorg**

#### 3.6.1

##### *Screeningsopkomst*

Bij het uitvoeren van een screeningsprogramma voor chronische Q-koorts wordt niet verwacht dat iedereen die wordt uitgenodigd daadwerkelijk zal deelnemen aan het screeningsprogramma. In het verleden uitgevoerde screeningsstudies naar chronische Q-koorts vonden een opkomst van 51% onder patiënten met een aorta-aneurysma of hart- of vaatprothese (20), 62% onder patiënten met reumatoïde artritis (40) en 70% onder alle volwassenen (41). Echter, deze studies werden uitgevoerd in een hoog-incidentiegebied in de jaren direct na de uitbraak. De opkomst bij een hedendaags screeningsprogramma is mogelijk lager, omdat de epidemie inmiddels zeven jaar voorbij is. Bij een recent uitgevoerd screeningsprogramma naar dikkedarmkanker werd uitgegaan van een deelname van 60% (42), welke uiteindelijk hoger werd dan verwacht (43). Deelname aan dit onderzoek was echter laagdrempeliger, omdat een monster van de ontlasting per post kon worden opgestuurd terwijl in een chronische Q-koortsscreeningsprogramma bloedafname is vereist. Op basis van opkomstpercentages binnen deze onderzoeken en rekening houdend met het feit dat de Q-koortsuitbraak zeven jaar geleden is, zijn we van een opkomstpercentage van 50% uitgegaan.

#### 3.6.2

##### *Diagnostische testen*

Er zijn meerdere diagnostische testen beschikbaar die gebruikt kunnen worden om chronische Q-koorts te detecteren. Deze testen staan weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7: Diagnostische testen en hun eigenschappen voor de detectie voor chronische Q-koorts.

Test	Mechanisme	Criterium chronische Q-koorts	Sterke punten	Zwakke punten
IFA	IgM, IgG fase I en II in serum	IgG fase I $\geq 1:1.024$	Meest gevoelige test voor chronische Q-koorts	Bewerkelijk, niet automatiseerbaar, subjectieve beoordeling
ELISA	IgM, IgG fase I en II in serum	Geen criterium beschikbaar	Objectieve beoordeling, mogelijkheid tot automatiseren	Niet kwantitatief voor chronische Q-koorts
CFT	Combinatie IgM/IgG in serum	Geen criterium beschikbaar	-	Niet kwantitatief voor chronische Q-koorts, subjectieve beoordeling, lage sensitiviteit
PCR	DNA <i>C. burnetii</i> in volbloed of weefsel	Geen criterium beschikbaar	Toepasbaar op bloed en weefsel, positieve uitslag is bewezen chronische Q-koorts	Lage sensitiviteit welke afhankelijk is van het stadium van de ziekte
IGRA	IFN $\gamma$ -vrijlating na toevoegen antigeen in volbloed	Geen criterium beschikbaar	Objectieve beoordeling, mogelijkheid tot automatiseren	Niet kwantitatief voor chronische Q-koorts

CFT: Complement fixatie test, DNA: Desoxyribonucleid acid, ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent assay, IFA: Immunofluorescentie assay, IgG: Immunoglobuline G, IgM: Immunoglobuline M, IFN $\gamma$ : Interferon gamma, IGRA: Interferon gamma-release assay, PCR: Polymerase chain reaction.

Op dit moment is IFA de enige aangewezen test voor de detectie van chronische Q-koorts. IFA maakt tevens onderdeel uit van de Nederlandse definitie van chronische Q-koorts (14). Echter, voor screening van grote hoeveelheden monsters, zoals bij een screeningsprogramma, is IFA niet geschikt omdat de test niet automatiseerbaar is (44). De ELISA is echter wel een automatiseerbare test, waarbij al in eerdere onderzoeken, namelijk bij bloed- en weefseldonoren en bij het 'onderzoek veehouderij en gezondheid omwonenden (VGO)' (37, 45), ervaring is opgedaan met de verwerking van grote aantallen serummonsters voor het testen op *C. burnetii*-infectie. De huidige diagnostiek van chronische Q-koorts berust op het aantonen van hoge IgG fase I titers. Echter, de sensitiviteit van ELISA voor hoge IgG fase I bij chronische Q-koortspatiënten is slechts 90% een jaar na een *C. burnetii*-infectie (46), en gegevens over langere tijd ontbreken. Er zijn echter wel gegevens bekend voor ELISA IgG fase II tot vier jaar na acute infectie (ongepubliceerde data uit (9)).

Hieruit bleek dat alle patiënten met hoge IgG fase I titers ( $\geq 1:512$ ) ook positief testen met ELISA op IgG fase II. Een positieve ELISA tegen fase II van *C. burnetii* geeft aan dat de betrokkene in het verleden een acute infectie heeft doorgemaakt. Het zegt echter niets over de aanwezigheid van chronische Q-koorts (44). Daarom is gekozen om te screenen met ELISA op IgG fase II, waarna positieve monsters worden getest met IFA op IgG fase I om een chronische Q-koorts infectie vast te stellen. Andere diagnostische testen genoemd in Tabel 7 zijn volgens de huidige inzichten minder geschikt voor een screeningsprogramma. De complement-fixatietest (CFT) heeft geen voordelen ten opzichte van de ELISA-test en heeft een lagere sensitiviteit (46). De gevoeligheid van PCR hangt af van het stadium van de ziekte, waardoor de sensitiviteit laag is. De test speelt echter wel een rol in de verdere diagnostiek bij een hoge IgG fase I positieve IFA-uitslag, omdat bij een positieve PCR-test er per definitie sprake is van bewezen chronische Q-koorts. Ten slotte is er de interferon- $\gamma$ -release assay (IGRA), die de interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) vrijlating meet in bloed na toevoegen van *C. burnetii*-antigeen (47). Echter, omdat IGRA in vergelijking met ELISA IgG fase II een hogere sensitiviteit heeft en een lagere specificiteit voor het aantonen van een doorgemaakte *C. burnetii* infectie (48), is de verwachting dat het aantal monsters dat vervolgens getest dient te worden met IFA IgG fase I zal toenemen, terwijl het gedetecteerde aantal chronische Q-koorts patiënten hetzelfde zal blijven.

### 3.6.3 *Sensitiviteit en specificiteit*

In Tabel 8 staan de sensitiviteit en specificiteit van ELISA voor IgG fase II en IFA voor IgG fase I weergegeven die in onze analyse worden gebruikt. Testen met ELISA IgG fase II kan een positieve uitslag geven voor zowel chronische Q-koorts als voor een doorgemaakte *C. burnetii*-infectie. Voor de sensitiviteit en specificiteit van ELISA IgG fase II voor patiënten met een doorgemaakte *C. burnetii*-infectie hebben we gebruikgemaakt van een Duitse studie. Deze studie werd uitgevoerd bij 84 personen die zes jaar geleden een acute Q-koortsinfectie hadden doorgemaakt (49). Daarnaast werd de test ook gedaan bij 102 controlepersonen die geen acute Q-koorts hadden doorgemaakt. Indien ook uitslagen die in het grensgebied van de test vallen als positief worden gerekend, werd de sensitiviteit voor een doorgemaakte *C. burnetii*-infectie op 63,1% geschat, terwijl de specificiteit 98% was. Zoals beschreven in paragraaf 3.6.2, hebben patiënten met een IgG fase I titer  $\geq 1:512$  ook een positieve ELISA IgG fase II-test (ongepubliceerde data uit (9)), waardoor we een sensitiviteit van ELISA voor chronische Q-koortspatiënten van 100% hebben aangenomen.

Bij IFA hebben we als afkapgrens voor verder specialistisch onderzoek een IgG fase I titer van 1:512 aangehouden. Echter, volgens de Nederlandse definitie van chronische Q-koorts, hebben patiënten pas waarschijnlijke of mogelijke chronische Q-koorts bij een IgG fase I titer  $\geq 1:1.024$  (14). Omdat de screeningsstudies die we hebben gebruikt om de prevalentie van chronische Q-koorts te schatten ook de Nederlandse definitie voor chronische Q-koorts hebben gehanteerd, is de sensitiviteit van IFA bij IgG fase I titer 1:512 gesteld op 100%. De specificiteit van IFA voor bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts bij patiënten met een doorgemaakte *C. burnetii*-infectie is geschat met behulp screeningsstudies bij patiënten met een hartklepoperatie of



hartklepafwijking. Bij een studie van Kampschreur *et al.* (50) en de Lange *et al.* (22) werden bij respectievelijk 3/107 patiënten en 5/127 patiënten met alleen een doorgemaakte *C. burnetii*-infectie een IgG fase I titer van 1:512 gevonden. Op basis van deze uitkomsten hebben we de specificiteit van IFA voor bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts op 96,6% (226/234) geschat. De specificiteit van IFA voor mogelijke chronische Q-koorts bij personen zonder risicofactor hebben we geschat met behulp van een screeningsstudie naar chronische Q-koorts onder de algemene populatie (41). Hierbij werd bij 2/512 patiënten een IgG fase I titer van 1:512 gevonden, wat een specificiteit van 99,6% (510/512) oplevert.

Tabel 8: Sensitiviteit en specificiteit van ELISA IgG fase II en IFA IgG fase I testen.

Diagnostische test	Sensitiviteit	Specificiteit	Bron
<i>ELISA IgG fase II</i>			
Doorgemaakte <i>C. burnetii</i> -infectie	0,631	0,98	Frosinski, 2016 (49)
CQK	1	-	Ongepubliceerde data uit Wielders, 2015 (9)
<i>IFA IgG fase I titer 1:512</i>			
Waarschijnlijke/bewezen CQK	1	0,966	Berekend op basis van (19, 22)
Mogelijke CQK	1	0,996	Berekend op basis van (41)

CQK: Chronische Q-koorts, ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent assay, IFA: Immunofluorescentie assay, IgG: Immunoglobuline G.

### 3.6.4

#### *Detectiegraad chronische Q-koorts zonder screeningsprogramma*

Zonder screeningsprogramma hangt de ontdekking en dus behandeling van chronische Q-koorts af van de detectiegraad binnen de reguliere zorg. Er zijn aanwijzingen dat deze detectiegraad niet 100% is. Bijvoorbeeld, een studie van Kampschreur *et al.* (19) suggereerde dat van 60 overleden patiënten met een hartklepoperatie, bij 9 patiënten (15%) niet kon worden uitgesloten dat chronische Q-koorts een rol bij het overlijden had gespeeld. Daarnaast wordt een chronische Q-koorts infectie niet altijd gekarakteriseerd door een hoge IgG fase I (10). In deze analyse nemen we aan dat 80% van de bewezen chronische Q-koortsinfecties via reguliere zorg alsnog wordt ontdekt. Bij waarschijnlijke en mogelijke chronische Q-koortspatiënten zal de detectiegrens lager zijn, doordat bij deze patiënten veelal geen klinische symptomen aanwezig zijn. Daarom hebben we voor waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten een detectiegraad van 50% aangenomen en voor mogelijke chronische Q-koortspatiënten 10%.

### 3.7

#### **Klinische uitkomsten van chronische Q-koorts**

De klinische uitkomsten van de chronische Q-koortspatiënten worden bepaald met de klinische beslisboom. Patiënten kunnen zijn gedetecteerd via screening, reguliere zorg of helemaal niet zijn gedetecteerd. In Tabel 9 staat voor elke groep patiënten de onderverdelingen volgens de verschillende stappen van de beslisboom weergegeven. Deze kansen zijn voornamelijk gebaseerd op de chronische Q-koortsdatabase. Deze database bevat op dit moment gegevens van in totaal 439 patiënten, waarvan 249 bewezen, 74 waarschijnlijke en 116 mogelijke chronische

Q-koortspatiënten. Hieruit blijkt dat patiënten met bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts meestal een vaatinfectie hebben, al dan niet gecombineerd met een endocarditis. Bij 6% van de bewezen en 36% van de waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten werd een ander type infectie gevonden of was geen focus van de infectie bekend. Alle mogelijke chronische Q-koortspatiënten hebben per definitie geen lokalisatie van de infectie.

Tabel 9: Onderverdelingen van chronische Q-koortspatiënten aan de hand van de klinische beslisboom.

Parameter	Screening	Reguliere zorg	Niet gedetecteerd	Opmerkingen
<i>Type infectie</i>				
Bewezen CQK				
Endocarditis	0,273	0,273	0,273	CQK-database (18), op basis van 249 bewezen CQK-patiënten.
Vaatinfectie	0,502	0,502	0,502	
Endocarditis + vaatinfectie	0,161	0,161	0,161	
Andere/geen focus	0,064	0,064	0,064	
Waarschijnlijke CQK				
Endocarditis	0,216	0,216	0,216	CQK-database (18), op basis van 74 waarschijnlijke CQK-patiënten.
Vaatinfectie	0,378	0,378	0,378	
Endocarditis + vaatinfectie	0,041	0,041	0,041	
Andere/geen focus	0,365	0,365	0,365	
Mogelijke CQK				
Andere/geen focus	1	1	1	CQK-database (18), op basis van 116 mogelijke CQK-patiënten.
<i>Vroege complicatie</i>				
Bewezen CQK	0,137	0,548	0,548	CQK-database (18). Vroege complicatie bij 108/197 patiënten gedetecteerd via reguliere zorg en 7/51 patiënten gedetecteerd via screening (RR 2,8 [95%BI: 2,2-3,3]).
Waarschijnlijke CQK	0,095	0,095	0,095	CQK-database (18). Vroege complicatie bij 8/73 van de patiënten, waarbij geen significant verschil tussen patiënten gedetecteerd via screening of via reguliere zorg (RR 2,7 [95%BI: 0,6-4,8]).
Mogelijke CQK	0	0	0	CQK-database (18). Geen complicaties waargenomen.
<i>Soort complicatie</i>				
Bewezen CQK				
Acute aneurysma / fistel	0,542	0,542	0,542	CQK-database (18). Op basis van in totaal 153

<b>Parameter</b>	<b>Screening</b>	<b>Reguliere zorg</b>	<b>Niet gedetecteerd</b>	<b>Opmerkingen</b>
Hartfalen	0,327	0,327	0,327	complicaties. Andere complicaties omvatten spondylodiscitis/osteomyelitis en niet-cardiaal abces.
Arteriële embolische complicatie	0,124	0,124	0,124	
Andere complicatie	0,248	0,248	0,248	
<b>Waarschijnlijke CQK</b>				
Acute aneurysma / fistel	0,364	0,364	0,364	CQK-database (18). Op basis van 11 complicaties. Andere complicaties omvat spondylodiscitis/osteomyelitis.
Hartfalen	0,455	0,455	0,455	
Arteriële embolische complicatie	0,091	0,091	0,091	
Andere complicatie	0,091	0,091	0,091	
<b>Operatie</b>				
Bewezen CQK	0,196	0,543	0,543	CQK-database (18). Operatie bij 107/197 patiënten gedetecteerd via reguliere zorg en bij 10 van de 51 gedetecteerd via screening (RR 2,8 [95%BI: 2,2-3,3]).
Waarschijnlijke CQK	0,081	0,081	0,081	CQK-database (18). Operatie bij 6/74 patiënten, waarbij geen significant verschil tussen gedetecteerd via reguliere zorg en screening (RR 0,5 [95%BI: 0-2,0]).
Mogelijke CQK	0	0	0	CQK-database (18). Geen operaties.
<b>Antibioticabehandeling</b>				
Bewezen CQK	0,912	0,912	0	CQK database (18). Op basis van 249 patiënten.
Waarschijnlijke CQK	0,662	0,662	0	CQK database (18). Op basis van 74 patiënten.
Mogelijke CQK	0	0	0	Aanname, volgens recente inzichten alleen follow-up IgG fase I titer (51).
<b>Late complicatie</b>				
Bewezen CQK	0,153	0,153	0,452	CQK-database (18). Late complicatie bij 38/249 patiënten, waarbij geen significant verschil tussen

Parameter	Screening	Reguliere zorg	Niet gedetecteerd	Opmerkingen
				gedetecteerd via reguliere zorg en screening (RR 0,7 [95%BI: 0,1-1,4]). Bij niet-gedetecteerde patiënten wordt aangenomen dat uiteindelijk alle patiënten een complicatie krijgen, waardoor de kans op een late complicatie 0,452 is (1 – kans op vroege complicatie).
Waarschijnlijke CQK	0,054	0,054	0,095	CQK-database (18). Late complicatie bij 38/249 patiënten, maar geen significant verschil tussen reguliere zorg en screening (RR 1,4 [95%BI: 0-3,6]). Bij niet-gedetecteerde patiënten is aangenomen dat de kans op late complicatie gelijk is aan een vroege complicatie.
Mogelijke CQK	0	0	0	In CQK-database werd 1 late complicatie waargenomen, waardoor is aangenomen dat er geen late complicaties zijn.
<i>CQK-gerelateerde sterfte</i>				
Bewezen CQK	0,157	0,279	0,497	CQK-database (18). CQK-gerelateerde sterfte bij 55/197 (27,9%) patiënten gedetecteerd via reguliere zorg en bij 8/51 (15,7%) patiënten gedetecteerd via screening (RR 1,8 [95%BI: 1,1-2,5]). Voor niet-gedetecteerde patiënten werd aangenomen dat het RR tussen niet-gedetecteerd en reguliere zorg identiek was aan het RR van reguliere zorg ten opzichte van screening.
Waarschijnlijke CQK	0,041	0,041	0,041	CQK-database (18). CQK-gerelateerde sterfte bij 3/74 patiënten, waarbij geen significant verschil tussen gedetecteerd reguliere zorg en screening (RR niet berekenbaar vanwege kleine getallen).
Mogelijke CQK	0	0	0	CQK database (18). Geen CQK-gerelateerde sterfte.

BI: Betrouwbaarheidsinterval, CQK: Chronische Q-koorts, IgG: Immunoglobuline G, RR: Relatief risico.

Om de impact van screening op de klinische uitkomsten te bepalen, hebben we voor zowel de via screening als de via reguliere zorg gevonden patiënten gekeken naar aantallen vroege complicaties, operaties, late complicaties en overlijden. Van de 439 patiënten zijn 358 (82%) gedetecteerd via de reguliere zorg, terwijl 78 patiënten (18%) zijn ontdekt via lokale screeningsprogramma's die in het verleden al zijn uitgevoerd binnen hoog-incidentiegebieden in Noord-Brabant. Een vroege complicatie trad op bij 54,8% van de patiënten gevonden via reguliere zorg en bij 13,7% van de patiënten via screening (relatieve risico [RR] 4,0 [95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 3,3-4,7]). Bij waarschijnlijke chronische Q-koorts bleek het risico op een vroege complicatie bij screening ten opzichte van reguliere zorg niet significant verhoogd (RR 2,7 [95%BI: 0,6-4,8]). Daarom hebben we voor beide groepen een risico op een vroege complicatie van 9,5% (7/74 patiënten) aangehouden. Voor niet-gediagnosticeerde patiënten hebben we een risico op een vroege complicatie aangenomen die gelijk is aan die van de reguliere zorg. Bij de onderverdeling naar type complicatie zijn hartfalen, symptomatisch aneurysma/fistel en andere complicaties (voornamelijk non-cardiaal abces) de meest voorkomende complicaties (13). De kans op een operatie is bij bewezen chronische Q-koortspatiënten 54,3% bij patiënten gevonden via reguliere zorg en 19,6% bij patiënten gevonden via screening (RR 2,8 [95%BI: 2,2-3,3]). Bij waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten was er geen significant verschil (RR 0,5 [95%BI: 0-2,0]), waardoor voor beide groepen een operatiekans van 8,1% werd aangenomen. Bij mogelijke chronische Q-koorts is per definitie geen sprake van Q-koorts gerelateerde vroege complicaties of operaties.

Uit de chronische Q-koortsdatabase bleek dat bij 92% van de bewezen chronische Q-koortspatiënten en bij 66% van de waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten antibioticabehandeling werd gestart. Bij mogelijke chronische Q-koortspatiënten was dit 16%. Echter, gezien de meest recente behandelinzichten wordt bij mogelijke chronische Q-koortspatiënten alleen follow-up van IgG fase I titers toegepast (51), waardoor we een behandelproportie van 0% hebben aangenomen. Uit de database bleek dat 15,3% van de bewezen chronische Q-koortspatiënten en 5,4% van de waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten een late complicatie heeft gekregen, die volgens dezelfde manier worden onderverdeeld als de vroege complicaties. Hierbij werd geen significant verschil gevonden tussen patiënten ontdekt via screening of reguliere zorg voor zowel bewezen (RR 0,7 [95%BI: 0,1-1,4]) als waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten (RR 1,4 [95%BI: 0-3,6]). Omdat niet-gediagnosticeerde patiënten niet worden behandeld, hebben we aangenomen dat deze patiënten dezelfde kans op een late complicatie hebben als bij een vroege complicatie. Bij mogelijke chronische Q-koorts werd in totaal bij slechts één patiënt een arteriële embolische complicatie gevonden 4,8 jaar na diagnose, waardoor we complicaties in deze groep hebben genegeerd. Wat betreft sterfte, overleed bij een mediane follow-up tijd van 4,3 jaar 25,4% van de bewezen chronische Q-koortspatiënten aan chronische Q-koorts, waarvan 27,9% bij patiënten gevonden via reguliere zorg en 15,7% bij patiënten gevonden via screening (RR 1,8 [95%BI: 1,1-2,5]). Bij waarschijnlijke chronische Q-koorts was het sterftepercentage 4,1%, waarbij door lage aantallen geen RR kon worden berekend. Voor niet-gediagnosticeerde patiënten is onbekend welke proportie aan de gevolgen van chronische Q-koorts overlijdt zonder

behandeling. We hebben daarom aangenomen dat het RR tussen screening en reguliere zorg gelijk is aan het RR tussen reguliere zorg en niet-gedetecteerd. Dit resulteerde in een schatting dat onbehandeld 49,7% van de patiënten overlijdt, wat overeen komt met schattingen die eerder zijn gesuggereerd in de literatuur (52). Bij waarschijnlijke chronische Q-koorts werd bij gebrek aan gegevens de mortaliteitskans gelijkgesteld aan behandelde chronische Q-koorts, terwijl bij mogelijke chronische Q-koorts per definitie geen chronische Q-koorts gerelateerde sterfte werd waargenomen.

### 3.8 Utiliteiten & levensverwachting

#### 3.8.1 Utiliteiten

Het aantal QALYs per chronische Q-koortspatiënt hebben we berekend door de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven (utiliteit) van een persoon te vermenigvuldigen met de duur dat de persoon zich in deze toestand bevindt. De utiliteiten die we in dit onderzoek gebruikten hebben we weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10: Utiliteiten van de verschillende klinische uitkomsten.

Populatie	Utiliteit	Bron
Algemene bevolking 50+ jaar	0,857	Versteegh 2016 (53)
CQK ongecompliceerd		
Bewezen / waarschijnlijke CQK	0,855	Franklin 2016 (54)
Mogelijke CQK	1	
Symptomatisch aneurysma / fistel	0,690	Timmers 2013 (55)
Hartfalen	0,610	Calvert 2005 (56)
Arteriële embolische complicatie	0,640	Stouthard 1997 (57), beroerte na milde beperkingen
Dood	0	
	Utiliteits- aanpassing	
Bijwerking gastro- enteritis	-0,007	7% van de patiënten heeft gastro-intestinale bijwerkingen (Million 2010), met een geschatte vermindering van de utiliteit van 0.105 (WHO 2004) (52, 58)

CQK: Chronische Q-koorts.

Omdat chronische Q-koortspatiënten ook andere comorbiditeiten bezitten, hebben we de utiliteiten van de verschillende gezondheidstoestanden gecorrigeerd met behulp van de kwaliteit van leven van de algemene populatie voor 50 jaar en ouder (53). In de literatuur zijn geen gegevens beschikbaar over de impact van chronische Q-koorts op de kwaliteit van leven die kunnen worden gebruikt om de utiliteit te bepalen. Echter, chronische Q-koortspatiënten zijn meestal asymptomatisch of rapporteren griepachtige verschijnselen tot er een complicatie opspeelt. Daarom hebben we aangenomen dat de utiliteit van een ongecompliceerde bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënt gelijk is aan de kwaliteit van leven van een patiënt met

een hartklepprothese (54). Voor de utiliteit van hartfalen hebben we de kwaliteit van leven van een patiënt met New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV hartfalen gebruikt (56). De utiliteit van acuut aneurysma of fistel hebben we gelijkgesteld aan de kwaliteit van leven bij een spoedopname voor een abdominale aorta-aneurysma-operatie (55). De utiliteit van een arterieel embolische complicatie hebben we gebaseerd op de kwaliteit van leven na een beroerte met milde beperkingen (57). Langdurig gebruik van antibiotica leidt bij 7% van de gebruikers tot gastro-intestinale bijwerkingen (52). Voor gastro-intestinale bijwerkingen hebben we een utiliteitaanpassing van -0.105 aangenomen (58), waardoor bij alle patiënten gedurende de behandeling de utiliteit met 0,007 ( $0,07 \times 0,105$ ) wordt verminderd.

### 3.8.2 Levensverwachting

De levensverwachting van de verschillende klinische toestanden staan weergegeven in Tabel 11.

Tabel 11: Levensverwachtingen bij de verschillende chronische Q-koortsclassificaties.

Patiëntengroep	Gemiddelde levensverwachting (jaar)	Bron
<i>CQK-gerelateerde sterfte</i>		
Bewezen CQK	0,6	CQK-database (13)
Waarschijnlijke CQK	2,6	CQK-database (13)
<i>Geen CQK gerelateerde sterfte</i>		
Bewezen CQK	8,4	CBS (34), leeftijdsverwachting gebaseerd op gemiddelde leeftijd van 69 jaar en gecorrigeerd voor aanwezigheid cardiovasculaire risicofactor (59)
Waarschijnlijke CQK	10,4	CBS (34), leeftijdsverwachting gebaseerd op gemiddelde leeftijd van 64 jaar en gecorrigeerd voor aanwezigheid cardiovasculaire risicofactor (59)
Mogelijke CQK	32,1	CBS (34), leeftijdsverwachting gebaseerd op gemiddelde leeftijd van 56 jaar

CBS: Centraal Bureau Statistiek, CQK: Chronische Q-koorts.

Bij Q-koorts gerelateerde sterfte bedraagt de leeftijdsverwachting 0,6 jaar bij bewezen chronische Q-koorts en 2,6 jaar bij waarschijnlijke chronische Q-koorts (18). De leeftijdsverwachting van een chronische Q-koortspatiënt die niet overlijdt aan chronische Q-koorts wordt gebaseerd op de gemiddelde leeftijd van een vergelijkbare persoon uit de algemene populatie. De gemiddelde leeftijd van bewezen chronische Q-koortspatiënten bij diagnose is 69 jaar, van waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten 65 jaar, en van mogelijke chronische Q-koortspatiënten 56 jaar (18). De gemiddelde levensverwachtingen in Nederland op deze leeftijden zijn dan respectievelijk 16,8 jaar, 20,8 jaar



en 30,2 jaar (34). Echter, de patiënt met bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts is niet gelijk aan de gemiddelde persoon van dezelfde leeftijd, omdat de patiënt een cardiovasculaire aandoening heeft of een gecompromitteerd immuunsysteem. Zo blijkt dat de leeftijdsverwachting van een 60-jarige man met een hartklepprothese is geschat op 12 jaar (59), terwijl dit bij de normale populatie 24 jaar is (34). Daarom worden de leeftijdsverwachtingen bij patiënten met bewezen en waarschijnlijke chronische Q-koorts gehalveerd naar respectievelijk 8,4 jaar en 10,4 jaar. Omdat er bij mogelijke chronische Q-koorts geen sprake is van een onderliggende risicofactor, wordt bij de levensverwachting die van de algemene bevolking aangehouden.

### 3.9 Kosten

Voor de analyse hebben we het maatschappelijk perspectief gehanteerd. Dit betekent dat we zowel zorgkosten (bijvoorbeeld screeningstesten, operaties en antibiotica) als kosten van patiënten en ander sectoren (reiskosten, productiviteitsverlies door ziekteverzuim) hebben geïncorporeerd. De specifieke kosten die we in deze analyse hebben meegenomen staan onderverdeeld naar kostencategorie in Tabel 12.

*Tabel 12: Kosten geïncorporeerd in de analyse naar kostencategorie.*

<b>Kostencategorie</b>	<b>Specifieke kosten geïncorporeerd in de analyse</b>
Zorgkosten	Bloedafnames, diagnostische testen, operaties, antibiotica, arts-bezoeken, kosten van complicaties, zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren
Kosten van patiënten en familie	Reiskosten
Kosten in andere sectoren	Kosten van productiviteitsverlies door ziekteverzuim

Sinds het verschijnen van de nieuwe richtlijnen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg in 2016 dienen ook indirecte zorgkosten te worden meegenomen in de analyse. Dit zijn zorgkosten in de extra levensjaren die patiënten winnen doordat vroegtijdig overlijden wordt voorkomen. De kosten die wij hebben gebruikt voor screening en het behandelingstraject zijn weergegeven in Tabel 13. Deze kosten zijn gepresenteerd in euro's (€) en weergegeven in het prijsjaar 2016. Kosten uit eerdere jaren zijn geïndexeerd naar 2016-prijzen met behulp van consumentenprijsindexcijfers (34). Kosten van behandeling en controles hebben wij opgebouwd uit losse kostenposten, waarvan de afzonderlijke prijzen staan weergegeven in appendix Tabel A3.

Tabel 13: Kosten gerelateerd aan chronische Q-koorts (€, 2016). Voor kosten per losse eenheid wordt verwezen naar appendix Tabel A3.

Kostenparameter	Prijs (€)	Referentie/uitleg
<b>Zorgkosten</b>		
Bloedafname	10,71	Kostenhandleiding (25)
ELISA	7,00	Aanname gebaseerd op (44)
IFA screen	9,90	Kostenopgaaf JBZ ziekenhuis (60)
IFA titratie	19,80	Kostenopgaaf JBZ ziekenhuis (60)
Initiële diagnostiek bij positieve screeningstest	1.299	Bloedafname, IFA titratie, PCR bepaling, CRP/bloedbeeld, PET scan, TTE (alle 1x); TEE (0,5x); specialist bezoeken (3x) (51)
Operatie	14.972	Gebaseerd op 76% vaatoperaties, 19% hartklepoperaties en 5% andere soort operaties (18)
<b>Antibiotica (per jaar)</b>		
Eerste jaar	343	Gebaseerd op behandeling met doxycycline (1 dd 200mg) en hydroxychloroquine (3 dd 200mg) (4), apotheekkosten voor geneesmiddeluitgifte (6x, bij aanname per 2 maanden ophalen) en eerste uitgifte (2x), spiegelbepalingen antibiotica (2x) (51)
Volgende jaren	297	Doxycycline en hydroxychloroquine, apotheekkosten voor geneesmiddeluitgifte (zie eerste jaar)
Kosten controlebezoek tijdens behandeling (per jaar)	1.440	PCR, IFA, specialistbezoek, CRP/bloedbeeld (alle 4x per jaar). Bij vaatinfectie 1x PET scan in eerste jaar (51)
<b>Follow-up</b>		
Jaar 1	912	PCR, IFA, specialistbezoek, CRP/bloedbeeld (4x per jaar) (51)
Jaar 2	864	PCR, IFA, specialistbezoek, CRP/bloedbeeld (3x per jaar) (51)
Jaar 3	456	PCR, IFA, specialistbezoek, CRP/bloedbeeld (2x per jaar) (51)
Jaar 4 en daarna	228	PCR, IFA, specialistbezoek, CRP/bloedbeeld (1x per jaar) (51)
<b>Complicaties (per jaar)</b>		
Hartfalen	3.176	Van Giessen 2016 (61)

Kostenparameter	Prijs (€)	Referentie/uitleg
Vaatprothese/aneurysma	2.430	Prinssen 2007 (62)
Embolische complicatie		
Jaar 1	12.352	Van Eeden 2015 (63)
Jaar 2 en daarna	4.997	Van Eeden 2015 (63), kosten van het tweede halfjaar geëxtrapoleerd naar een jaar
<b>Zorgkosten gewonnen levensjaren (totaal)</b>		
Bewezen CQK	60.301	PAID toolkit (64), gebaseerd op verschil in levensverwachting tussen CQK gerelateerde dood en geen CQK gerelateerde dood. Hierbij zijn de kosten van hartfalen en vaatinfecties geëxcludeerd
Waarschijnlijke CQK	47.183	Zie bewezen CQK
<b>Reiskosten</b>		
Screening	0,42	Aanname kosten reisafstand huisarts
Initiële diagnose	11,42	Reisafstand ziekenhuis + parkeren (2x) (25)
Operatie	11,42	Reisafstand ziekenhuis + parkeren (2x) (25)
Antibiotica (per jaar)	2,99	Reisafstand apotheek (2x) (25)
Controle gedurende behandeling of follow-up	5,71	Reisafstand ziekenhuis + parkeren (25)
<b>Productiviteitsverlies</b>		
Screening	4,36-12,57	Halfuur verzuim (Aanname). Kosten afhankelijk van de leeftijd vanwege verschillen netto arbeidsparticipatie en gemiddelde arbeidsduur
Initiële diagnostiek	105-302	1,5 dag verzuim (Aanname)
Complicatie	5.936-17.089	85 dagen verzuim (Frictieperiode (25))

CQK: Chronische Q-koorts, CRP: C-reactive protein, ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent assay, IFA: Immunofluorescentie assay, JBZ: Jeroen Bosch Ziekenhuis, mg: Milligram, PCR: Polymerase chain reaction, PET: Positron Emissie Tomografie, TEE: Transesophageal echocardiogram, TTE: Trans-thoracale echocardiografie.

Voor de prijs van een ELISA-test hebben wij aangenomen dat de analyse in grote hoeveelheden zal worden uitgevoerd, waardoor de test goedkoper is dan bij een losse bepaling. Voor deze analyse hebben wij een prijs van € 7 aangenomen (44). De screeningskosten van IFA bestaan uit kosten van een eerste analyse, waarbij zal worden gekeken of de IgG fase I titer hoger is dan 1:512 (IFA-screen), en een tweede analyse waarbij de exacte titer wordt bepaald (IFA-reeks). Het specialistisch onderzoek dat volgt op een positieve screeningsuitslag bestaat uit meerdere bloedtesten inclusief een nieuwe IFA-reeks en een PCR tegen *C. burnetii*, consulten met medisch specialisten, een PET-CT scan en een echocardiogram. Bij de kosten van een operatie hebben wij aangenomen dat 76% van de operaties bestaat uit vaatoperaties, 19% uit hartklepoperaties en 5% uit een ander soort operatie (18). De kosten van een hartklep- en vaatoperatie zijn afkomstig uit de literatuur (65,

66). Omdat onder een 'ander soort operatie' een variatie aan ingrepen valt, waarbij vaak sprake is van een drainage van een non-cardiaal abces (18), zijn deze kosten gebaseerd op een eerder uitgewerkte kostenberekening van een pulmonale drainage (65).

De antibioticakosten hangen af van de duur van behandeling. De gemiddelde behandelingsduur hebben we overgenomen uit de chronische Q-koortsdatabase; 1,84 jaar, 1,61 jaar en 1,44 jaar bij respectievelijk bewezen, waarschijnlijke en mogelijke chronische Q-koorts (18). De kosten per jaar van antibiotica hebben we geschat op basis van de standaardbehandeling met doxycycline en hydroxychloroquine (4), waarbij we apotheekkosten en twee bloedspiegelbepalingen van de antibiotica per patiënt hebben opgeteld. Gedurende de antibioticabehandeling zal er elke drie maanden een medische controle bij de specialist plaatsvinden, waarbij een IgG fase I titerbepaling en PCR analyse naar *C. burnetii* zal worden uitgevoerd. De periode van deze medische controles wordt aangenomen even lang te duren als de duur van de antibioticabehandeling. De follow-up na behandeling zal voor bewezen en waarschijnlijke patiënten levenslang duren, waarbij het aantal controlemomenten wordt afgebouwd van 4x per jaar in het eerste jaar tot 3x per jaar in het tweede jaar, 2x per jaar in het derde jaar en 1x per jaar in het vierde jaar en later (51). Bij mogelijke chronische Q-koorts vindt follow-up plaats totdat de IgG fase I titer onder de 1:1.024 is gezakt (51). Binnen deze analyse hebben wij aangenomen dat de duur van de controle gemiddeld 1 jaar duurt. Wat betreft complicaties door chronische Q-koorts hebben wij aangenomen dat alleen de complicaties acute aneurysma/fistel, hartfalen en arterieel embolische complicatie levenslang behandelkosten met zich meebrengen. Deze jaarlijkse kosten zijn afkomstig uit de literatuur en omvatten zowel behandelingskosten als kosten vanwege later optredende complicaties (61-63). Voor een arterieel embolische complicatie hebben we de kosten gebaseerd op kostenschattingen bij een beroerte. Zorgkosten in gewonnen levensjaren die niet zijn gerelateerd aan chronische Q-koorts hebben we berekend met behulp van de PAID1.1-toolkit (64). Deze toolkit bevat kostendata gespecificeerd naar ziekte en leeftijd en is opgedeeld naar kosten in het laatste levensjaar en kosten in voorafgaande levensjaren. Op basis van de gemiddelde leeftijd van diagnose en de levensverwachting (zie paragraaf 3.8.2) kunnen dan de zorgkosten in gewonnen levensjaren worden berekend. Kosten door hartfalen en ziekten van de vaten worden hierbij geëxcludeerd, omdat deze kosten al zijn meegenomen binnen de complicaties van chronische Q-koorts zelf.

Voor kosten van patiënten en familie hebben we alleen reiskosten geïnccludeerd. In de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg staat beschreven wat voor een patiënt de gemiddelde afstand tot een huisarts, ziekenhuis en apotheek is en een indicatie van wat de reiskosten per kilometer zijn (25). Voor bloedafname voor screening hebben we de afstand tot een bloedafnamepost gelijkgesteld aan de afstand tot een huisarts. Voor productiviteitsverliezen van betaald werk door ziekteverzuim hebben we het aantal afwezige dagen per medische handeling vermenigvuldigd met de productiviteitskosten per dag. De productiviteitskosten per dag zijn afkomstig van de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (25), uitgaande van een 8-urige werkdag, en vervolgens gecorrigeerd voor

leeftijdsspecifieke arbeidsparticipaties en het bijbehorende aantal uren per week dat een persoon werkzaam is (34). Voor patiënten boven de 65 jaar hebben we geen productiviteitsverliezen toegekend, omdat we ervan uitgaan dat deze mensen gepensioneerd zijn. Voor bloedafname bij screening wordt per patiënt een productiviteitsverlies van een halfuur aangenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het ziekteverzuim bij chronische Q-koortspatiënten. Echter, symptomen van chronische Q-koorts kunnen specifiek zijn, zoals lichte koorts en nachtzweeten, maar de infectie heeft vaak pas grote impact op functioneren na het optreden van een complicatie. Vanwege de ernst van complicaties bij chronische Q-koorts zijn we bij een complicatie van een langdurig ziekteverzuim uitgegaan. Volgens de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties in de gezondheidszorg dienen productiviteitsverliezen te worden berekend aan de hand van de frictiemethode, waarbij bij langdurige afwezigheid het productiviteitsverlies wordt beperkt tot een frictieperiode van 85 dagen (25). De frictiemethode veronderstelt namelijk dat een persoon bij langdurige afwezigheid wordt vervangen door een nieuwe werknemer. In deze analyse hebben we bij een patiënt met een complicatie het ziekteverzuim gelijk aan de frictieperiode beschouwd, waarbij we ervan uitgaan dat daarmee ook ziekteverzuim door eventuele operaties en sterfte wordt gedekt. Productiviteitsverliezen voor onbetaald werk hebben we in deze analyse genegeerd.

### **3.10 Kosteneffectiviteit & grenswaarde**

Om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van de verschillende screeningsscenario's, hebben we de IKERs gerangschikt naar een toenemend aantal QALYs. Scenario's die door een ander scenario werden gedomineerd hebben we vervolgens weggelaten. Een scenario wordt gedomineerd als er een alternatief scenario is met een hogere aantal QALYs tegen lagere totale kosten. Voor de overblijvende scenario's hebben we voor elk opvolgend scenario de IKER berekend. Om te bepalen of een screeningsscenario kosteneffectief is, worden de IKERs vergeleken met een grenswaarde. Hoewel in Nederland geen officiële grenswaarde bekend is, wordt voor preventieprogramma's zoals vaccinatie vaak een grenswaarde van € 20.000 per gewonnen QALY aangehouden (67). Een IKER lager dan deze grenswaarde hebben we als kosteneffectief beschouwd.

### **3.11 Gevoeligheidsanalyses**

In deze analyse zijn meerdere gegevens gebruikt voor de berekeningen die gebaseerd zijn op aannames. Om de invloed van deze aannames op de IKER te beoordelen zijn er univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. Zo hebben wij de schatting van de prevalentie van chronische Q-koorts berekend met behulp van een aantal aannames, maar is de daadwerkelijke prevalentie onbekend. Hierdoor hebben we een analyse gedaan naar de invloed van de prevalentie van chronische Q-koorts op de IKER. Ook is berekend wat de minimale prevalentie van chronische Q-koorts zou moeten zijn om te resulteren in een IKER beneden de grenswaarde van € 20.000 per gewonnen QALY.

Daarnaast zijn er nog extra scenario's berekend waarbij de volgende inputwaarden zijn gebruikt (Wat-als analyse).

- Directe screening met IFA in plaats van de combinatie ELISA en IFA;
- Verdubbeling van de kosten per operatie naar € 30.000;
- Het niet-includeren van zorgkosten in gewonnen levensjaren;
- Geen correctie voor de utiliteit van de normale populatie;
- Halvering van de toegepaste levensverwachtingen voor bewezen en waarschijnlijk chronische Q-koorts;
- Verdubbeling van de toegepaste levensverwachtingen voor bewezen en waarschijnlijk chronische Q-koorts;
- Geen discontering van toekomstige kosten en gezondheidseffecten;
- Disconteringsvoet van 4% voor zowel kosten als gezondheidseffecten.

## 4 Resultaten

### 4.1 Grootte van de risicogroepen

Op basis van de prevalentiecijfers is de bevolking per 1 januari 2017 ingedeeld naar patiënten bekend met een cardiovasculaire risicofactor, patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem en patiënten onbekend met deze risicofactoren. Patiënten zonder bekende risicofactor kunnen echter wel een onderliggende cardiovasculaire risicofactor hebben. Deze indeling staat weergegeven in Tabel 14. Hieruit blijkt dat er volgens onze schatting 908.248 bekende risicopatiënten in Nederland zijn, waarvan 462.512 met een cardiovasculaire risicofactor en 445.736 met een gecompromitteerd immuunsysteem. Daarnaast zijn er ook 141.221 personen van 60 jaar en ouder en 2.379 volwassen jonger dan 60 jaar die een onbekende cardiovasculaire risicofactor hebben.

Tabel 14: Indeling van de Nederlandse populatie naar risicofactor

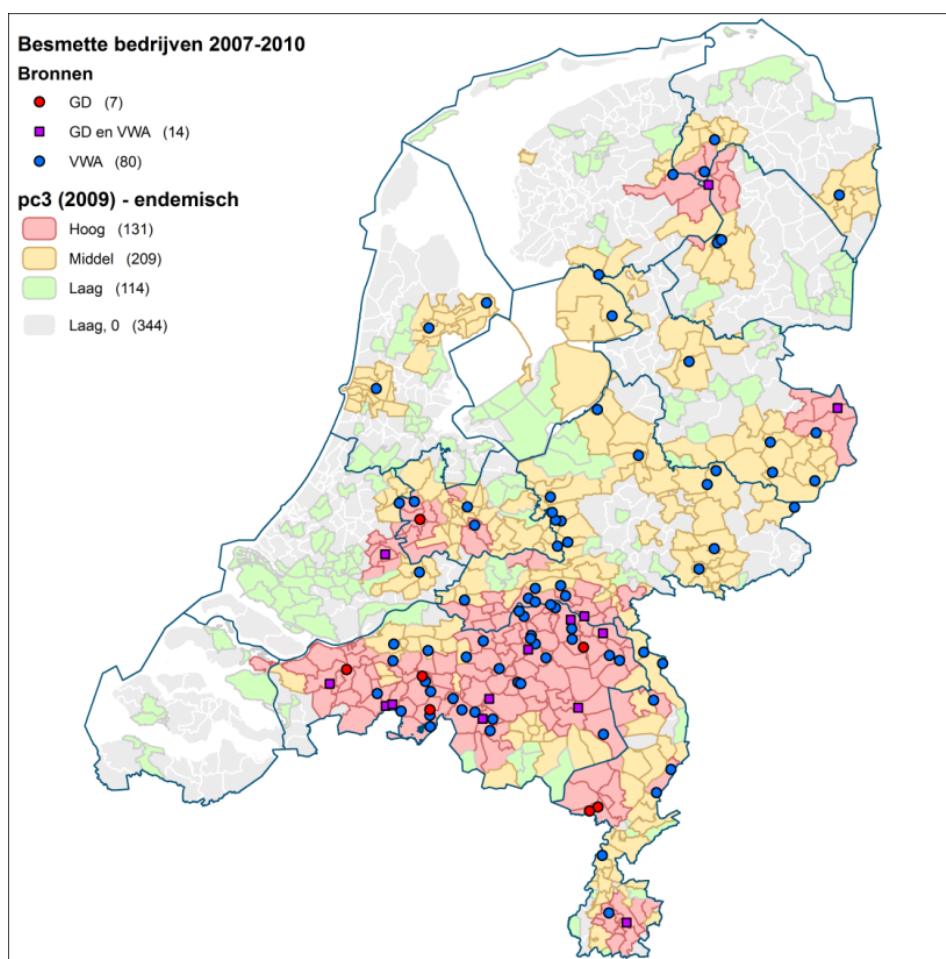
Populatie-groep	Aantal**
Personen met bekende risicofactor	908.248
Cardiovasculaire risicopatiënten	462.512
Hartklepafwijking of -prothese	329.112
Aorta-aneurysma of vaatprothese	77.323
Aangeboren hartafwijking	40.968
Endocarditis in historie	15.109
Immuungecompromitteerden	445.736
Vanwege onderliggende aandoening	158.858
Vanwege medicatiegebruik	286.878
Reumatoïde artritis	217.764
Inflammatoire darmziekten	69.115
Personen zonder bekende risicofactor	12.770.248
60+ jaar	3.633.184
Onbekende cardiovasculaire risicofactor	141.221
Hartklepafwijking	96.311
Aorta-aneurysma	44.911
Geen risicofactor*	3.491.963
18-59 jaar	9.137.064
Onbekende cardiovasculaire risicofactor	2.379
Hartklepafwijking	-
Aorta-aneurysma	2.379
Geen risicofactor*	9.134.685

\*Patiënten zonder bekende cardiovasculaire risicofactor of gecompromitteerd immuunsysteem. \*\*Afgerond naar hele personen.

### 4.2 Indeling naar incidentiegebied

Op basis van de incidentie van acute Q-koortsmeldingen, absoluut aantal acute Q-koortsmeldingen en de nabijheid van een boerderij met een Q-koortsuitbraak, is Nederland ingedeeld naar hoog-, middel- en laag-incidentiegebied op basis van PC3-niveau (zie Figuur 2). Op basis van deze indeling blijkt dat 16% van de Nederlandse bevolking in hoog-

incidentiegebied, 27% in middel-incidentiegebied en 58% in laag-incidentiegebied woont. De figuur toont aan dat het grootste deel van Noord-Brabant als hoog-risicogebied wordt ingekaderd, net als het noorden van Limburg en het zuidelijke deel van de provincies Utrecht en Gelderland. Daarnaast zijn er kleinere hoog-risicogebieden in Zuid-Holland, het zuiden van Limburg, Twente en het grensgebied van Friesland, Groningen en Drenthe. In de Bijlage zijn ook kaarten weergegeven, waarbij Nederland is ingedeeld op basis van PC4-niveau en gemeenteniveau. Op PC4-niveau woont 12% in hoog-incidentiegebied, 19% in middel-incidentiegebied en 69% in laag-incidentiegebied (zie Figuur A1). Op gemeenteniveau echter, woont 20% in hoog-incidentiegebied, 33% in middel-incidentiegebied en 47% in laag-incidentiegebied (zie Figuur A2).



*Figuur 2: De indeling van Nederland naar hoog-, middel- en laag-incidentiegebied op 3-cijferig postcode niveau. Incidentieniveau is op basis van acute Q-koortsmeldingen en de aanwezigheid van boerderijen waar Q-koorts is vastgesteld in de periode 2007-2010. Rode cirkels representeren geitenboerderijen met Q-koorts abortusstormen, paarse vierkanten geitenboerderijen met zowel Q-koorts abortusstormen als een positief melktankmonster en blauwe cirkels geitenboerderijen met alleen een positief melktankmonster. Figuur is gemaakt door Ben Bom (RIVM).*



### **4.3 Prevalentie van chronische Q-koorts**

Tabel 15 geeft per screeningsscenario het absolute aantal en de prevalentie weer van patiënten met een doorgemaakte *C. burnetii*-infectie, van chronische Q-koortspatiënten direct na de epidemie en van chronische Q-koortspatiënten in de huidige tijd.

Tabel 15: Populatiegroottes en schattingen van de prevalenties van een doorgemaakte *Coxiella burnetii*-infectie, chronische Q-koorts direct na de uitbraak en chronische Q-koorts in het screeningsjaar 2017 per screeningsscenario.

Scenario	Populatie	C. burnetii-infectie doorgemaakt		Chronische Q-koorts na de epidemie		Chronische Q-koorts in 2017	
		Aantal	Prevalentie†	Aantal	Prevalentie†	Aantal	Prevalentie†
<i>Hoog-incidentiegebied</i>							
Cardiovasculaire risicopatiënten	72.197	7.725	1,070	939	130,1	451	62,4
Immuungecompromitteerden	69.578	7.445	1,070	511	73,4	245	35,2
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	567.128	60.683	1,070	477	8,4	229	4,0
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	1.426.266	152.610	1,070	317	2,2	152	1,1
<i>Middel-incidentiegebied</i>							
Cardiovasculaire risicopatiënten	123.007	2.829	230	344	28,0	165	13,4
Immuungecompromitteerden	118.545	2.727	230	187	15,8	90	7,6
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	966.258	22.224	230	175	1,8	84	0,9
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	2.430.034	55.891	230	116	0,5	56	0,2
<i>Laag-incidentiegebied</i>							
Cardiovasculaire risicopatiënten	267.308	2.673	100	325	12,2	156	5,8
Immuungecompromitteerden	257.613	2.576	100	177	6,9	85	3,3
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	2.099.798	20.998	100	165	0,8	79	0,4
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	5.280.764	52.808	100	110	0,2	53	0,1
<b>Totaal</b>	<b>13.678.496</b>	<b>391.188</b>	<b>286</b>	<b>3.842</b>	<b>2,8</b>	<b>1.844</b>	<b>1,3</b>

\*Patiënten zonder bekende cardiovasculaire risicofactor of gecompromiteerd immuunsysteem, † per 10.000 personen.

Volgens onze schattingen zijn er in totaal 391.188 personen geïnfecteerd geraakt met *C. burnetii*, waarvan 3.842 patiënten chronische Q-koorts zouden ontwikkelen. Het huidige aantal chronische Q-koortspatiënten in 2017 hebben wij geschat op 1.844 patiënten. Dit resulteert in een prevalentie van 1,3 per 10.000 personen. De prevalentie varieert van 62,4 per 10.000 personen bij cardiovasculaire risicopatiënten in hoog-incidentiegebied tot 0,1 per 10.000 personen bij personen van 19-59 jaar onbekend met een risicofactor en wonend in een laag-incidentiegebied.

In Tabel 16 staan de chronische Q-koortspatiënten verdeeld volgens de Nederlandse definitie van chronische Q-koorts. Van de 1.844 chronische Q-koortspatiënten zijn er 1.032 bewezen, 465 waarschijnlijke en 347 mogelijke chronische Q-koortspatiënten.

Tabel 16: Verdeling van de chronische Q-koortspatiënten naar bewezen, waarschijnlijke en mogelijke chronische Q-koorts.

Categorie	Bewezen CQK	Waarschijnlijke CQK	Mogelijke CQK
<i>Hoog-incidentiegebied</i>			
Cardiovasculaire risicopatiënten	311	140	-
Immuungecompromitteerden	169	76	-
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	119	54	56
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	4	2	146
<i>Middel-incidentiegebied</i>			
Cardiovasculaire risicopatiënten	114	51	-
Immuungecompromitteerden	62	28	-
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	44	20	21
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	1	1	54
<i>Laag-incidentiegebied</i>			
Cardiovasculaire risicopatiënten	108	48	-
Immuungecompromitteerden	58	26	-
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	41	19	19
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	1	1	51
<b>Totaal</b>	<b>1,032</b>	<b>465</b>	<b>347</b>

CQK: Chronische Q-koorts. \*Patiënten zonder bekende cardiovasculaire risicofactor of gecompromitteerd immuunsysteem.

#### 4.4 Uitkomsten van screening

In Tabel 17 staan de screeningsuitkomsten per scenario weergegeven bij een opkomst van 50%. Bij screening van alleen cardiovasculaire risicogroepen in hoog-incidentiegebied zouden van de 36.098 gescreende personen er 2.689 een positieve ELISA-test hebben en 288 een positieve IFA-test. Hiervan hebben er 225 bewezen of waarschijnlijk chronische Q-koorts, wat 15,1% van alle bewezen of waarschijnlijk

chronische Q-koortspatiënten is. Het aantal mensen dat gescreend moet worden om één bewezen of waarschijnlijk chronische Q-koorts te vinden (number needed to screen [NNS]) hebben wij voor dit scenario geschat op 160.

Tabel 17: Detectiegraad van verschillende screeningsscenario's bij een opkomst van 50%.

Scenario	Aantal personen gescreend	Aantal ELISA positief	Aantal IFA positief	Aantal bewezen of waarschijnlijke CQK	Proportie van totaal aantal bewezen of waarschijnlijke CQK	NNS voor bewezen of waarschijnlijke CQK
<i>Hoog-incidentiegebied</i>						
Cardiovasculaire risicopatiënten	36.098	2.689	288	225	15,1%	160
Immuungecompromitteerden	34.789	2.544	184	123	8,2%	284
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	283.564	20.292	190	86	5,8%	3.281
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	713.133	50.927	225	3	0,2%	254.977
<i>Middel-incidentiegebied</i>						
Cardiovasculaire risicopatiënten	61.503	1.950	105	83	5,5%	745
Immuungecompromitteerden	59.273	1.862	67	45	3,0%	1.320
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	483.129	15.017	70	32	2,1%	15.263
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	1.215.017	37.728	82	1	0,1%	1.186.195
<i>Laag-incidentiegebied</i>						
Cardiovasculaire risicopatiënten	133.654	3.354	100	78	5,2%	1.713
Immuungecompromitteerden	128.807	3.216	64	42	2,8%	3.036
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	1.049.899	26.057	66	30	2,0%	35.104
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	2.640.382	65.495	78	1	0,1%	2.728.249

CQK: Chronische Q-koorts, ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent assay, IFA: Immunofluorescentie assay, NNS: Number needed to screen. \*Patiënten zonder bekende cardiovasculaire risicofactor of gecompromitteerd immuunsysteem.

Bij immuungecompromitteerde patiënten in hoog-incidentiegebied wordt er 8,2% van alle bewezen of waarschijnlijk chronische Q-koortspatiënten gevonden, maar het NNS in deze groep bedraagt 284. Bij screening van alle personen van 60 jaar en ouder zonder bekende risicofactor in hoog-endemisch gebied zou 5,8% van alle bewezen of waarschijnlijk chronische Q-koortspatiënten gedetecteerd worden, maar de NNS in deze groep stijgt naar 3.281. Screening van volwassenen 18-59 jaar zonder bekende risicofactor in hoog-incidentiegebied levert vooral een enorme stijging op van het NNS, naar 254.997, terwijl er slechts 3 patiënten (0,2%) met bewezen of waarschijnlijk chronische Q-koorts worden opgespoord. Voor screening bij patiënten met een cardiovasculaire risicofactor in middel-incidentiegebieden hebben wij geschat dat hierbij 5,5% meer bewezen of waarschijnlijk chronische Q-koortspatiënten worden gevonden, maar het NNS is in deze groep 4,6 keer hoger in vergelijking met hoog-incidentiegebieden. In laag-incidentiegebied is het aantal chronische Q-koortspatiënten vergelijkbaar met het middel-incidentiegebied, maar omdat de gescreende populatie groter is, stijgt het NNS met een factor 10,7 ten opzichte van hoog-incidentiegebied.

#### 4.5 Impact van screening op klinische uitkomsten

In Tabel 18 staat het aantal klinische uitkomsten weergegeven dat wij hebben geschat voor screening van 50% van alle volwassenen in Nederland in vergelijking met geen screeningprogramma.

Tabel 18: Klinische uitkomsten van screening van 50% van alle volwassenen in Nederland ten opzichte van geen screeningsprogramma.

Categorie	Screening (€, miljoen)	Zonder screening (€, miljoen)	Vershil (€, miljoen)
Antibioticabehandelingen	1.078	907	171
Complicaties	839	1.187	-348
Acute aneurysma's	321	454	-134
Hartfalen	211	292	-82
Arterieel embolische complicatie	74	105	-31
Andere complicaties	233	336	-102
Operaties	381	561	-179
CQK-gerelateerde doden	266	352	-86
Levensjaren	19.710	19.079	632
QALYs	14.924	14.210	714

CQK: Chronische Q-koorts, QALY: Quality-adjusted life year.

Zonder screening hebben wij geschat dat 907 chronische Q-koortspatiënten worden behandeld met antibiotica en er 1.187 complicaties, 561 operaties en 352 Q-koorts gerelateerde overlijdens zouden zijn. De meeste van deze complicaties bestaan uit acute aneurysma's. We berekenden dat screening zou leiden tot een toename van het aantal antibioticabehandelingen, maar tot een vermindering van complicaties, operaties en vroegtijdig overlijden. Zo zou het screenen van 50% van alle volwassenen 348 complicaties, 179 operaties en 86 doden voorkomen. Dit zou resulteren in een winst van 632 levensjaren en 714 QALYs.

In Tabel 19 staat per scenario de impact van screening weergegeven in vergelijking met geen screeningsprogramma bij een opkomst van 50%. De meeste complicaties, operaties en doden door chronische Q-koorts kunnen worden voorkomen bij cardiovasculaire risicopatiënten in hoog-incidentiegebied. Dit zou leiden tot een winst van 215 QALYs. Bij screening van 18-59 jarigen zonder risicofactor zouden er ongeacht het incidentiegebied nauwelijks QALYs worden gewonnen.

Tabel 19: De impact van screening per screeningsscenario vergeleken met geen screeningsprogramma bij een opkomst van 50%.

Scenario	Antibiotica-behandelingen	Complicaties	Operaties	CQK-doden	Levensjaren	QALYs
<i>Hoog-incidentiegebied</i>						
Cardiovasculaire risicopatiënten	51,5	-104,7	-53,9	-25,8	190,2	214,9
Immuungecompromitteerden	28,0	-56,9	-29,3	-14,0	103,4	116,9
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	19,8	-40,1	-20,7	-9,9	72,9	82,4
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	0,6	-1,3	-0,7	-0,3	2,4	2,7
<i>Middel-incidentiegebied</i>						
Cardiovasculaire risicopatiënten	18,9	-38,3	-19,7	-9,4	69,6	78,7
Immuungecompromitteerden	10,3	-20,9	-10,7	-5,1	37,9	42,8
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	7,2	-14,7	-7,6	-3,6	26,7	30,2
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	0,2	-0,5	-0,2	-0,1	0,9	1,0
<i>Laag-incidentiegebied</i>						
Cardiovasculaire risicopatiënten	17,8	-36,2	-18,7	-8,9	65,8	74,4
Immuungecompromitteerden	9,7	-19,7	-10,1	-4,9	35,8	40,5
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	6,8	-13,9	-7,2	-3,4	25,2	28,5
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	0,2	-0,4	-0,2	-0,1	0,8	0,9

CQK: Chronische Q-koorts, QALY: Quality-adjusted life year. \*Patiënten zonder bekende cardiovasculaire risicofactor of gecompromitteerd immuunsysteem.



#### 4.6 Impact van screening op kosten

In Tabel 20 staat een volledig kostenoverzicht van screening van 50% van alle Nederlandse volwassenen in vergelijking met geen screeningsprogramma.

Tabel 20: Kosten van screening van 50% van de volwassenen in Nederland.

Categorie	Screening (€, miljoen)	Zonder screening (€, miljoen)	Vershil (€, miljoen)
<i>Zorgkosten (€, miljoen)</i>			
Screening	123,4	-	123,4
Bloedmonsters	73,2	-	73,2
ELISA	47,9	-	47,9
IFA	2,3	-	2,3
Behandeling CQK	31,8	33,4	-1,6
Initiële diagnostiek	2,2	1,4	0,8
Operaties	6,2	8,8	-2,6
Antibiotica	0,6	0,5	0,1
Controles tijdens behandeling	2,1	1,8	0,3
Follow-up na behandeling	3,3	2,6	0,7
Complicaties	13,2	18,4	-5,2
Kosten in gewonnen levensjaren	4,3	-	4,3
<i>Reiskosten</i>			
Screening	2,9	-	2,9
Behandeling CQK	0,2	0,1	0,0
<i>Productiviteitsverlies</i>			
Screening	55,9	-	55,9
CQK-complicaties	3,1	4,2	-1,1
<b>Totale kosten</b>	<b>217,3</b>	<b>37,8</b>	<b>179,6</b>

CQK: Chronische Q-koorts, ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent assay, IFA: Immunofluorescentie assay, QALY: Quality-adjusted life year.

Zonder een screeningsprogramma hebben we de kosten van chronische Q-koorts op € 37,8 miljoen geschat. Het merendeel van deze kosten bestaat uit operatiekosten en behandelingskosten van complicaties. Screening van 50% van alle volwassenen zou resulteren in 123,4 miljoen aan zorgkosten, waarvan het merendeel bestaat uit kosten vanwege bloedafname en ELISA-testen. Daarnaast zouden de zorgkosten verder toenemen vanwege meer kosten aan initiële diagnostiek bij opsporing, antibioticakosten, kosten voor controles en follow-up en zorgkosten in gewonnen levensjaren die niet zijn gerelateerd aan chronische Q-koorts. Daarnaast zijn er ook overige maatschappelijke kosten, omdat mensen reiskosten en productiviteitsverlies hebben vanwege de bloedafname voor screening.

In Tabel 21 staat per scenario de impact van screening van 50% van de doelgroep. Screening van cardiovasculaire hoog-risicopatiënten in alleen hoog-incidentiegebied kost € 0,67 miljoen, maar vanwege besparingen op zorgkosten en overig maatschappelijke kosten zou er in totaal € 0,07 miljoen worden bespaard. Bij screening van 18-59 jarigen zonder

risicofactor nemen de zorgkosten echter toe vanwege de kosten voor initiële diagnostiek bij fout-positieve uitslagen.

Tabel 21: Kosten van verschillende chronische Q-koortsscreeningsprogramma's bij een opkomst van 50%.

<b>Scenario</b>	<b>Screeningskosten (€, miljoen)</b>	<b>Zorgkosten (€, miljoen)</b>	<b>Reiskosten en productiviteitsverlies (€, miljoen)</b>	<b>Totale kosten (€, miljoen)</b>
<i>Hoog-incidentiegebied</i>				
Cardiovasculaire risicopatiënten	0,67	-0,59	-0,16	-0,07
Immuungecompromitteerden	0,64	-0,29	-0,09	0,27
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	5,23	-0,18	0,66	5,70
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	13,14	0,13	8,14	21,41
<i>Middel-incidentiegebied</i>				
Cardiovasculaire risicopatiënten	1,11	-0,22	0,12	1,02
Immuungecompromitteerden	1,07	-0,10	0,27	1,23
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	8,71	-0,07	1,16	9,80
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	21,89	0,05	13,86	35,80
<i>Laag-incidentiegebied</i>				
Cardiovasculaire risicopatiënten	2,40	-0,20	0,40	2,60
Immuungecompromitteerden	2,31	-0,10	0,72	2,93
Alle 60+ jarigen zonder risicofactor*	18,85	-0,06	2,53	21,32
Alle 18-59 jarigen zonder risicofactor*	47,41	0,04	30,12	77,57

CQK: Chronische Q-koorts. \*Patiënten zonder bekende cardiovasculaire risicofactor of gecompromitteerd immuunsysteem.

#### 4.7 Kosteneffectiviteit van screening

De kosteneffectiviteit van de verschillende screeningsscenario's staat weergegeven in Tabel 22. In deze tabel zijn de screeningsscenario's gerangschikt op basis van een oplopende IKER. Wanneer de IKERs worden vergeleken met de grenswaarde van € 20.000 per gewonnen QALY, hebben wij screening van cardiovasculaire risicopatiënten in hoog- en middel-incidentiegebied kosteneffectief geschat, net als screening van immuungecompromitteerde patiënten in hoog-incidentiegebied. Screening van cardiovasculaire risicopatiënten in laag-incidentiegebied zou echter de niet kosteneffectief zijn, net als screening van alle volwassenen van 60 jaar en ouder zonder bekende risicofactor, of screening van 18-59 jarigen zonder bekende risicofactor ongeacht het incidentiegebied.

Tabel 22: Kosteneffectiviteit van de verschillende screeningsscenario's vergeleken met geen screeningsprogramma.

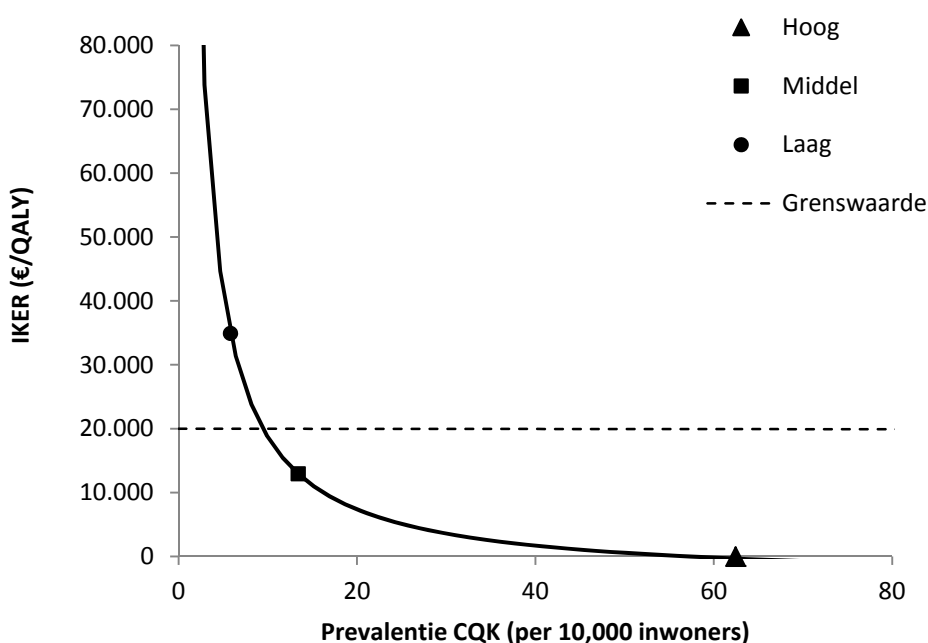
Nr.	Screeningsscenario	Kosten (€, miljoen)	Gewonnen QALYs	IKER (€ per gewonnen QALY)
B1	Cardiovasculaire risicopatiënten in hoog-incidentiegebied	-0,1	214,9	Kostenbesparend
B2	B1 + immuungecompromitteerden in hoog-incidentiegebied	0,2	331,8	2.312
B3	B2 + Cardiovasculaire risicopatiënten in middel-incidentiegebied	1,2	410,5	12.929
B4	B3 + immuungecompromitteerden in middel-incidentiegebied	2,4	453,3	28.755
B5	B4 + Cardiovasculaire risicopatiënten in laag-incidentiegebied	5,0	527,7	34.912
B6	B5 + alle 60+ jarigen zonder risicofactor in hoog-incidentiegebied	10,7	610,1	69.208
B7	B6 + immuungecompromitteerden in laag-incidentiegebied	13,7	650,6	72.544
B8	B7 + alle personen 60 jaar en ouder zonder risicofactor in middel-incidentiegebied	23,5	680,7	324.632
B9	B8 + alle personen 60 jaar en ouder zonder risicofactor in laag-incidentiegebied	44,8	709,2	747.603
B10	B9 + alle personen 18-59 jaar in hoog-incidentiegebied	66,2	711,9	8.029.064
B11	B10 + alle personen 18-59 jaar in middel-incidentiegebied	102,0	712,9	36.661.479
B12	B11 + alle personen 18-59 jaar in laag-incidentiegebied	179,6	713,8	84.075.394

B: Beslissing, IKER: Incrementele kosteneffectiviteitsratio, QALY: Quality-adjusted life year.

## 4.8 Gevoeligheidsanalyses

### 4.8.1 Prevalentie chronische Q-koorts

Vanwege verschillende aannames in de prevalentieschatting van chronische Q-koorts is er een gevoeligheidsanalyse gedaan waarbij we deze parameter hebben gevarieerd. In Figuur 3 is de IKER weergegeven bij een toenemende prevalentie van chronische Q-koorts. Ter referentie zijn de prevalenties van chronische Q-koorts binnen hoog-, middel- en laag-incidentiegebied aangegeven zoals in deze studie geschat bij patiënten met een cardiovasculaire risicofactor. Uit de analyse blijkt dat de prevalentie van chronische Q-koorts ten minste 8,4 per 10.000 personen moet zijn om te resulteren in een IKER beneden de gehanteerde grenswaarde van € 20.000 per gewonnen QALY. Voor een kostenbesparende IKER dient de prevalentie van chronische Q-koorts minimaal 57,2 per 10.000 personen te zijn.



Figuur 3: De invloed van prevalentie van CQK per 10.000 inwoners op de IKER. Op de lijn staat de IKER bij de geschatte prevalenties voor cardiovasculaire risicopatiënten in hoog-, middel- en laag-incidentiegebied weergegeven. De gestreepte lijn geeft de gehanteerde grenswaarde van € 20.000 per gewonnen QALY weer. CQK: Chronische Q-koorts, IKER: Incrementele kosteneffectiviteitsratio, QALY: Quality-adjusted life year.

### 4.8.2 Wat-als analyse

In Tabel 23 staan de uitkomsten van de 'wat-als' analyse weergegeven, waarbij de invloed van verschillende parameters op de IKER van screenen bij cardiovasculaire risicopatiënten wordt bekeken. Binnen hoog-incidentiegebieden ligt de IKER bij alle scenario's beneden de € 20.000 per gewonnen QALY. De hoogste stijging van de IKER vond plaats bij halvering van de prevalentie, geen discontering of de halvering van de levensverwachting. Directe screening met IFA resulteert in een hogere IKER, maar verandert niet de conclusie of screening kosteneffectief is of niet. Bij een halvering van de levensverwachting stijgt de IKER in middel-incidentiegebied tot boven de grenswaarde van € 20.000 per gewonnen

QALY. In laag-incidentiegebied was screening marginaal kosteneffectief bij een verdubbeling van de levensverwachting.

Tabel 23: IKER's (€ per gewonnen QALY) bij variëren van parameters in de wat-als analyse bij cardiovasculaire risicopatiënten per incidentiegebied.

Scenario	IKER (€ per gewonnen QALY)		
	Hoog-incidentiegebied	Middel-incidentiegebied	Laag-incidentiegebied
Base case*	Kostenbesparend	12.929	34.912
<i>Prevalentie</i>			
Halvering prevalentie	3.288	29.839	73.806
<i>Diagnostische test</i>			
Directe screening met IFA	418	15.351	40.079
<i>Kosten</i>			
Operatie € 30.000	Kostenbesparend	9.094	31.078
Exclusie van zorgkosten in gewonnen levensjaren	Kostenbesparend	6.873	28.856
<i>QALYs</i>			
Geen correctie achtergrondutiliteit	Kostenbesparend	11.075	29.907
Halvering levensverwachting	855	26.755	69.644
Verdubbeling levensverwachting	566	7.598	19.243
<i>Disconteervoet</i>			
Geen discontering	1.162	13.723	34.522
4% disconteervoet voor kosten QALYs	Kostenbesparend	14.113	38.110

IFA: Immunofluorescentie assay. IKER: Incrementele kosteneffectiviteitsratio, QALY: Quality-adjusted life year. \*Base case geeft de IKER weer zoals gevonden in de hoofdanalyse.

## 5 Discussie

In het huidige rapport hebben we de kosteneffectiviteit van een eenmalig bevolkingsonderzoek naar chronische Q-koorts onderzocht. Hierbij hebben we gekeken naar verschillende screeningsdoelgroepen die waren samengesteld op basis van een risicofactor voor chronische Q-koorts in combinatie met woongebied. In onze analyse schatten wij dat, bij een grenswaarde van € 20.000 per gewonnen QALY, screening alleen kosteneffectief zou zijn bij patiënten met een cardiovasculaire risicofactor woonachtig in hoog- of middelhoog-Q-koortsincidentiegebied tijdens de epidemie. Daarnaast zou screening ook kosteneffectief bij immuungecompromitteerde patiënten in hoog-incidentiegebied. In gebieden met een lage incidentie van acute Q-koortsmeldingen zou screening van risicopatiënten niet kosteneffectief zijn. Een bevolkingsonderzoek naar chronische Q-koorts onder alle volwassenen of alle personen 60 jaar en ouder zou niet kosteneffectief zijn, ongeacht waar in Nederland zou worden gescreend.

### 5.1 Beperkingen van het onderzoek

Vanwege de vele aannames in ons onderzoek, dienen de gerapporteerde bevindingen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. De belangrijkste onzekerheden binnen ons onderzoek zijn:

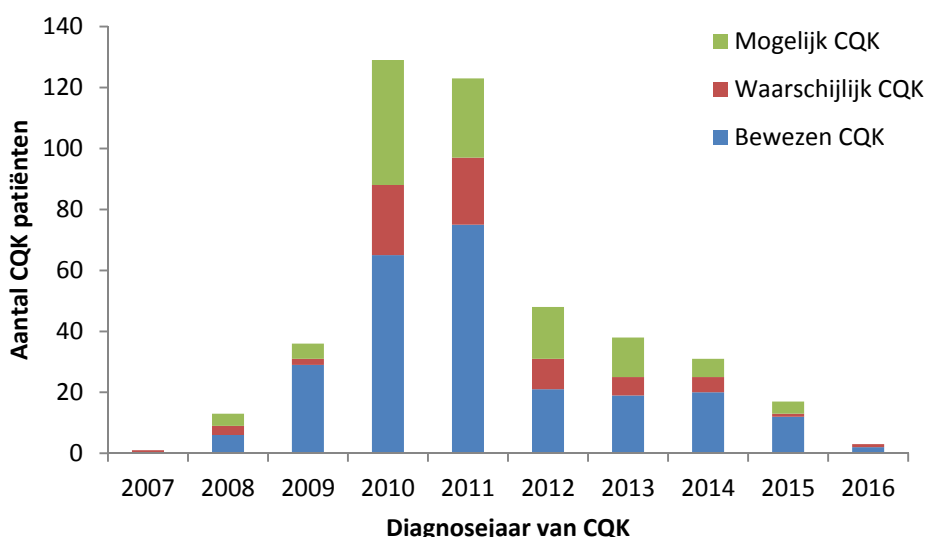
1. de huidige prevalentie van chronische Q-koorts infecties in Nederland;
2. het effect van vroegtijdige opsporing op het risico van complicaties, operaties en mortaliteit.

#### 5.1.1 *Huidige prevalentie van chronische Q-koorts*

Op dit moment is het huidige aantal chronische Q-koortspatiënten in Nederland onbekend. In dit onderzoek hebben wij geschat dat er op dit moment in totaal 1.844 mensen met een chronische Q-koortsinfectie in Nederland zijn, waarvan 1.497 met bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts. De schatting van het aantal chronische Q-koortspatiënten is gebaseerd op screeningsstudies naar de prevalentie van doorgemaakte *C. burnetii*-infecties en chronische Q-koortsinfecties in Nederland. Echter, deze screeningsstudies zijn voornamelijk gedaan ten tijde of direct na de epidemie in 2007-2010. Het in dit onderzoek bestudeerde screeningsprogramma zou echter zeven jaar na afloop van de epidemie plaats vinden. De prevalentie van chronische Q-koorts kan in de tussentijd door vele factoren zijn beïnvloed, bijvoorbeeld door tussentijdse sterfte door chronische Q-koorts of door een andere oorzaak, eerdere diagnose en de vaccinatiecampagne van hoog-risicopatiënten in hoog-incidentiegebieden in 2011. Bovendien is er weinig bekend over de gemiddelde tijd tussen een acute infectie en de ontwikkeling van chronische Q-koorts. Onze schatting van de huidige prevalentie is daarom voornamelijk gebaseerd op de meest recente screeningsstudie, die was uitgevoerd in 2016-2017 bij patiënten met een hartklepafwijking in een gebied met een hoge acute Q-koortsincidentie tijdens de epidemie. In dat onderzoek werden nog steeds zes chronische Q-koortspatiënten ontdekt (22). Hierdoor bleek de prevalentie van chronische Q-koorts 6 jaar na afloop van de epidemie ongeveer de helft te zijn van de prevalentie die

werd gevonden bij patiënten met een hartklepafwijking of -prothese in dezelfde regio direct na de epidemie (50). Het is echter ook mogelijk dat de meest recent gevonden chronische Q-koortspatiënten niet meer gerelateerd zijn aan de epidemie in 2007-2010, maar dat ze een reflectie zijn van het endemisch voorkomen van Q-koortsinfecties (achtergrondincidentie).

Onze schatting van het aantal chronische Q-koortsinfecties overtreft ruim het huidige aantal patiënten dat in de chronische Q-koortsdatabase is opgenomen. Momenteel (bijgewerkt tot mei 2016) zijn er in de database 439 patiënten bekend, waarvan 323 met bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koorts. Daarnaast geeft de epidemiologische curve van chronische Q-koorts weer dat het aantal chronische Q-koortspatiënten sinds 2011 afneemt, waarbij er in het jaar 2015 nog 12 bewezen chronische Q-koortspatiënten en 1 waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënt zijn gediagnosticeerd (zie Figuur 4).



*Figuur 4: Epidemiologische curve van chronische Q-koortsd diagnoses die zijn opgenomen in de chronische Q-koortsdatabase. Het jaar 2016 is compleet tot en met de maand april. CQK: Chronische Q-koorts.*

Extrapolatie van deze epidemiologische curve zou resulteren in een schatting van  $\pm 20$  chronische Q-koortspatiënten die nog na 2015 zullen worden ontdekt via de reguliere zorg. Bij een dergelijke prevalentie zou zelfs in de meest optimistische scenario's screening niet kosteneffectief zijn. Echter, het schatten van de prevalentie op basis van de epidemiologische curve uit de chronische Q-koortsdatabase kent beperkingen. Ondanks het feit dat de nationale Q-koortsdatabase een groot deel van de in Nederland gediagnosticeerde chronische Q-koortspatiënten bevat, is het aantal mensen in de bevolking met een niet-gediagnosticeerde chronische infectie onbekend. Dit is immers het doel van een eventuele screening, zoals in dit rapport beschreven. Wij verwachten daarom dat onze schatting op basis van screeningsstudies een betere indicatie geeft van de prevalentie van chronische Q-koorts in Nederland, omdat hierbij ook patiënten worden gevonden die via de reguliere zorg niet zouden worden gevonden.



Daarnaast hebben recente onderzoeken naar de seroprevalentie van *C. burnetii* infectie en chronische Q-koorts zich voornamelijk gericht op hoog-incidentiegebieden. Hierdoor is er weinig bekend over de seroprevalentie van *C. burnetii*-infecties in middel- en laag-incidentiegebieden, waardoor artsen in dit gebied mogelijk minder alert zijn op de diagnose chronische Q-koorts in vergelijking met hoog-incidentiegebieden. Dit verschil in alertheid is echter niet meegenomen in dit onderzoek, waardoor de prevalentie van chronische Q-koorts mogelijk is overschat in hoog-incidentiegebied, maar onderschat in middel- en laag-incidentiegebieden. Daarnaast is de proportie immuungecompromitteerden dat na een *C. burnetii*-infectie chronische Q-koorts ontwikkelt gebaseerd op een studie bij reumatoïde artritis patiënten. De groep immuungecompromitteerden is echter een heterogene groep, waarbij de prevalentie mogelijk lager kan liggen. De prevalentie van chronische Q-koorts bij patiënten met een onbekend aneurysma is geschat op basis van meest voorkomende abdominale aorta-aneurysma's, terwijl ook patiënten met een onbekend thoracaal aorta-aneurysma risico lopen. Ten slotte hebben wij het effect van leeftijd als risicofactor voor chronische Q-koorts in zekere zin meegenomen in de analyse, omdat de prevalenties van de cardiovasculaire aandoeningen en andere aandoeningen die het risico op chronische Q-koorts verhogen, toenemen met de leeftijd. Uit de literatuur blijkt echter dat leeftijd ook onafhankelijk van deze onderliggende aandoeningen een risicofactor is voor de ontwikkeling van chronische Q-koorts (68).

#### 5.1.2 *Effect van vroegtijdige opsporing op klinische uitkomsten*

Op dit moment is er weinig bekend over de voordelen van vroegtijdige opsporing en behandeling van chronische Q-koorts om complicaties, operaties en mortaliteit te voorkomen. In deze studie is de impact van screening geschat door binnen de chronische Q-koortsdatabase te kijken naar relatieve verschillen in bovengenoemde uitkomsten tussen patiënten die gediagnosticeerd zijn via een screeningsprogramma of via reguliere zorg. Echter, mogelijk zijn deze verschillen niet representatief, omdat er verschillen kunnen zijn tussen de patiëntengroep gevonden via reguliere zorg en de patiëntengroep gevonden via screening. Patiënten uit de chronische Q-koortsdatabase die zijn gevonden via reguliere zorg kunnen bijvoorbeeld kwetsbaarder zijn dan patiënten gevonden via screening, doordat ze in een later stadium zijn ontdekt waarbij al klachten optraden. Dit zou betekenen dat de impact van screening mogelijk wordt overschat, waardoor de kosteneffectief minder gunstig is dan in onze analyse werd geschat. Daarbij is de effectiviteit van vroegtijdige antibioticabehandeling op chronische Q-koorts gerelateerde complicaties onduidelijk, omdat niet-behandelen in het kader van onderzoek als onethisch zou worden beschouwd. Wel blijkt uit de literatuur dat een operatie een positief effect op de overleving van chronische Q-koortspatiënten met een vaatinfectie heeft (10). Ten slotte is er weinig bekend over de klinische uitkomsten van patiënten die helemaal niet worden ontdekt en dus niet worden behandeld. Dit betekent dat de klinische uitkomsten voor deze groep patiënten voornamelijk zijn gebaseerd op aannames. Dat er ongediagnosticeerde chronische Q-koortspatiënten zijn met ernstige complicaties bleek bijvoorbeeld uit een onderzoek van Kampschreur *et al.* (19), waarbij werd gesuggereerd dat van 60 patiënten met een hartklepoperatie die inmiddels overleden waren, bij 9 (15%) patiënten

niet kon worden uitgesloten dat chronische Q-koorts een rol bij het overlijden had gespeeld. Ook vond een studie uit Israël dat bij maar liefst 9,4% van de patiënten die werd geopereerd vanwege endocarditis en/of vaatinfectie een *C. burnetii* infectie werd gediagnosticeerd (69).

### 5.1.3 Overige beperkingen

Het berekenen van de kosteneffectiviteit van screening naar chronische Q-koorts werd berekend met behulp van een gezondheidseconomisch beslismodel. Een dergelijk model is altijd een versimpeling van de werkelijkheid, waardoor bijvoorbeeld niet alle langdurige effecten van complicaties gerelateerd aan chronische Q-koorts konden worden meegenomen. Daarnaast is er weinig bekend over de impact van chronische Q-koorts op de kwaliteit van leven, waardoor wij utiliteiten van chronische Q-koorts gerelateerde complicaties hebben gebruikt. Ook veroorzaakt chronische Q-koorts mogelijk meer kosten dan wij in dit model hebben meegenomen. Maatschappelijke kosten van familieleden van de chronische Q-koortspatiënt, zoals mantelzorg, zijn in deze analyse niet meegenomen. Daarnaast zijn de kosten van een ELISA gebaseerd op een aanname. Bij het verwerken van ELISA-testen in hoge aantallen kan mogelijk de prijs van de test lager worden, waardoor de kosteneffectiviteit kan verbeteren. Aan de andere kant zal een screeningsprogramma ook leiden tot implementatie- en campagnekosten, die in deze studie niet zijn meegenomen.

## 5.2 Vergelijking met andere literatuur

Dit is het eerste onderzoek dat de kosteneffectiviteit van een screeningsprogramma naar chronische Q-koorts heeft bestudeerd. Eerder gepubliceerde economische evaluaties op het gebied van Q-koorts gerelateerde interventies beperkten zich tot preventieve maatregelen tegen acute Q-koorts, namelijk vaccinatie van medewerkers in de landbouw en voedselindustrie (70), toedienen van profylaxe na blootstelling aan *C. burnetii* (71) of beheersing van Q-koorts bij geiten (72). In deze onderzoeken werden de effecten van chronische Q-koorts meegenomen, maar ontbreekt de impact van vroegtijdige opsporing door screening. Modellen en uitkomsten van deze studies zijn daardoor moeilijk te vergelijken met onze analyse. Daarnaast hebben het 'SEO Economische Onderzoek' (73) en Van Asseldonk *et al.* (74) gekeken naar de economische gevolgen van de Nederlandse Q-koorts uitbraak. De studie van het SEO schatte de totale zorgkosten van acute Q-koorts, chronisch vermoeidheidssyndroom en chronische Q-koorts samen op € 18,4-26,5 miljoen en het bijbehorend productiviteitsverlies op € 1,3-10,3 miljoen. Onze schatting van de kosten van chronische Q-koorts vanaf 2017 alleen is met € 38,5 miljoen aanmerkelijk hoger, doordat het aantal chronische Q-koortspatiënten in het SEO-rapport was gebaseerd op lagere prevalenties en levenslange kosten van complicaties, zoals hartfalen en symptomatische aneurysma's, niet werden meegenomen. Van Asseldonk schatte het aantal disability-adjusted life years (DALYs) vanwege chronische Q-koorts tussen de jaren 2007-2011 in op 806.

## 5.3 Implicaties van de resultaten

De resultaten van dit onderzoek kunnen mogelijk bijdragen aan de besluitvorming rond het wel of niet implementeren van een

screeningsprogramma naar chronische Q-koorts. Echter, vanwege de vele aannames in dit onderzoek, blijft de onzekerheid rondom de kosteneffectiviteit van screening naar chronische Q-koorts groot. Deze studie is uitgevoerd op basis van gegevens die op dit moment beschikbaar zijn in de literatuur of binnen de chronische Q-koortsdatabase. Kosteneffectiviteit is slechts een van de aspecten die een rol spelen in de besluitvorming rond het starten van een bevolkingsonderzoek (24, 75). Een andere criterium van een screeningsprogramma is bijvoorbeeld 'een geaccepteerde behandeling bij diagnostisering'. Zoals beschreven bij de beperkingen van dit onderzoek is er echter weinig bekend over in welke mate vroegtijdige antibioticabehandeling klinische uitkomsten als complicaties en mortaliteit kan voorkomen.

Verder dient te worden bedacht dat screenen op basis van een serologische test geen ziekte aantoon, maar alleen een antistofprofiel dat bij een chronische infectie past. Dit kan leiden tot hoge kosten, medicalisering en nadelige psychosociale effecten (bezorgdheid bij betrokkene en diens omgeving). Echter, uit een onderzoek naar de kwaliteit van leven bij personen die werden gescreend op dikkedarmkanker, bleek dat vals-positieve patiënten geen daling van de kwaliteit van leven ervaarden (76). Ook kunnen er dilemma's zijn voor patiënt en behandelend arts als besloten moet worden om wel of niet te starten met antibioticabehandeling van ten minste anderhalf jaar terwijl er behalve het afwijkende antistofprofiel geen ziekteverschijnselen zijn. Op dit moment start ruim de helft van de waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten behandeling (18), terwijl er nog weinig bekend is over de effectiviteit en noodzaak van de behandeling in deze groep en het effect op de levensverwachting.

Daarnaast is voor zowel de afbakening van de risicogroepen als van het 'Q-koorts risicogebied' het leggen van een grens arbitrair. Zo werden in onze analyse alleen klinisch significante hartklepafwijkingen als risicofactor voor chronische Q-koorts beschouwd. Het is echter onbekend of mensen met mild hartkleplijden ook een risico hebben op chronische Q-koorts. Een onderzoek van Limonard *et al.* (33) vond dat van de 34 acute Q-koortspatiënten met een 'trace' of 'mild' hartkleplijden geen enkele patiënt chronische Q-koorts ontwikkelde. Echter, de steekproefgrootte van deze studie was klein. In de meest recente screeningsstudie bij patiënten met hartkleplijden werden echter ook twee chronische Q-koortspatiënten ontdekt die alleen mild hartkleplijden hadden (22). Daarnaast hebben wij de bevolkingsgroepen geografisch ingedeeld op basis van woonlocatie. Ondanks het feit dat woonlocatie als een goede voorspeller wordt gezien voor het risico op een *C. burnetii*-infectie, kunnen personen ook gedurende een kort verblijf in risicogebied besmet raken met *C. burnetii* (77).

Bij een gerichte screening van patiënten die bekend zijn met een medische risicofactor worden personen met een onbekende hartklepaandoening of aneurysma niet opgespoord. De meest uitgebreide populatie waarbij screening door ons nog kosteneffectief werd bevonden, namelijk bij patiënten met een risicofactor in hoog- en middel-incidentiegebieden, bevat volgens onze schattingen 63,5% van het totaal aantal bewezen of waarschijnlijke chronische Q-koortspatiënten in

Nederland. Personen met een onbekende cardiovasculaire risicofactor zijn alleen op te sporen door middel van een algemeen bevolkingsonderzoek, wat echter door ons niet als kosteneffectief geschat werd. Gezien de ernst van chronische Q-koorts is het daarom belangrijk dat acute Q-koortspatiënten serologisch vervolgonderzoek wordt aangeboden, ook als er op dat moment geen specifieke risicofactor voor chronische Q-koorts aanwezig is. Echter, bij veel van de patiënten met chronische Q-koorts is geen acute Q-koortsepisode bekend in de voorgeschiedenis. Dit kan asymptomatisch geïnfecteerde personen betreffen, maar het kan ook zo zijn dat de patiënt relatief milde/aspecifieke klachten had in de acute fase en geen medische hulp heeft gezocht of dat de behandelende arts geen microbiologische diagnostiek heeft aangevraagd. Daarbij is het nog steeds onbekend in hoeverre asymptomatische *C. burnetii*-infecties aanleiding kunnen geven tot chronische Q-koorts.

Inmiddels heeft een aantal ziekenhuizen in gebieden met hoge incidentie van acute Q-koorts tijdens de uitbraak dergelijke screening al aangeboden in het kader van wetenschappelijk onderzoek of als onderdeel van 'standard care'. Ook zijn er patiënten gescreend in het kader van de vaccinatiecampagne in 2011. Een eventueel nieuw te starten screeningsprogramma zou gebaseerd kunnen zijn op case finding in de curatieve sector. Hierbij vindt screening plaats op aanvraag van de behandelend arts op basis van een risicoprofiel. Dit risicoprofiel kan worden samengesteld op basis van de kans op een acute Q-koortsinfectie in het verleden en bestaande risicofactoren voor het ontwikkelen van chronische Q-koorts. Ook kan worden gedacht aan parallelle sporen, zoals recent door de Gezondheidsraad geadviseerd bij Hepatitis B en Hepatitis C (78). Bij parallelle sporen wordt bijvoorbeeld case finding aangeraden bij de behandelend arts, terwijl lokale screeningsprogramma's worden uitgevoerd onder risicopatiënten in een hoog-incidentiegebied. Ten slotte zou een nationale richtlijn moeten worden ontwikkeld voor screening op chronische Q-koorts tijdens en na een Q-koortsuitbraak en als onderdeel van 'standard care'. Dit zou kunnen worden toegevoegd aan de LCI-richtlijn Q-koorts en aan relevante richtlijnen/websites van de beroepsgroepen van huisartsen en medisch specialisten.

## 6 Conclusie

Op basis van de aannames als beschreven in deze studie hebben we het eenmalig screenen van patiënten met cardiovasculaire risicofactor kosteneffectief geschat in gebieden waar tijdens de epidemie een hoge- of middelhoge incidentie van acute Q-koorts was. Daarnaast zou screening ook kosteneffectief zijn bij patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem in hoog-incidentiegebieden. Een dergelijke screening zou uitgevoerd kunnen worden als case finding in de curatieve sector, waarbij screening plaatsvindt in de behandelkamer van de arts. Een uitgebreid bevolkingsonderzoek onder alle volwassenen of alle mensen van 60 jaar en ouder werd niet kosteneffectief bevonden.



## 7 Dankwoord

De volgende personen willen we bedanken voor hun bijdragen aan dit rapport.

Drs. S.E. van Roeden en dr. J.J. Oosterheert van het UMC Utrecht voor het leveren van data uit de chronische Q-koortsdatabase en voor het bijdragen aan de onderzoekopzet, -uitvoering en het becommentariëren van het rapport.

Dr. C.P. Bleeker-Roovers van het Radboudumc Nijmegen voor informatie vanuit de kliniek over de standaard workup bij chronische Q-koorts en het becommentariëren van het rapport met kritische reflectie op de methodes van serologische screening.

Dr. A.J. van Hoek van het RIVM voor het becommentariëren van de gezondheidseconomische methoden in het rapport.

Dhr. B. Bom van het RIVM voor het maken van de Q-koortslandkaarten.





## Appendix

### Toegevoegde tabellen:

Tabel A1: Nederlandse studies naar de seroprevalentie van *Coxiella burnetii* gestratificeerd naar incidentiegebied

Tabel A2: Studies naar de proportie van seropositieve Q-koortspatiënten die CQK ontwikkelen

Tabel A3: Sensitiviteit en specificiteit van serologische testen voor de detectie van CQK

Tabel A4: Kostprijzen in € in 2016

### Toegevoegde figuren

Figuur A1: De indeling van Nederland naar hoog-, middel- en laag-incidentiegebieden op 4-cijferige postcode niveau. Incidentieniveau is op basis van acute Q-koortsmeldingen en de aanwezigheid van boerderijen waar Q-koorts is vastgesteld in de periode 2007-2010. Rode cirkels representeren geitenboerderijen met Q-koortsabortusstormen, paarse vierkanten geitenboerderijen met zowel Q-koortsabortusstormen als een positief melktankmonster, en blauwe cirkels geitenboerderijen met alleen een positief melktankmonster. Figuur is gemaakt door Ben Bom (RIVM).

Figuur A2: De indeling van Nederland naar hoog-, middel- en laag-incidentiegebieden op gemeenteniveau. Incidentieniveau is op basis van acute Q-koortsmeldingen en de aanwezigheid van boerderijen waar Q-koorts is vastgesteld in de periode 2007-2010. Rode cirkels representeren geitenboerderijen met Q-koortsabortusstormen, paarse vierkanten geitenboerderijen met zowel Q-koortsabortusstormen als een positief melktankmonster, en blauwe cirkels geitenboerderijen met alleen een positief melktankmonster. Figuur is gemaakt door Ben Bom (RIVM).

Tabel A1: Nederlandse studies naar de seroprevalentie van *Coxiella burnetii* gestratificeerd naar incidentiegebied.

Studie	Populatie	Regio	Studieperiode	Diagnostische test en criterium voor positieve Q-koortstest	Proportie positieve monster	Seroprevalentie (%)	Opmerkingen
<i>Heel Nederland</i>							
Schimmer 2014 (79)	Families wonend op melkveebedrijf of werknemers van dit bedrijf	Verschillende bedrijven verspreid over Nederland	2010-2011	IFA IgM fase II or IgG fase II $\geq 1:32$	544/755	72,1	
Schimmer 2012 (80)	Werknemers of families wonend op een geitenmelkbedrijf	Verschillende bedrijven verspreid over Nederland	2009-2010	IFA IgG of IgM fase I of II $\geq 1:32$	184/268	68,7	
De Lange 2014 (81)	Families wonend op schapenmelkbedrijf of werknemers van dit bedrijf	Verschillende bedrijven verspreid over Nederland	2009-2010	IFA IgG fase I of fase II $\geq 1:32$	18/27	66,7	Seroprevalentie was 51,3% bij schapenhouders zonder melkbedrijf
Van den Brom 2013 (82)	Veeartsen en laatste jaars veearts-studenten die een veterinair congres bezochten	Verspreid over Nederland	2009	IFA IgG fase I en fase II $\geq 1:32$ of alleen IgG fase II $\geq 1:512$	123/189	65,1	Seroprevalentie was hoger in veeartsen (69,2%) in vergelijking met studenten (30,0%)
Van Wijk 2014 (45)	Weefseldonoren	Hoog-incidentiegebied	2010-2011	ELISA (ongespecificeerd), positieve monsters bevestigd met IFA IgG I of II $\geq 1:32$	31/1.033	3,0	Prevalentie was hoger in gebieden met acute Q-koortsincidentie van 50 per 10.000 inwoners per jaar (11/147 = 7,5%)

Studie	Populatie	Regio	Studieperiode	Diagnostische test en criterium voor positieve Q-koortstest	Proportie positieve monster	Seroprevalentie (%)	Opmerkingen
Schimmer 2012 (83)	Alle leeftijds-groepen	Verschillende gemeentes verspreid over Nederland (Pienter studie)	2006-2007	ELISA IgG fase II $\geq 20$ IE/ml.	5.654 monsters	2,4	Correctie voor vals-positieven en vals-negatieven. ELISA-positieve monsters en een subset ELISA-negatieve monsters werden opnieuw getest met IFA, waarbij IgG fase II $\geq 1:32$ gold als positief
Hoog-incidentiegebied*							
Morroy 2015 (41)	Alle volwassenen	Herpen, Noord-Brabant	2014	IFA IgG fase I of II $\geq 1:64$	513/1.517	33,8	
Kampschreur 2012 (19)	Patiënten met hartklepoperatie	Verzorgingsgebied Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch	2010-2011	IFA IgG fase I of II $\geq 1:32$	116/568	20,4	
Hagenaars 2014 (21)	Patiënten met abdominale aorta aneurysma / reconstructie	Verzorgingsgebied Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch en Bernhoven ziekenhuis, Uden	2009-2012	IFA IgG I $\geq 1:32$ of IgG II $\geq 1:64$	130/770	16,9	

Studie	Populatie	Regio	Studieperiode	Diagnostische test en criterium voor positieve Q-koortstest	Proportie positieve monster	Seroprevalentie (%)	Opmerkingen
Jajou ongepubliceerd (84)	Patiënten met inflammatoire darmziekten	Verzorgingsgebied Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch en Bernhoven ziekenhuis, Uden	2011-2012	IFA IgG fase I of II $\geq 1:32$	23/149	15,4	
Schoffelen 2014 (40)	Patiënten met reumatoïde artrose	Hoog-incidentiegebied	2011-2012	IFA IgG fase I of II $\geq 1:32$	112/759	14,8	15,8 in gebruikers van anti-TNF $\alpha$ en 13,8 in niet-gebruikers van anti-TNF $\alpha$
De Lange ongepubliceerd (22)	Patiënten met een hartklepafwijking	Verzorgingsgebied Bernhoven ziekenhuis Uden	2016-2017	IFA IgG fase II $\geq 1:64$	133/904	14,7	
Hogema 2012 (85)	Bloeddonoren	Hoog-incidentiegebied	2009-2010	ELISA IgG fase II >30 IU/ml, bevestigd met IFA $\geq 1:32$	66/543	12,2	
Kampschreur 2013 (50)	Patiënten met aorta- aneurysma of centraal vasculaire reconstructie of hartklepoperatie	Verzorgingsgebied Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch	2010-2011	IFA IgG fase II $\geq 1:128$	84/785	10,7	11,2 in patiënten met aorta-aneurysma en 10,4 in patiënten met historisch hartklepoperatie
Van der Hoek 2011 (86)	Zwangere vrouwen	Tien gemeenten in een hoog-incidentiegebied binnen Noord-Brabant	2007-2009	IFA IgG fase II $\geq 1:64$	181/2.004	9,0	

Studie	Populatie	Regio	Studieperiode	Diagnostische test en criterium voor positieve Q-koortstest	Proportie positieve monster	Seroprevalentie (%)	Opmerkingen
Wegdam-Blans 2013 (20)	Patiënten met abdomen-aorta-aneurysma, aorta-vaatprothese of hartklep prothese	Zuidoosten van Noord-Brabant	2010-2011	IFA IgG fase I of II $\geq 1:32$	52/763	6,8	
VGO rapport (37)	Volwassenen in de leeftijd 18-70 jaar	Oosten van Noord-Brabant of noorden van Limburg	2014-2015	ELISA IgG fase II $\geq 20$ IU/ml	146/2.422	6,0	Variërend van 10% in Heeswijk-Dinther tot 1,4% in Heusden
Slot 2014 (87)	Bloeddonoren	Bloedbank Oss en Veghel	2012-2013	ELISA IgG fase II $\geq 30$ IE/ml	110/2.490	4,4	
Van der Hoek 2011 (88)	Zwangere vrouwen	Noordoosten van Noord-Brabant	2008	IFA IgG fase I en II $\geq 1:64$ of IFA IgM fase II $\geq 1:64$	56/1.646	3,4	
Middel- of laag-incidentiegebied*							
Brandwagt 2016 (38)	Volwassenen 20-59 jaar	Zuid-Limburg	2008	IFA IgG fase II $\geq 1:32$	NG/847	1,0	Gecorrigeerd voor leeftijdsdistributie en geslacht
Brandwagt 2016 (38)	Volwassenen 20-59 jaar	Zuid-Limburg	2010	IFA IgG fase II $\geq 1:32$	NG/633	2,3	Gecorrigeerd voor leeftijdsdistributie en geslacht

ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent essay, IFA: Immunofluorescentie assay, IgG: Immunoglobuline G, IgM: Immunoglobuline M, NG: Niet gerapporteerd, TNF  $\alpha$ : Tumor necrosis factor  $\alpha$ , VGO: Veehouderij en gezondheid omwonenden. \*Incidentie gebaseerd op acute Q-koortsmeldingen

Tabel A2: Studies naar de proportie van seropositieve Q-koortspatiënten die CQK ontwikkelen.

Studie	Populatie	Regio	Studieperiode	Criterium voor verder onderzoek naar CQK	Proportie CQK*	Proportie CQK na <i>C. burnetii</i> -infectie (%)	Opmerkingen
Hagenaars 2014 (21)	Patiënten met een abdominaal aorta- of ileum-aneurysma / reconstructie met IFA IgG I $\geq$ 1:32 or IgG II $\geq$ 1:64	Verzorgingsgebied Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch en Bernhoven ziekenhuis, Uden	2009-2012	IFA IgG I $\geq$ 1:512	40/130	30,8	20,0% (5/20) bij patiënten met vasculaire prothese en 30,3% (20/66) bij patiënten met aneurysma
Wegdam-Blans 2013 (20)	Patiënten met een abdominaal aorta-aneurysma of vaatprothese of hartklep prothese	Zuidoostelijke regio van Noord-Brabant	2010-2011	IFA IgG I $\geq$ 1:1.024 of positieve PCR	10/52	19,2	23,1% (7/30) bij patiënten met een abdominaal aorta-aneurysma of vaatprothese en 13,8% (3/22) bij patiënten met hartklep prothese
Hagenaars 2014 (89)	Patiënten met aorta-iliacale aandoening met IgG fase I $\geq$ 1:32 en IgG fase II $\geq$ 1:64	Verzorgingsgebied Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch en Bernhoven ziekenhuis, Uden	2009-2013	IFA IgG I $\geq$ 1:512	3/32	9,4	

Studie	Populatie	Regio	Studieperiode	Criterium voor verder onderzoek naar CQK	Proportie CQK*	Proportie CQK na <i>C. burnetii</i> -infectie (%)	Opmerkingen
Schoffelen 2014 (40)	Patiënten met reumatoïde artritis	Hoog incidentiegebied	2011-2012	Niet gerapporteerd	10/112	8,9	6,9% (7/102) bij patiënten zonder cardiovasculaire risicofactor; 12,3% (7/57) bij anti-TNF $\alpha$ gebruikers; 5,5% (3/55) bij niet anti-TNF $\alpha$ gebruikers
Kampschreur 2012 (19)	Patiënten met een historie van hartklepoperatie met IFA IgG fase I or II $\geq 1:32$	Verzorgingsgebied Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch	2010-2011	IFA IgG fase I $\geq 1:512$	9/116	7,8	
De Lange ongepubliceerd (22)	Patiënten met hartklepafwijking en IFA IgG fase II	Verzorgingsgebied Bernhoven ziekenhuis Uden	2016-2017	IFA IgG fase I $\geq 1:512$	6/133	4,5	
Van der Hoek 2011 (90)	Volwassenen met IgM or IgG fase II $\geq 1:32$	Verzorgingsgebied Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch	2007-2008	IFA IgG I $\geq 1:1.024$	11/686	1,6	
Morroy 2015 (41)	Volwassenen met IFA IgG fase I of II $\geq 1:64$	Herpen, Noord-Brabant	2014	IFA IgG I $\geq 1:512$	3/513	0,6	0,2% (1/491) bij patiënten zonder cardiovasculaire risicofactor CQK

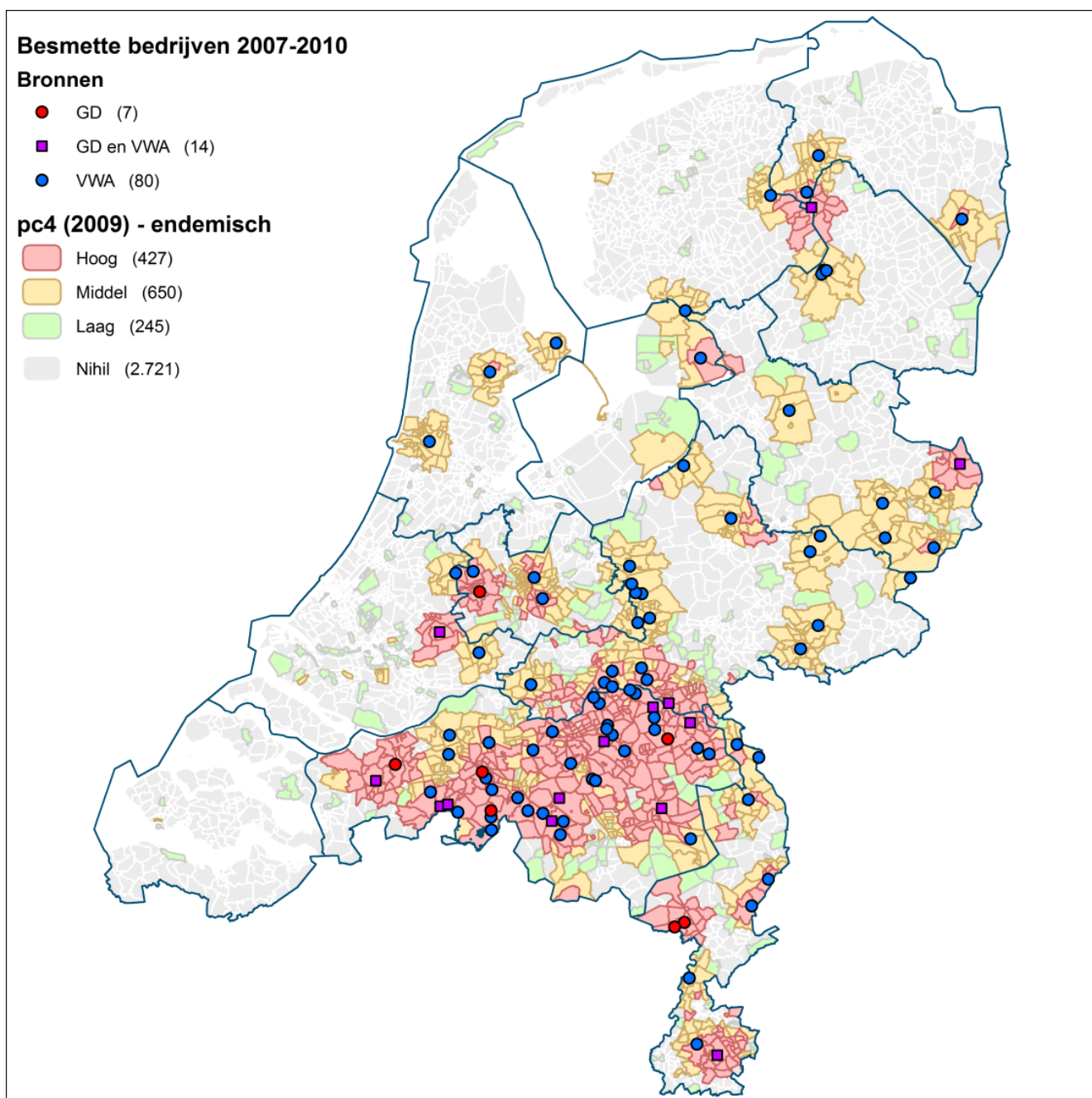
CQK: Chronische Q-koorts, ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent essay, IFA: Immunofluorescentie assay, IgG: Immunoglobuline G, IgM: Immunoglobuline M, NG: Niet gerapporteerd. \*Chronische Q-koorts volgens de Nederlandse consensus richtlijnen (14)

Tabel A3: Kostprijzen in € in 2016.

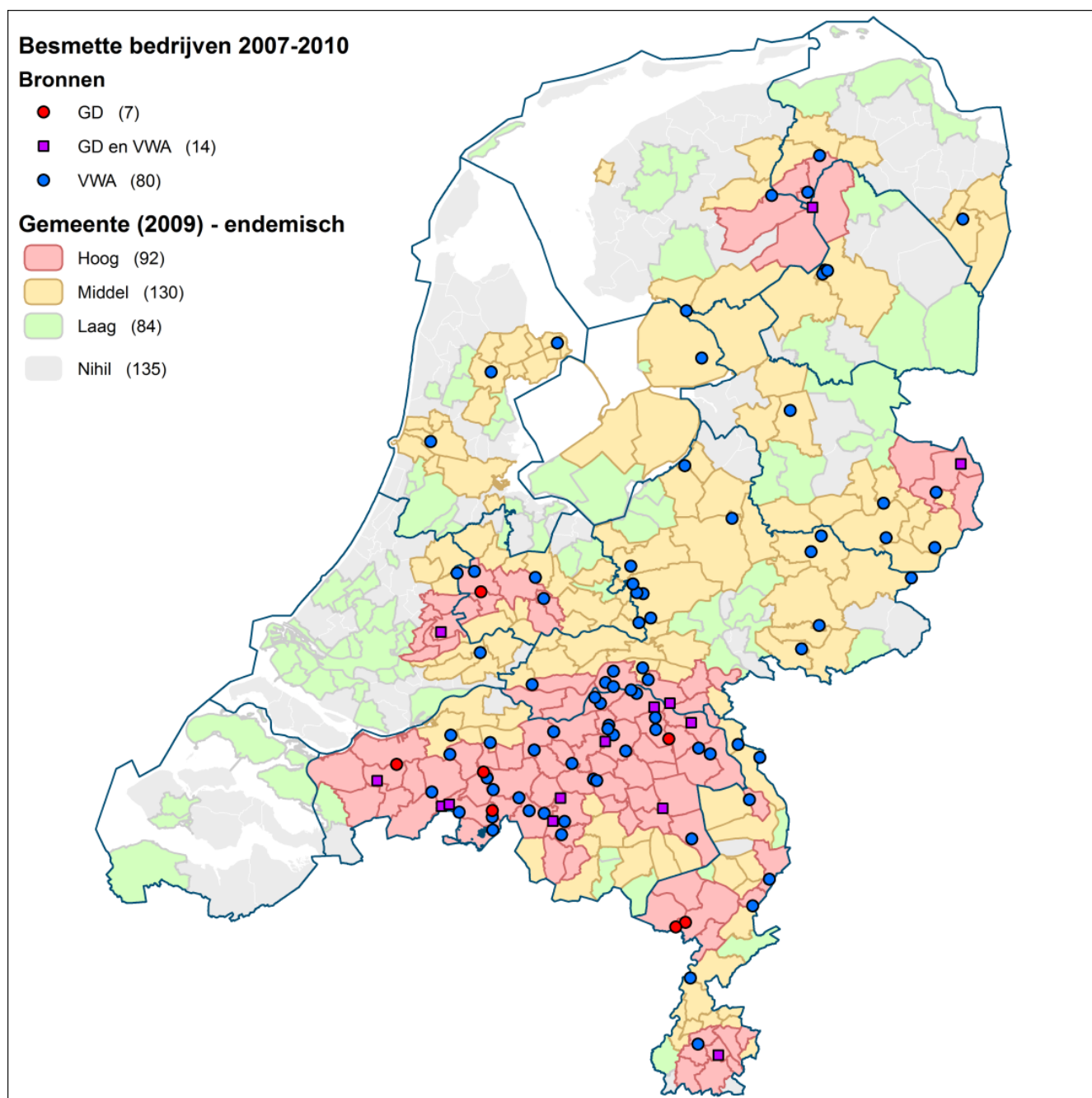
Parameter	Kostprijzen (€)	Referentie
Bloedafname	10,71	Kostenhandleiding (25)
ELISA	7,00	Aanname gebaseerd op (44)
IFA-screening	9,90	JBZ (60)
IFA-titratie	19,80	JBZ (60)
PCR	82,00	JBZ (60)
CRP / bloedbeeld	5,83	Kostenhandleiding (25)
PET-CT scan	761,98	Tarievenlijsten*
TTE	90,88	Aanname, gelijk aan TEE
TEE	90,88	Mangen 2015 (65)
Specialist consult	91,84	Kostenhandleiding (25)
Hartklepoperatie	10,639	Mangen 2015 (65)
Vaatoperatie	16,124	Burgers 2016 (66)
Andere operatie	8.803	Mangen 2015 (65)
Spiegelbepaling doxycycline	20,00	Aanname
Doxycycline per tablet	0,18	Medicijnkosten.nl (91)
Hydroxychloroquine per tablet	0,04	Medicijnkosten.nl (91)
Apotheekkosten 1 <sup>e</sup> uitgifte	12	Kostenhandleiding (25)
Apotheekkosten regulieren uitgifte	6	Kostenhandleiding (25)
Productiviteitsverlies per uur	35,07	Kostenhandleiding (25)

CQK: Chronische Q-koorts, CRP: C-reactive protein, ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, IFA: Immunofluorescentie assay, JBZ: Jeroen Bosch ziekenhuis, PCR: Polymerase chain reaction. \* Tarievenlijsten van passanten van verschillende Nederlandse ziekenhuizen.





*Figuur A1: De indeling van Nederland naar hoog-, middel- en laag-incidentiegebieden op 4-cijferige postcode niveau. Incidentieniveau is op basis van acute Q-koortsmeldingen en de aanwezigheid van boerderijen waar Q-koorts is vastgesteld in de periode 2007-2010. Rode cirkels representeren geitenboerderijen met Q-koortsabortusstormen, paarse vierkanten geitenboerderijen met zowel Q-koortsabortusstormen als een positief melktankmonster, en blauwe cirkels geitenboerderijen met alleen een positief melktankmonster. Figuur is gemaakt door Ben Bom (RIVM).*



*Figuur A2: De indeling van Nederland naar hoog-, middel- en laag-incidentiegebieden op gemeenteniveau. Incidentieniveau is op basis van acute Q-koortsmeldingen en de aanwezigheid van boerderijen waar Q-koorts is vastgesteld in de periode 2007-2010. Rode cirkels representeren geitenboerderijen met Q-koortsabortusstormen, paarse vierkanten geitenboerderijen met zowel Q-koortsabortusstormen als een positief melktankmonster, en blauwe cirkels geitenboerderijen met alleen een positief melktankmonster. Figuur is gemaakt door Ben Bom (RIVM).*

## Referenties

1. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Q-koorts [Web Pagina]. 2017. Beschikbaar op: [http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Q/Q\\_koorts](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Q/Q_koorts). [Bezocht op 23 mei 2017].
2. Roest HI, Tilburg JJ, van der Hoek W, Vellema P, van Zijderveld FG, Klaassen CH, *et al.* The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiol Infect.* 2011;139(1):1-12.
3. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):518-53.
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. LCI-richtlijn Q-koorts [Web Pagina]. 2014. Beschikbaar op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/Q-koorts>. [Bezocht op 24 mei 2017].
5. Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, Schimmer B, Rietveld A, Wijkmans CJ, *et al.* The 2007-2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;64(1):3-12.
6. van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, Schneeberger PM, Vellema P, Wijkmans C, *et al.* Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill.* 2010;15(12).
7. van der Hoek W, Hogema BM, Dijkstra F, Rietveld A, Wijkmans CJ, Schneeberger PM, *et al.* Relation between Q fever notifications and *Coxiella burnetii* infections during the 2009 outbreak in The Netherlands. *Euro Surveill.* 2012;17(3):20058.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on Q fever. Stockholm; 2010.
9. Wielders CC, van Loenhout JA, Morroy G, Rietveld A, Notermans DW, Wever PC, *et al.* Long-Term Serological Follow-Up of Acute Q-fever Patients after a Large Epidemic. *PLoS One.* 2015;10(7): e0131848.
10. Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, *et al.* From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):115-90.
11. 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):312-6.
12. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Multidisciplinaire LCI-richtlijn Q-koorts-vermoedheidssyndroom (QVS). Bilthoven; 2012.
13. van Roeden SE, Wever PC, Kampschreur LM, Gruteke P, van der Hoek W, Hoepelman AIM, *et al.* Chronic Q fever-related complications and mortality: data from a nationwide cohort. *ECCMID; Vienna, Austria 2017.*
14. Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Nabuurs-Fransen MH, Renders NHM, Delsing CE, Bijlmer HA. Nederlandse consensus chronische Q-koorts. *Tijdschr Infect.* 2011;6:71-3.
15. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-8.

16. Broos PP, Hagenaars JC, Kampschreur LM, Wever PC, Bleeker-Rovers CP, Koning OH, *et al.* Vascular complications and surgical interventions after world's largest Q fever outbreak. *J Vasc Surg.* 2015;62(5):1273-80.
17. Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RH, Wegdam-Blans MC, Bleeker-Rovers CP, de Jager-Leclercq MG, *et al.* Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1637-43.
18. Van Roeden SE. Persoonlijke communicatie, 30 mei 2017.
19. Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Hoepelman AI, Lestrade PJ, Renders NH, Elsmans P, *et al.* Prevalence of chronic Q fever in patients with a history of cardiac valve surgery in an area where *Coxiella burnetii* is epidemic. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(8):1165-9.
20. Wegdam-Blans MC, Stokmans RA, Tjhie JH, Korbeek JM, Koopmans MP, Evers SM, *et al.* Targeted screening as a tool for the early detection of chronic Q fever patients after a large outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):353-9.
21. Hagenaars JC, Wever PC, van Petersen AS, Lestrade PJ, de Jager-Leclercq MG, Hermans MH, *et al.* Estimated prevalence of chronic Q fever among *Coxiella burnetii* seropositive patients with an abdominal aortic/iliac aneurysm or aorto-iliac reconstruction after a large Dutch Q fever outbreak. *J Infect.* 2014;69(2):154-60.
22. de Lange MM. Persoonlijke communicatie, 11 april 2017.
23. Kampschreur LM, Hoornenborg E, Renders NH, Oosterheert JJ, Haverman JF, Elsmans P, *et al.* Delayed diagnosis of chronic Q fever and cardiac valve surgery. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(5):768-70.
24. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):317-9.
25. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg [Webpagina]. 2016. Beschikbaar op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2016/02/29/richtlijn-voor-het-uitvoeren-van-economische-evaluaties-in-de-gezondheidszorg>. [Bezocht op 29 mei 2017].
26. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 3rd Revised edition ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
27. Pleumeekers HJ, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Hofman A, de Jong PT, *et al.* Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142(12):1291-9.
28. Vermeer-de Bondt PE, Schoffelen T, Vanrolleghem AM, Isken LD, van Deuren M, Sturkenboom MC, *et al.* Coverage of the 2011 Q fever vaccination campaign in the Netherlands, using retrospective population-based prevalence estimation of cardiovascular risk-conditions for chronic Q fever. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123570.
29. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, *et al.* Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J.* 2016;37(47):3515-22.

30. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, *et al.* The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect.* 2012;65(1):17-24.
31. Volksgezondheidszorg.info. Reumatoïde artritis (RA) > Cijfers & Context > Huidige Situatie: 2017. Beschikbaar op: <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/reumato%C3%AFde-artritis-ra/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-van-reumatoïde-artritis>. [Bezocht op 1 mei 2017].
32. de Groof EJ, Rossen NG, van Rhijn BD, Karregat EP, Boonstra K, Hageman I, *et al.* Burden of disease and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in a population-based cohort in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(9):1065-72.
33. Limonard GJ, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, Wijkmans C, Besselink R, Horrevorts AM, *et al.* One-year follow-up of patients of the ongoing Dutch Q fever outbreak: clinical, serological and echocardiographic findings. *Infection.* 2010;38(6):471-7.
34. Centraal Bureau voor de Statistiek. [Web Pagina]. 2017. Beschikbaar op: <http://statline.cbs.nl/Statweb/>. [Bezocht op 1 mei 2017].
35. Ladbury GA, Van Leuken JP, Swart A, Vellema P, Schimmer B, Ter Schegget R, *et al.* Integrating interdisciplinary methodologies for One Health: goat farm re-implicated as the probable source of an urban Q fever outbreak, the Netherlands, 2009. *BMC Infect Dis.* 2015;15:372.
36. Schimmer B, Ter Schegget R, Wegdam M, Zuchner L, de Bruin A, Schneeberger PM, *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.
37. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Veehouderij en gezondheid omwonenden (VGO). Bilthoven, Nederland; 2016.
38. Brandwagt DA, Herremans T, Schneeberger PM, Hackert VH, Hoebe CJ, Paget J, *et al.* Waning population immunity prior to a large Q fever epidemic in the south of The Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2016;144(13):2866-72.
39. Wegdam-Blans MC, Wielders CC, Meekelenkamp J, Korbeeck JM, Herremans T, Tjhie HT, *et al.* Evaluation of commonly used serological tests for detection of *Coxiella burnetii* antibodies in well-defined acute and follow-up sera. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(7):1110-5.
40. Schoffelen T, Kampschreur LM, van Roeden SE, Wever PC, den Broeder AA, Nabuurs-Franssen MH, *et al.* *Coxiella burnetii* infection (Q fever) in rheumatoid arthritis patients with and without anti-TNFalpha therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1436-8.
41. Morroy G, van der Hoek W, Albers J, Coutinho RA, Bleeker-Rovers CP, Schneeberger PM. Population Screening for Chronic Q-fever Seven Years after a Major Outbreak. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131777.
42. Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker. Den Haag; 2009. Rapport Nr.: 2009/13.

43. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Aanpassing uitvoering programma: 2016. Beschikbaar op: [http://www.rivm.nl/Documenten\\_en\\_publicaties/Algemeen\\_Actueel/Nieuwsberichten/2014/Aanpassing\\_uitvoering\\_programma](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2014/Aanpassing_uitvoering_programma). [Bezocht op 13 augustus 2017].
44. van der Hoek W, Wielders CC, Schimmer B, Wegdam-Blans MC, Meekelenkamp J, Zaaijer HL, *et al.* Detection of phase I IgG antibodies to *Coxiella burnetii* with EIA as a screening test for blood donations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(11):3207-9.
45. van Wijk MJ, Maas DW, Renders NH, Hermans MH, Zaaijer HL, Hogema BM. Screening of post-mortem tissue donors for *Coxiella burnetii* infection after large outbreaks of Q fever in The Netherlands. *BMC Infect Dis.* 2014;14:6.
46. Wegdam-Blans MC, Tjhie HT, Korbeeck JM, Nabuurs-Franssen MN, Kampschreur LM, Sprong T, *et al.* Serology in chronic Q fever is still surrounded by question marks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(7):1089-94.
47. Schoffelen T, Joosten LA, Herremans T, de Haan AF, Ammerdorffer A, Rumke HC, *et al.* Specific interferon gamma detection for the diagnosis of previous Q fever. *Clin Infect Dis.* 2013;56(12):1742-51.
48. Innatoss Laboratories. User manual Q-detect. Oss; 2016.
49. Frosinski J, Hermann B, Maier K, Boden K. Enzyme-linked immunosorbent assays in seroprevalence studies of Q fever: the need for cut-off adaptation and the consequences for prevalence data. *Epidemiol Infect.* 2016;144(6):1148-52.
50. Kampschreur LM, Hagens JC, Wielders CC, Elsmann P, Lestrade PJ, Koning OH, *et al.* Screening for *Coxiella burnetii* seroprevalence in chronic Q fever high-risk groups reveals the magnitude of the Dutch Q fever outbreak. *Epidemiol Infect.* 2013;141(4):847-51.
51. Bleeker-Rovers CP. Persoonlijke communicatie, 31 maart 2017.
52. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(8):527-35.
53. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, de Wit GA, Prenger R, Stolk EA. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health.* 2016;19(4):343-52.
54. Franklin M, Wailoo A, Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, *et al.* The Cost-Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis for Patients at Risk of Infective Endocarditis. *Circulation.* 2016;134(20):1568-78.
55. Timmers TK, van Herwaarden JA, de Borst GJ, Moll FL, Leenen LP. Long-term survival and quality of life after open abdominal aortic aneurysm repair. *World J Surg.* 2013;37(12):2957-64.
56. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(2):243-51.
57. Stouthard ME, Essink-Bot ML, Bonsel GJ, Barendregt JJM, Kramers PGN, van de Water HPA, *et al.* Disability weights for diseases in the Netherlands. *Inst. Sociale Geneeskunde;* 1997.
58. World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for diseases and conditions. Geneva: World Health Organization; 2004.

59. van Geldorp MW, Eric Jamieson WR, Kappetein AP, Ye J, Fradet GJ, Eijkemans MJ, *et al.* Patient outcome after aortic valve replacement with a mechanical or biological prosthesis: weighing lifetime anticoagulant-related event risk against reoperation risk. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):881-6, 6e1-5.
60. Schneeberger PM. Persoonlijke communicatie, 13 april 2017.
61. van Giessen A, Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, *et al.* Cost-effectiveness of screening strategies to detect heart failure in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:48.
62. Prinssen M, Buskens E, de Jong SE, Buth J, Mackaay AJ, van Sambeek MR, *et al.* Cost-effectiveness of conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2007;46(5):883-90.
63. van Eeden M, van Heugten C, van Mastriigt GA, van Mierlo M, Visser-Meily JM, Evers SM. The burden of stroke in the Netherlands: estimating quality of life and costs for 1 year poststroke. *BMJ Open.* 2015;5(11):e008220.
64. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, Polder JJ, Brouwer WB, de Wit GA. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(3):175-87.
65. Mangan MJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, *et al.* Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1407-16.
66. Burgers LT, Vahl AC, Severens JL, Wiersema AM, Cuypers PW, Verhagen HJ, *et al.* Cost-effectiveness of Elective Endovascular Aneurysm Repair Versus Open Surgical Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(1):29-40.
67. Zorginstituut Nederland. Kosteneffectiviteit in de praktijk. Diemen; 2015. Rapport Nr.: 2015076142.
68. Kampschreur LM, Dekker S, Hagenaars JC, Lestrade PJ, Renders NH, de Jager-Leclercq MG, *et al.* Identification of risk factors for chronic Q fever, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(4):563-70.
69. Maor Y, Sternik L, Orlov B, Rahav G, Keller N, Raanani E, *et al.* *Coxiella burnetii* Endocarditis and Aortic Vascular Graft Infection: An Underrecognized Disease. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(1):141-5.
70. Kermode M, Yong K, Hurley S, Marmion B. An economic evaluation of increased uptake in Q fever vaccination among meat and agricultural industry workers following implementation of the National Q Fever Management Program. *Aust N Z J Public Health.* 2003;27(4):390-8.
71. Moodie CE, Thompson HA, Meltzer MI, Swerdlow DL. Prophylaxis after exposure to *Coxiella burnetii*. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(10):1558-66.
72. van Asseldonk MA, Bontje DM, Backer JA, Roermund HJ, Bergevoet RH. Economic aspects of Q fever control in dairy goats. *Prev Vet Med.* 2015;121(1-2):115-22.
73. SEO economisch onderzoek. Economische gevolgen van de uitbraak van Q-koorts. Amsterdam; 2011. Rapport Nr.: 2011-15.
74. van Asseldonk MA, Prins J, Bergevoet RH. Economic assessment of Q fever in the Netherlands. *Prev Vet Med.* 2013;112(1-2):27-34.

75. Wilson JMGJ, G. Principles and practice of screening for disease: 1968. Beschikbaar op: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37650> [Bezocht op 1 augustus 2017].
76. van der Velde JL, Blanker MH, Stegmann ME, de Bock GH, Berger MY, Berendsen AJ. A systematic review of the psychological impact of false-positive colorectal cancer screening: What is the role of the general practitioner? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(3).
77. van Leuken JP, Havelaar AH, van der Hoek W, Ladbury GA, Hackert VH, Swart AN. A model for the early identification of sources of airborne pathogens in an outdoor environment. *PLoS One*. 2013;8(12):e80412.
78. Gezondheidsraad. Screening van risicogroepen op hepatitis B en C. Den Haag; 2016. Rapport Nr.: 2016/16.
79. Schimmer B, Schotten N, van Engelen E, Hautvast JL, Schneeberger PM, van Duijnhoven YT. *Coxiella burnetii* seroprevalence and risk for humans on dairy cattle farms, the Netherlands, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(3):417-25.
80. Schimmer B, Lenferink A, Schneeberger P, Aangenend H, Vellema P, Hautvast J, et al. Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii* (Q fever) seropositivity in dairy goat farmers' households in The Netherlands, 2009-2010. *PLoS One*. 2012;7(7):e42364.
81. De Lange MM, Schimmer B, Vellema P, Hautvast JL, Schneeberger PM, Van Duijnhoven YT. *Coxiella burnetii* seroprevalence and risk factors in sheep farmers and farm residents in The Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2014;142(6):1231-44.
82. Van den Brom R, Schimmer B, Schneeberger PM, Swart WA, van der Hoek W, Vellema P. Seroepidemiological survey for *Coxiella burnetii* antibodies and associated risk factors in Dutch livestock veterinarians. *PLoS One*. 2013;8(1):e54021.
83. Schimmer B, Notermans DW, Harms MG, Reimerink JH, Bakker J, Schneeberger P, et al. Low seroprevalence of Q fever in The Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiol Infect*. 2012;140(1):27-35.
84. Jajou R, Versteeg AJ, Wielders CCH, Nissen L, De Boer W, Römkens T, et al. High *Coxiella burnetii* seroprevalence among patients with inflammatory bowel disease receiving immunosuppressive therapy. Unpublished.
85. Hogema BM, Slot E, Molier M, Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, et al. *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands. *Transfusion*. 2012;52(1):144-50.
86. van der Hoek W, Meekelenkamp JC, Dijkstra F, Notermans DW, Bom B, Vellema P, et al. Proximity to goat farms and *Coxiella burnetii* seroprevalence among pregnant women. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(12):2360-3.
87. Slot E, Hogema BM, Molier M, Zaaijer HL. Screening of blood donors for chronic *Coxiella burnetii* infection after large Q fever outbreaks. *Transfusion*. 2014;54(11):2867-70.
88. van der Hoek W, Meekelenkamp JC, Leenders AC, Wijers N, Notermans DW, Hukkelhoven CW. Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in The Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2011;11:44.



89. Hagens JC, Renders NH, van Petersen AS, Shamelian SO, de Jager-Leclercq MG, Moll FL, *et al.* Serological follow-up in patients with aorto-iliac disease and evidence of Q fever infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(8):1407-14.
90. van der Hoek W, Versteeg B, Meekelenkamp JC, Renders NH, Leenders AC, Weers-Pothoff I, *et al.* Follow-up of 686 patients with acute Q fever and detection of chronic infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(12):1431-6.
91. Zorginstituut Nederland. Medicijnkosten.nl: 2017. Beschikbaar op: <https://www.medicijnkosten.nl/>. [Bezocht op 1 april 2017].

**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*