**Referenties verwijderen**

**3. Diagnostiek**

**3.1 Microbiologische diagnostiek**

**Acute Q-koorts**

Acute Q-koorts kan worden aangetoond door middel van serologie, PCR en kweek. Kweken van *C. burnetii* moet vanwege de hoge infectiviteit plaatsvinden in een BSL 3 laboratorium en is mede om deze reden in de dagelijkse klinische praktijk niet goed toepasbaar.

**3.1.1 Directe diagnostiek**

PCR kan in de eerste 2 weken bijdragen aan de diagnostiek van acute Q-koorts. Dit is de periode tussen het ontstaan van ziekte en het ontwikkelen van antistoffen. PCR heeft hierdoor met name een rol in de diagnostiek indien in een vroege fase van ziekte aan de mogelijkheid van een Q-koorts infectie wordt gedacht. *C. burnetii*-DNA kan worden aangetoond in serum of EDTA-plasma, respiratoire materialen (sputum, keeluitstrijk) en zwangerschapsproducten (in het bijzonder placentaweefsel en vruchtwater). PCR is zeer sensitief en specifiek (92.2% respectievelijk 98.9%). Met de ontwikkeling van de verschillende antistoffen tegen *C. burnetii* vanaf circa de 7e tot 15e dag neemt de gevoeligheid van PCR voor het aantonen van acute Q koorts af. Men dient in het beloop van acute Q-koorts rekening te houden met het bestaan van een fase waarin PCR geen *C. burnetii*- DNA meer kan aantonen, maar waarin antistoffen zich nog niet ontwikkeld hebben. Een hoge DNA load in de acute fase is geassocieerd met het ontwikkelen van chronische Q-koorts. Een positieve PCR in combinatie met een positieve fase l-IgG titer kan een aanwijzing zijn voor chronische Q-koorts.

**3.1.2 Indirecte diagnostiek**

Antistoffen tegen *C. burnetii* ontwikkelen zich gemiddeld tussen de zevende tot vijftiende ziektedag waarbij over het algemeen achtereenvolgens fase ll-IgM-, fase ll-IgG-, fase l-IgM- en fase l-IgG- antistoffen verschijnen. Bij acute Q koorts infecties zijn de IgM- en IgG antistoftiters tegen fase ll-antigeen meestal hoger dan tegen fase l-antigeen. Toch lijkt er een grote interindividuele variatie te bestaan in het ontstaan van de antistofrespons waarbij het niet altijd vanzelfsprekend is dat fase ll-IgM vooraf gaat aan fase ll-IgG.

Acute Q-koorts wordt serologisch aangetoond met behulp van immuunflurorescentie (IF) of complementbindingsreactie (CBR). IF wordt beschouwd als de referentiemethode. De sensitiviteit voor IgG is 100% en de specificiteit 99-100%. Voor IgM zijn deze respectievelijk 100% en 95-100% (Focus Diagnostics). CBR meet IgM en IgG tegelijkertijd. Voor deze test is een specificiteit van 90% en een sensitiviteit van rond de 73-77% beschreven. Voor zowel IF als CBR geldt dat deze tests arbeidsintensief zijn. Als screeningsmethode kan gebruik worden gemaakt van een ELISA op fase ll-IgM. De sensitiviteit hiervan ligt rond de 85%. IF is een jaar na begin van de infectie sensitiever voor het aantonen van fase ll-IgG dan ELISA of CBR en lijkt hiermee geschikter voor prevaccinatie screeningsprogramma’s.

Recente studies wijzen uit dat fase ll-IgM en fase ll-IgG lang kunnen persisteren. Het eenmalig aantonen van fase ll antistoffen is daarmee niet geschikt om een acute Q-koorts infectie aan te tonen omdat het geen onderscheid maakt tussen een acute of doorgemaakte infectie. Een solitair verhoogd fase ll-IgM heeft een lage positief voorspellende waarde en dient bevestigd te worden door middel van seroconversie van IgG of een positieve PCR. De serologie dient altijd in samenhang met de klinische verschijnselen en de eerste ziektedag te worden geïnterpreteerd. Als de eerste test niet conclusief is, dient na 14 dagen een vervolgsample ingestuurd te worden. Vanwege de aspecifieke symptomen van Q-koorts en de daarmee samenhangende vertraging in het stellen van de diagnose zal seroconversie of het aantonen van een viervoudige titerstijging echter niet altijd mogelijk zijn.

Bij serologie dient rekening te worden gehouden met het mogelijk voorkomen van kruisreactiviteit. Kruisreactiviteit is onder andere beschreven bij de aanwezigheid van antilichamen tegen *Legionella* spp., *Bartonella* spp., *Chlamydia* spp., *Rickettsia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* en Epstein-Barr Virus.

Het verdient de aanbeveling om patiënten die een acute Q-koorts-infectie hebben doorgemaakt ten minste éénmaal in het eerste jaar na de infectie (ten minste 9 maanden na de acute infectie) serologisch te controleren voor vroege opsporing van chronische Q-koorts. Bij risicopatiënten (zie hieronder) wordt frequentere controle aanbevolen. Een jaarlijkse follow up wordt geadviseerd bij patiënten zonder risicofactoren die bij de eerste serologische controle een IgG-fase l ≥ 1:512 hebben.

**Chronische Q koorts**

Chronische Q koorts kan zich maanden tot jaren na acute Q-koorts presenteren. 1-5% van de patiënten die geïnfecteerd zijn met *C. burnetii* ontwikkelen chronische Q-koorts. Risicogroepen hebben meer kans op het ontwikkelen van chronische Q-koorts: patiënten met pathologie van de hartkleppen, aneurysmata, vasculaire prothesen, immunosuppresie, nierproblemen en oudere leeftijd. Daarnaast is het doormaken van een acute Q-koorts-infectie tijdens de zwangerschap predisponerend voor het ontwikkelen van chronische Q-koorts.

**Directe diagnostiek**

Het aantonen van *C. burnetii*-DNA door een positieve PCR in afwezigheid van acute Q-koorts is bewijzend voor chronische Q-koorts. PCR op bloed heeft bij chronische Q-koorts echter een matige sensitiviteit van 50-60%.

**Indirecte diagnostiek**

Bij chronische Q-koorts is de fase l-antistoftiter tegen IgG persisterend sterk verhoogd. Met name bij risicopatiënten dient men na een acute Q koorts infectie de antistoftiters na 6-9 maanden te controleren om een chronische Q koorts infectie tijdig te onderkennen. Chronische Q-koorts wordt geclassificeerd als bewezen, waarschijnlijke en mogelijke infectie. Er is sprake van een bewezen chronische Q-koorts infectie in geval van één van onderstaande situaties:

* Positieve PCR in weefsel en/of bloed in afwezigheid van een acute Q-koorts-infectie.
* IFA fase l-IgG titer ≥ 1:1.024 én bewijs voor endocarditis volgens de Duke-criteria.
* IFA fase l-IgG titer ≥ 1:1.024 én bewijs voor infectie van de vaatwand met PET-CT, CT of echo.

Van een waarschijnlijke chronische Q-koorts-infectie is sprake bij een IFA fase l-IgG titer ≥ 1:1.024 met:

* (Verslechtering van) hartklepafwijkingen die niet voldoen aan de Duke-criteria.
* Bekend aneurysma en/of vaat- en hartklepprothese zonder aanwijzingen voor infectie met TEE, PET-CT, CT of echo.
* Verdenking op hepatitis of osteomyelitis als manifestatie van chronische Q-koorts.
* Zwangerschap.
* Klinische symptomen van chronische infectie zoals koorts, gewichtsverlies, nachtzweten of een persisterend verhoogd BSE en/of CRP.
* Bewezen granulomateuze ontsteking van weefsel middels pathologisch onderzoek.
* Ernstige immuunstoornis.

Bij een waarschijnlijke chronische Q-koorts-infectie moet de patiënt worden verwezen naar een referentiecentrum voor verdere analyse.

Een mogelijke chronische Q-koorts-infectie wordt vermoed bij een IFA fase l-IgG titer ≥ 1:1.024 zonder (klinische) manifestaties.