

71

1-9-2010

vierde in de serie

Van:
Verzonden: woensdag 11 juni 2008 16:25
Aan:
Onderwerp: vierde in de serie

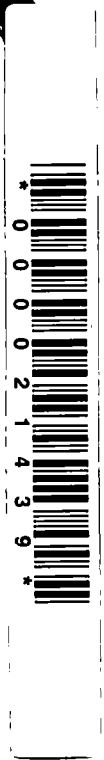
Opvolgingsmarkering: Opvolgen
Markeringsstatus: Groen

Bijlagen: PCR 2006 voor twee markers[1].pdf; kamervragen.pdf;
LCI_protocol_Q-koorts[1].pdf;
Natural_history_and_pathofysiology_of_Q_fever_((The_Lancet_Infectious_Diseases)[
1].pdf; Outbreak_Q_fever_rural_comm_Germany_(europ_j_epid)[1].pdf;
Outbreak_Q_fever_rural_comm_Germany_(europ_j_epid)[1].pdf

de vierde serie.

Met vriendelijke groet,

GD
Postbus 9, 7400 AA Deventer
gddeventer.com
www.gdaeventer.com



71A
minvws

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

De Voorzitter van de Tweede Kamer
der Staten-Generaal
Postbus 20018
2500 EA DEN HAAG

Ons kenmerk	Inlichtingen bij	Doorkiesnummer	Den Haag
PG-K-U-2798116			25 okt. 07
Onderwerp		Bijlage(n)	Uw brief
Kamervragen		1	7 september 2007

Hierbij zend ik u, mede namens de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, u de antwoorden op de vragen van kamerlid Thieme (PvdD) over de gevaren van Q-koorts voor mensen en dieren (2060724640).

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,

dr. A. Klink

Antwoorden op kamervragen van het kamerlid Thieme (PvdD) over de gevaren van Q-koorts voor mensen en dieren.
(2060724640)

1

Kent u het bericht 'Inwoners Herpen mogelijk ziek door geitenziekte' 1) en 'Besmettelijke griep op helft veebedrijven'? 2)

1

Ja.

2

Kunt u aangeven op welke wijze verspreiding van de Q-koortsbacterie plaatsvindt, en in hoeverre diertransporten of de veehouderij daarin een rol spelen?

3

Kan Q-koorts zich doorgaans alleen verspreiden in veedichte gebieden? Of is externe verspreiding in gebieden waar nauwelijks veebedrijven voorkomen ook mogelijk?

2 en 3

Dieren worden besmet door de omgeving waarin de bacterie voorkomt (mest, zand, stof, etc). Daarnaast kunnen teken de ziekte van dier naar dier overdragen. Een dier kan met name bij lammeren of afkalven veel kiemen uitscheiden vooral als er zich problemen bij de geboorte voordoen (verwerpen, doodgeboren lammeren).

Herkauwers (schapen, geiten en koeien) zijn de belangrijkste bron van de ziekte voor de mens. Maar ook andere dieren zoals honden, katten, konijnen, duiven en andere vogels kunnen besmet zijn en zijn meerdere keren een bron van overdracht geweest naar de mens. Dieren kunnen besmettelijk zijn als zij de bacterie bij zich dragen en kunnen die dan met name rond en na de geboorte uitscheiden vooral als er sprake is geweest van een abortus die het gevolg was van een Q-koortsinfectie

De veehouderij speelt dus in zoverre een rol dat mensen een besmetting op kunnen lopen van herkauwers. Gezien de manier waarop de ziekte zich tussen bedrijven verspreidt kunnen diertransporten een rol spelen.

4

Welke maatregelen kunnen worden genomen om verspreiding van Q-koorts te voorkomen?

5

Bent u voornemens deze maatregelen te nemen? Zo ja, op welke wijze en binnen welke termijn? Zo nee, waarom niet, en op basis waarvan meent u dat niet-handelen de volksgezondheid niet in gevaar brengt?

4 en 5

We hebben op dit moment nog geen instrumenten in handen om verspreiding onder dieren te voorkomen. Gezien het groot aantal diersoorten waarbij Q-koorts voor kan komen is ook niet te verwachten dat verspreiding in zijn geheel voorkomen zal kunnen worden. Op dit moment worden bedrijven waar Q-koorts is geconstateerd onderzocht om te kijken of er in

de bedrijfsvoering aanknopingspunten zijn te vinden om besmetting en verspreiding van Q-koorts onder dieren te kunnen verminderen.

Op dit moment kunnen geen algemene, doeltreffende maatregelen worden genomen.

6

Kunt u aangeven hoe de ziekte kan worden overgedragen van besmette dieren op mensen, terwijl deze mensen niet in direct contact zijn geweest met dieren?

6

De ziekte wordt meestal overgebracht naar de mens door besmet fijnstof dat wordt ingeademd. De bacterie kan lang (maanden tot jaren) overleven in stof of zand. Door verwaaiing kan de bacterie in de lucht komen. Ondanks dat er nog onduidelijkheden zijn over de overdracht van Q-koorts van dier op mens, is wel duidelijk dat hoe dichter men bij besmette dieren is geweest des te groter het (nog steeds kleine) risico op besmetting.

7

Kunt u aangeven in hoeverre het gevaar bestaat van de uitbraak van een epidemie? Welke maatregelen kunnen worden genomen om dit te voorkomen?

7

Q-koorts komt voor in heel Nederland. Contact met een dier uit een gebied waarvan bekend is dat dieren besmet zijn met Q-koorts kan een verhoogde kans op besmetting geven, maar het risico blijft klein. Mensen die veel met vee in aanraking komen, zoals veehouders, dierenartsen, slachthuispersoneel en laboratoriummedewerkers lopen het meeste risico op besmetting. Patiënten met een verminderde weerstand en zwangeren lopen meer risico om na besmetting ziek te worden. Overigens is mens-op-mens besmetting niet mogelijk.

Voor zover wij het nu kunnen inschatten, is er in de regio Brabant sprake geweest van een uitbraak in mei-juni – juli 2007, gevolgd door enkele meldingen in de maanden daarna. De uitbraak in Herpen (waar het grootste deel van de gevallen woont) lijkt te zijn gestopt, maar er komen wel incidenteel meldingen uit andere gebieden in Brabant. Er is dus sprake van een ongebruikelijke toename van het aantal gevallen van Q-koorts in de regio Brabant. In heel Brabant en de aangrenzende provincies zijn de huisartsen en ziekenhuizen geïnformeerd om snel de diagnose te kunnen stellen en te behandelen. Ook de GGD'en in de regio zijn alert. Bij ieder nieuw geval volgt bron- en contactonderzoek door de GGD waarbij vooral wordt gekeken naar contact met dieren en mogelijke beroepsblootstelling. Wanneer er uit het brononderzoek aanknopingspunten zijn voor verdenking richting een bepaald bedrijf, wordt de VWA (Voedsel en Waren Autoriteit) direct ingeschakeld.

8

Kunt u aangeven welke factoren en parameters worden meegenomen in het onderzoek van de Gezondheidsdienst naar de uitbraak van de Q-koorts en besmetting van bewoners? Op welke wijze zullen de resultaten door u worden gebruikt voor toekomstig beleid?

8

Momenteel wordt naar aanleiding van de uitbraak medisch onderzoek verricht door de Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst (GGD) Hart van Brabant en veterinaire onderzoek door de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD). GGD en RIVM verrichten een bevolkingsonderzoek naar Q-koorts in en rond Herpen. Het onderzoek is erop gericht om risicofactoren en mogelijke bronnen te identificeren en de manier van overdracht van dieren naar mensen op te helderen. De gegevens worden geanalyseerd door het RIVM.

De GD verricht een nader onderzoek bij de bedrijven in zuidelijk Nederland, waar in 2006 en 2007 sprake was van Q-koorts die gepaard ging met klinische verschijnselen bij dieren. Het op elkaar afgestemde humane en veterinaire onderzoek is erop gericht om meer te weten te komen over de mogelijke bronnen en risicofactoren voor het oplopen van een infectie.

De GGD continueert in samenwerking met de VWA, bron- en contact opsporing en brengt aan de hand van een vragenlijst de risico's in kaart bij patiënten, waar nodig aangevuld door onderzoek bij dieren.

Wanneer de onderzoeken nieuwe inzichten opleveren worden deze uiteraard meegenomen bij het formuleren van beleid.

9

Kunt u aangeven hoeveel mensen in de afgelopen jaren zijn besmet met de Q-koortsbacterie? Heeft zich daarbij een significante stijging in het aantal gevallen of wijziging in virulentie voorgedaan? Zo ja, waaraan is die stijging van het aantal ziektegevallen toe te schrijven? Zo neen, beschouwt u de Q-koorts als stabiel of onder controle?

9

Jaarlijks worden gemiddeld vijf tot tien patiënten met Q-koorts gemeld bij de GGD'en. Dit jaar is er sprake van een aanzienlijke toename van gevallen in de provincie Noord-Brabant: 66 bevestigde gevallen en 24 vermoedelijke gevallen waar nog onderzoek naar loopt. In totaal zijn er in heel Nederland 82 patiënten gemeld bij de GGD'en.

De ongebruikelijke toename van Q-koorts lijkt over het hoogtepunt te zijn, maar er werden in augustus nieuwe gevallen gemeld; de situatie lijkt stabiel, maar de uitbraak is mogelijk nog niet afgelopen.

10

Deelt u de mening dat de omvang van de veehouderijsector in het dichtbevolkte Nederland steeds grotere risico's teweeg brengt voor de volksgezondheid? Zo ja, op welke wijze wilt u dit risico aanpakken en binnen welke termijn? Zo neen, waarom niet en wat wijst erop dat uitbraken van dierziekten geen potentiële gevaren vormen voor de volksgezondheid?

10

Er zijn geen gevallen bekend waaruit blijkt dat de volksgezondheid grote risico's loopt door de omvang van de veehouderijsector in Nederland. De veterinaire infrastructuur in Nederland staat op hoog niveau, monitoring en surveillance zijn goed georganiseerd. Door een goede samenwerking tussen de veterinaire en de humane sector wordt ernaar gestreefd eventuele risico's voor de volksgezondheid tijdig te ontdekken en aan te pakken.

Uitbraken van onder meer aviaire influenza zijn aanleiding om ook andere potentiële ziektedreigingen goed te blijven monitoren en om de samenwerking tussen de veterinaire en de humane sector te intensiveren.

11

Deelt u de mening dat de omvang van de veehouderijsector leidt tot een verhoogde kans op de uitbraak van besmettelijke dierziekten en daarmee het onnodig lijden en sterven van dieren? Zo ja, op welke wijze en binnen welke termijn wilt u het risico op uitbraken verkleinen? Zo neen, wat is volgens u de reden voor de toename in het aantal uitbraken van (nieuwe) dierziekten?

11

De oorzaak van de toename in het aantal uitbraken van (nieuwe) dierziekten kent een aantal oorzaken. Geconstateerd moet worden dat in de laatste decennia het proces van industrialisatie heeft geleid tot klimaatveranderingen. Daarbij verschuiven de grenzen van de habitats voor verschillende dierziekten en vectoren richting de polen waardoor de kans op insleep uit (sub)tropische landen toeneemt. Daarbij kunnen de ziektekiemen ook gebruik maken van vectoren (m.n. insecten) voor hun verplaatsing. Ook heeft de wereldwijde handel in levende dieren en dierlijke producten de afgelopen decennia een grote groei doorgemaakt. Al deze ontwikkelingen hebben ertoe geleid dat Nederland kwetsbaar is voor uitbraken van nieuwe ziekten. Het tijdig signaleren van (nieuwe) dierziekten door middel van risicogebaseerde monitoringsprogramma's is daarom van groot belang.

12

Deelt u de mening dat in Nederland de mogelijkheden voor het (intensief) houden van vee ophouden daar waar de gevaren voor de volksgezondheid beginnen? Zo ja, op welke wijze wilt u deze insteek in uw beleid tot uitdrukking laten komen en binnen welke termijn? Zo nee, waarom niet en hoeveel risico mag de volksgezondheid lopen voordat een start wordt gemaakt met een ander beleid ten aanzien van het bestaansrecht van de (intensieve) veehouderij in haar huidige vorm?

12

De toename van het aantal uitbraken van (nieuwe) dierziekten zoals beschreven in vraag 11, kan ook een bedreiging vormen voor de volksgezondheid. Sommige ziekten kunnen de sprong van dier naar mens maken. Voorbeelden hiervan uit de afgelopen jaren zijn de variant van Creutzfeld-Jacob veroorzaakt door BSE en vogelgriep. In sommige gevallen kunnen ziekten zich verder ontwikkelen en overdraagbaar worden van mens op mens. Zo werd de wereld in 2003 opgeschrikt door SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) en bestaat op dit moment als gevolg van het aanhoudende vogelgriepvirus H5N1, angst voor een griepandemie. Het is dan ook van groot belang om dierziekten goed te monitoren. Early warning en respons van opduikende zoönosen (dierziekten die overdraagbaar zijn van dier op mens) moeten op een adequate wijze zijn ingericht en dienen goed gecoördineerd te verlopen. Inmiddels is opdracht gegeven aan een breed consortium om te komen tot een prioritering van opduikende zoönosen.

De recente uitbraak in Herpen van Q-koorts onder mensen is op dit moment geen aanleiding om het bestaansrecht van de intensieve veehouderij in Nederland ter discussie te stellen. Wel toont Q-koorts aan dat goede monitoring in de veterinaire wereld ook van groot belang is voor de volksgezondheid en dat samenwerking tussen de veterinaire en de humane sector essentieel is.

1) <http://www.omroepbrabant.nl/news.aspx?id=86431>

2) Leeuwarder Courant, 29 augustus 2007

Q-koorts

A78

Q-fever, Query-fever, *Coxiella burnetii*-infectie

1. Algemeen

Q-koorts is een zoönose met als belangrijkste besmettingsbron voor de mens koeien, schapen en geiten. Ook honden, katten, konijnen, duiven en andere vogels kunnen voor besmetting zorgen. Teken worden als vector voor besmetting van dier naar dier beschouwd. De 'Q' in Q-koorts verwijst naar het woord 'Query', wat vraag of vraagteken betekent. Tot 1937 was de verwekker van de ziekte namelijk onbekend.

2. Ziekte

2.1 Verwekker

Q-koorts wordt veroorzaakt door *Coxiella burnetii*, een pleomorfe coccobacil met een gramnegatieve celwand uit de orde *Rickettsiales*. De bacterie vertoont een ontwikkelingscyclus. De twee morfologische stadia verklaren waarschijnlijk de hoge resistentie van *C. burnetii* tegen fysische en chemische invloeden, inclusief desinfectantia. (Raou05)

De bacterie is een obligaat intracellulair groeiend micro-organisme en is in staat om in de phagolysosomen van de gastheercel te overleven, waar de lage pH het metabolisme en de vermenigvuldiging stimuleert.

Een belangrijke eigenschap van *C. burnetii* is de antigene variatie ten gevolge van gedeeltelijk verlies van het lipopolysaccharide (LPS). Het LPS is een belangrijke virulentiefactor voor *C. burnetii*. De fase-I-antigenen zijn aantoonbaar als *C. burnetii* uit mensen of dieren wordt geïsoleerd. Deze fase is zeer infectieus. Na een aantal passages in weefselkweken treedt er modificatie van het LPS op wat resulteert in een antigene shift naar de fase-II-vorm die veel minder infectieus is. Dit fenomeen is belangrijk voor de serologische differentiatie tussen acute en chronische Q-koorts. (Boss04)

2.2 Pathogenese

De pathogenese van *C. burnetii* is nog niet volledig bekend maar het bacteriële lipopolysaccharide speelt een belangrijke rol. Ook de interactie van *C. burnetii* met het immuunsysteem is complex en nog minimaal in kaart gebracht. Van belang is de potentie van het organisme om te groeien en zich te vermenigvuldigen in het phagolysosoom. Dieren die geïnficeerd zijn met *C. burnetii* hebben in het algemeen geen symptomen, met uitzondering van abortus. Tijdens een abortus of geboorte contamineren de geïnficeerde placenta en het vruchtwater de omgeving. Ook kan contaminatie van de omgeving met *C. burnetii* plaatsvinden doordat geïnficeerde dieren de bacterie uitscheiden in de urine en feces. De mens wordt geïnficeerd door inhalatie van gecontamineerde fijne stofpartikels of door consumptie van besmette rauwe melk(-producten).

Het micro-organisme vermenigvuldigt zich in de longen en vervolgens vindt verspreiding door het lichaam plaats via het bloed. Deze invasie resulteert in systemische symptomen en in een spectrum van klinische manifestaties, afhankelijk van de geïnhaleerde dosis en waarschijnlijk ook van de karakteristieken van de infecterende stam. In de gezonde gastheer wordt de vermenigvuldiging van *C. burnetii* door macrofagen onder controle gebracht en worden granulomen gevormd. In sommige personen is de macrofaag niet in staat *C. burnetii* te doden.

2.3 Incubatieperiode

Gemiddeld twee tot drie weken, oplopend tot zes weken. De incubatieperiode is afhankelijk van het aantal organismen dat aanvankelijk de patiënt infecteert. Infecties met een groter aantal organismen resulteren in een kortere incubatieperiode. (Raou05)

2.4 Ziekteverschijnselen

De ziekteverschijnselen van Q-koorts zijn zeer variabel en niet specifiek. De meeste infecties verlopen asymptomatisch, subklinisch of als een griepachtige ziekte. Aangezien het een gegeneraliseerde infectieziekte is met hematogene verspreiding kunnen symptomen zich in principe in alle orgaansystemen voordoen.

Acuut ziektebeeld

Het acute ziektebeeld gaat vaak samen met een pneumonie of een, meestal subklinisch verlopende, hepatitis. Bij klinisch manifeste gevallen is er meestal een acuut begin met heftige hoofdpijn en hoge, vaak remitterende koorts (temperatuur schommelend tussen 38.5 en 40.5°C). Verder komen koude rillingen, spierpijn, anorexie, misselijkheid, braken, diarree en relatieve bradycardie regelmatig voor. Braken en diarree kunnen bij kinderen soms leiden tot uitdroging.

Niet-productieve hoest en thoracale pijn wijzen - vaak zonder duidelijke afwijkingen bij fysische diagnostiek - op een pneumonie.

Chronisch ziektebeeld

Het chronische ziektebeeld manifesteert zich vaak als een endocarditis.

De chronische vorm van Q-koorts wordt gedefinieerd als een ziekte die langer dan zes maanden bestaat. Bij deze chronische vorm kunnen de genoemde symptomen tot tien jaar na de eerste besmetting optreden.

Bijzondere lokalisaties

Verder zijn bij Q-koorts beschreven: pericarditis (<1%), myocarditis (0,5-1%), meningo-encephalitis (1%) en huiduitslag (5-21%). Meer zeldzame manifestaties zijn een pancreatitis, orchitis, neuritis optica, vasculaire infectie en osteo-articulaire infectie. (Mau99)

Meestal geneest Q-koorts spontaan na een à twee weken. Zelden is er sprake van een dodelijke afloop (sterfte < 1% van de onbehandelde klinische gevallen). De kans op een miskraam of intra-uteriene vruchtdood ligt echter waarschijnlijk veel hoger. (Par06)

2.5 Verhoogde kans op ernstig beloop

De chronische vorm komt vaker voor bij patiënten met reeds bestaande hartklepafwijkingen. Tevens lopen personen met een verminderde weerstand (als gevolg van bijvoorbeeld transplantatie, kanker, chronische nierziekte of zwangerschap) meer risico ziek te worden na besmetting. (Raou05)

2.6 Immuniteit

Immuniteit is na een infectie meestal levenslang, maar herinfectie komt ondanks de aanwezigheid van antistoffen voor (hoewel zelden). (CDC)
Eradicatie van de *C. burnetii*-infectie treedt op door T-celgedemedieerde immuunmechanismen en is waarschijnlijk niet compleet. (Raou05) Na een initiële immunerespons van het lichaam op de bacterie kan een relapse van de infectie optreden die chronisch kan worden. De immunerespons bij een chronische infectie is ineffectief en dysregulatie van de cytokinerespons lijkt een centrale rol te spelen. (Scol04, Maur99) Verder is uit onderzoek gebleken dat reactivatie van *C. burnetii* gedurende de zwangerschap plaatsvindt in dieren; waarschijnlijk is dit ook bij de mens van betekenis. Mogelijke reactivatie van Q-koorts is gedocumenteerd bij patiënten met verworven suppressie van de immuniteit (waaronder patiënten met kanker, lymfomen of hivinfectie) en bij zwangeren. Ook blijkt dat onder hivgeïnfecteerde personen vaker patiënten met Q-koorts worden gediagnosticeerd en deze personen ook vaker symptomen hebben dan de algemene populatie. (Raou93)

3. Diagnostiek

3.1 Microbiologische diagnostiek

De diagnose Q-koorts wordt serologisch bevestigd. Indirecte immunofluorescentie is de referentiemethode. Een andere techniek die gebruikt kan worden is de complementbindingsreactie (CBR).

Bij acute infecties zijn de antistoftiters tegen fase-II-antigeen hoger dan tegen fase I. Pas vier maanden na de infectie bereiken de antistoffen tegen fase I hun hoogste waarde. IgM-antistoffen kunnen lang persisteren (tot langer dan zes maanden) en zijn in een eenmalig afgenomen serum van beperkte waarde voor de diagnostiek. Een hoge IgM-antistoftiter of een viervoudige titerstijging van IgG tegen fase-II-antigenen is bewijzend voor een acute infectie. Een hoge IgG-titer tegen fase-I-antigenen (naast fase II) duidt op een chronische infectie.

Door middel van DNA-detectiemethoden (PCR) is het mogelijk om *C. burnetii*-DNA te isoleren uit klinische monsters zoals leverbiopt, placentaweefsel, foetaal weefsel en bloed (plasma of serum), of van hartkleppen (met name van waarde bij patiënten met endocarditis).

Een gevalideerde PCR is nog niet beschikbaar in Nederland. (Fen04)

C. burnetii kan uit bloed en uitscheidingsproducten worden geïsoleerd en gekweekt in een conventionele weefselkweek (Vero cellen, monkey kidney cellen). Door het hoge infectierisico voor laboratoriumpersoneel gebeurt dit alleen in gespecialiseerde laboratoria (BSL-3).

3.2 Overige diagnostiek

Aangezien klachten en symptomen niet specifiek zijn is het moeilijk om een diagnose te stellen zonder een geschikte laboratoriumtest. Het aantal witte bloedcellen is gewoonlijk normaal en een lichte stijging van de leverenzymen wordt in vrijwel alle patiënten waargenomen. In patiënten met hepatitis kunnen de typische 'doughnut granuloma' (fibrine en ontstekingscellen rondom een centrale opheldering) in een leverbiopsie worden gezien. (Mad03)

4. Besmetting

4.1 Reservoir

Q-koorts is een zoonose. Koeien, schapen en geiten zijn de primaire reservoirs van *C. burnetii* maar ook huisdieren en vogels kunnen voor besmetting zorgen. *C. burnetii* kan zich in teken handhaven en deze ectoparasieten infecteren waarschijnlijk landbouwhuisdieren en andere dieren.

4.2 Besmettingsweg

Zonder klinische symptomen te vertonen kunnen dieren chronisch geïnfecteerd zijn en de bacterie uitscheiden in onder andere urine, feces, placentair weefsel en vruchtwater. Na indrogen van deze uitscheidingsproducten wordt het micro-organisme via fijne stofpartikels afkomstig van bijvoorbeeld stallen, weilanden, ruwe wol en huiden verspreid. Door inhalatie van deze gecontamineerde stof kan infectie van mensen optreden. Ook door consumptie van besmette rauwe melk(-producten) is besmetting mogelijk. Zeer uitzonderlijk is besmetting bij de mens middels een tekenbeet en perinataal van moeder op kind. (CDC) Q-koorts is in het buitenland een gerapporteerde laboratoriuminfectie. (Col99)

Aangezien *C. burnetii* bijzonder resistent is tegen chemische en fysische invloeden, de infectie via inhalatie plaatsvindt en een enkel organisme in een vatbaar persoon ziekte kan veroorzaken zou dit organisme als een biologisch wapen kunnen worden gebruikt.

4.3 Besmettelijke periode

Dieren zijn besmettelijk zolang zij de bacterie bij zich dragen.

4.4 Besmettelijkheid

Het organisme is resistent voor een warme, droge omgeving en voor de meeste desinfectantia. Deze eigenschappen maken het voor het organisme mogelijk om langdurig in de omgeving te overleven. Dierproducten (inclusief excreta) kunnen door de grote resistentie tegen omgevingsinvloeden van *C. burnetii* langdurig besmettelijk zijn. Een inoculum van slechts enkele organismen is nodig om infectie en ziekte te veroorzaken.

Wereldwijd is sinds de jaren 80 het aantal laboratoriuminfecties (infecties op een laboratorium opgelopen bij het kweken) met *C. burnetii* afgenomen, maar ze worden nog steeds gemeld. In 1978 was het nummer twee op de lijst van meest gerapporteerde laboratoriuminfecties met een totaal van 280 gevallen. De meeste betrokken laboratoria rapporteerden meer dan één geval, wat de hoge besmettelijkheid van de bacterie weerspiegelt. (Coll99)

5. Desinfectie

Oppervlakken (excreta in besmette dierenverblijven):	standaardmethode 2.1.1
Instrumenten (excreta van besmet vee en huisdier):	standaardmethode 2.2.1
Instrumenten (wel huid- of slijmvliesdoorborend):	niet van toepassing
Textiel (excreta van besmet vee en huisdieren):	standaardmethode 2.3.2
Intacte huid:	niet van toepassing
Niet-intacte huid (wond):	niet van toepassing
Handen:	standaardmethode 2.4.3

6. Verspreiding

6.1 Risicogroepen

Mensen die beroepsmatig met vee in aanraking komen, zoals veehouders, dierenartsen, abattoirpersoneel en laboratoriummedewerkers die werken met geïnfecteerde dieren of weefselkweken, lopen de meeste risico op besmetting. Ook wolspinsters en wolkaarders behoren tot de risicogroep.

6.2 Verspreiding in de wereld

Q-koorts komt wereldwijd voor, behalve in Nieuw Zeeland. De incidentie van Q-koorts varieert van regio tot regio.

Seroprevalentie van Q-koorts in enige landen: (Arri05, Rich83, Maur99)

Land	Jaar	Aantal blootgestelde personen	Test	Seroprevalentie (%)
Canada	1997-1998	7658 (zwangeren)	IF	4
Canarische eilanden	2003	662	IF	36
Frankrijk	1995	790 (bloeddonoren)	IF	0,4
	1996	620 (bloeddonoren)		3
		785 (algemene populatie)		5
Japan	2001	267 (dierenartsen)	IF	14
		352 (medisch personeel)		5
	2003 (bloeddonoren)		4	
Nederland	1983	359 (bloeddonoren)	IF	24
		221 (dierenartsen)	IF	84
Verenigd Koninkrijk	1995	385 (personeel boerderij)	IF	27
		395 (personeel politie en hulpdienst)		11

Het genoemde hoge percentage in Nederland is gedeeltelijk mogelijk ten gevolge van de gebruikte test (IF = Immunofluorescentie).

Enige belangrijke recente uitbraken van Q-koorts: (Arri05)

Jaar uitbraak	Land	Bron	Aantal patiënten	Diagnose
2003	Italië	Schape	133	IF
2002	Frankrijk	Schape	88	IF
1999	Israël	Personeel keuken	16	ELISA
1998	Australië	Schape (abattoir)	33	Serologie/PCR
1997	Bosnië	Schape	26	Serologie

Noemenswaardig is de uitbraak in Uruguay in 1956. (Somm87) Deze uitbraak trad op onder het personeel van een vleesfabriek waarvan 814 van de 1358 klinisch verdachte patiënten serologisch bevestigd werden. Een andere grote uitbraak vond plaats in Zwitserland in 1987. (Dup87) Deze uitbraak werd duidelijk drie weken nadat ongeveer 900 schape vanuit de alpiene weilanden naar de vallei waren afgedaald. Geografisch bereikte de epidemie alle plaatsen die langs deze route lagen. In totaal ontwikkelde 21,1% van de populatie in deze dorpen Q-koorts gedurende deze periode.

6.3 Voorkomen in Nederland

In de laatste decennia zijn er in Nederland gemiddeld twintig humane gevallen per jaar gemeld. Dit is waarschijnlijk een onderreportage omdat serologisch onderzoek heeft uitgewezen dat besmettingen veel frequenter voorkomen. In het verleden (tot en met 2002) lag het aantal meldingen van Q-koorts aan de IGZ bovendien veel lager dan het aantal gevallen van Q-koorts dat gerapporteerd werd door laboratoria in Nederland, wat ook duidt op onderrapportage van meldingen in die tijd. (Gag03, Dij05) In recentere jaren (2003 en 2004) zijn hier echter geen aanwijzingen meer voor. (Dij05)

Uit analyse van surveillancedata van de periode april 2003 tot en met maart 2005 blijkt dat er geen sprake is van een seizoenseffect van Q-koorts in Nederland: verspreid over het jaar doet zich af en toe een geval voor. De gemiddelde leeftijd van patiënten met Q-koorts in ons land is ruim 50 jaar. Bijna 70% van de patiëntenpopulatie is van het mannelijk geslacht. Tweederde deel van de patiënten waarbij Q-koorts gemeld wordt, wordt in het ziekenhuis opgenomen. (Dij05)

7. Behandeling

Acute Q-koorts verloopt doorgaans weinig ernstig met een spontaan herstel na één tot twee weken. Therapie kan de ziekte duur bekorten en de kans op complicaties verminderen. Het antibioticum van eerste keus bij acute Q-koorts is doxycycline (1 dd 200 mg) gedurende 15 tot 21 dagen. Quinolonen (bijvoorbeeld ofloxacin 2 dd 400 mg) zijn een goed alternatief. Zwangeren kan men behandelen met trimethoprim-sulfamethoxazol (2 dd 160 mg / 800 mg). De behandeling van zwangeren voorkomt een abortus en na de zwangerschap moet gecontroleerd worden op chroniciteit van de infectie zodat een eventuele nabehandeling kan plaatsvinden.

Een algemene mening over de behandeling van patiënten met chronische Q-koorts ontbreekt. De lijn is dat een combinatie van twee middelen wordt aanbevolen, waaronder tenminste doxycycline. De geadviseerde minimumduur van de behandeling varieert van achttien maanden tot vier jaar.

Een mogelijke behandeling is een combinatie van doxycycline (1 dd 200 mg) en een quinolon (bijvoorbeeld ofloxacin 2 dd 400 mg) of rifampicine (2 dd 300 mg) of trimethoprim-sulfamethoxazol gedurende tenminste twee jaar. Alternatief is doxycycline (1 dd 200 mg) plus hydroxychloroquine (3 dd 200 mg) gedurende anderhalf tot drie jaar.

Chirurgie om de beschadigde hartkleppen te vervangen kan soms noodzakelijk zijn.

Verder zijn ook succesvolle behandelingen bekend van patiënten behandeld met tetracycline, chloramphenicol, lincomycine en ciprofloxacine. (Mau99) In de literatuur is recent (2005) een patiënt beschreven met een *C. burnetii*-pneumonie die succesvol met moxifloxacin (1 dd 400 mg) gedurende tien dagen werd behandeld. Over mogelijke

behandeling met levofloxacin is in de literatuur (nog) niets bekend.

8. Primaire preventie

8.1 Immunisatie

In Nederland is geen commercieel vaccin beschikbaar.

8.2 Algemene preventieve maatregelen

Vermijden van consumptie van rauwe melk of melkproducten. Het organisme wordt geïnactiveerd door pasteurisatie of koken. Aan zwangere vrouwen wordt het advies gegeven om contact met landbouwhuisdieren op bedrijven die verdacht zijn voor Q-koorts te vermijden. Aangezien Q-koorts hoofdzakelijk een beroepsziekte is richt het voorkomen van de ziekte zich met name op deze groep. Bedrijven met landbouwhuisdieren met abortusproblemen dienen goede hygiëne- en beschermingsmaatregelen te nemen.

9. Maatregelen naar aanleiding van een geval

9.1 Bronopsporing

Bronopsporing is zinvol bij alle gevallen. Als een bron gevonden is moeten de mogelijke maatregelen getroffen worden ter beperking van contacten met geïnfecteerde dieren en hun uitscheidingsproducten, en om verspreiding van besmette aerosolen te voorkomen. Aangezien Q-koorts in Nederland bij veel dieren voorkomt en via stof over grote afstanden kan worden verslept, leidt bronopsporing zelden tot situaties waarop preventieve maatregelen genomen kunnen worden. Toch is bronopsporing zinvol om consumptie van rauwemelkproducten op te sporen, zwangeren in de omgeving het advies te geven contact met landbouwhuisdieren op bedrijven die verdacht zijn voor Q-koorts te vermijden en nog eens aandacht te vragen voor goede hygiëne- en beschermingsmaatregelen in de (plaatselijke) veehouderij. Als mogelijke bron in Nederland zijn ook de wol van de amateurwolspinsters en de kinderboerderij in het verleden beschreven. Wanneer zich meer gevallen in een zelfde regio voordoen is brononderzoek altijd aangewezen. Een gezamenlijke actie met de regionale Voedsel en Waren Autoriteit en GGD verdient aanbeveling.

9.2 Contactonderzoek

Niet nodig. Q-koorts wordt niet van mens op mens overgedragen.

9.3 Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Geen mens-op-mensoverdracht, dus geen isolatie van opgenomen patiënt nodig.

9.4 Profylaxe

In individuele gevallen is na hoge expositie aan bewezen positief materiaal profylaxe aan te raden. De profylaxe bestaat uit doxycycline (2 dd 100 mg) gedurende vijf tot zeven dagen beginnend acht tot twaalf dagen na de besmetting. (Mad03)

9.5 Wering van werk, school of kinderdagverblijf

Wering is niet nodig omdat Q-koorts niet van mens tot mens overdraagbaar is.

10. Overige activiteiten

10.1 Meldingsplicht

Q-koorts is een meldingsplichtige ziekte groep C. Het laboratorium waar de desbetreffende ziekteverwekker is vastgesteld, dient dit te melden aan de GGD. De GGD meldt anoniem conform de Infectieziektenwet en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten. De interpretatie van de test geschiedt door het laboratorium dat de test heeft verricht.

Meldingscriterium:

- een patiënt met een passend klinisch beeld
- en
- aantonen van een seroconversie of viervoudige of grotere stijging van de IgG-antistoftiter tegen *C. burnetii* in een serumpaars (sera afgenomen in de acute fase en de herstelfase met een tussenpoos van twee of meer weken) door middel van de indirecte immunofluorescentie of complementbindingsreactie (CBR)
- of
- aanwezigheid van IgM-antistoffen tegen fase II van *C. burnetii*
- of
- aanwezigheid van antistoffen tegen fase I van *C. burnetii* (chronische infectie).

10.2 Inschakelen van andere instanties

Melden aan de regionale Voedsel en Waren Autoriteit.

10.3 Andere protocollen en richtlijnen

Voedsel en Waren Autoriteit. Protocol Q-koorts 2001. Website: www.vwa.nl

10.4 Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal

Geen.

10.5 Literatuur

- Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Vet. Res.* 2005;36:327-349.
- Bossi P, Tegnell A, Baka A, Looock F van, Hendriks J, Werner A et al. Bichat guidelines for the clinical management of Q fever and bioterrorism-related Q fever. *Eurosurveillance* 2004;9(12).
- Centers for Disease Control and Prevention, Q fever: Website: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/qfever>.
- Collins CH, Kennedy DA, eds. *Laboratory-acquired Infections: History, Incidence, Causes and Preventions*, fourth edition. Butterworth Heinemann, Oxford 1999.
- Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol.* 1987;2:282-7.
- Dijkstra F, Plas SM van der, Meijer A, Wilbrink B, Jong JC de, Bartelds AIM. Surveillance van respiratoire infectieziekten in 2004/2005. *Infectieziekten Bulletin* 2005;6:198-205.
- Fenollar F, Raoult D. Molecular genetic methods for the diagnosis of fastidious microorganisms. *APMIS* 2004;112:758-807.
- Gageldonk-Lafeber AB van, Koopmans MPG, Bosman A, Heijnen MA. Het vóórkomen van Q-koorts in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2003;14:173-177.
- Langley JM, Marrie TJ, Leblanc JC, Almudevar A, Resch L, Raoult D. *Coxiella burnetii* seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:228-32.
- Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis* 2003;3:709-21.
- Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:518-553.
- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet.* 2006; 367:679-88.
- Raoult D, Levy PY, Dupont HT, Chicheportiche C, Tamalet C, Gastaut JA, Salducci J. Q fever and HIV infection. *AIDS* 1993;7:81-6.
- Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005;5:219-26.
- Richardus JH. Q-koorts in Nederland: klinische, epidemiologische en immunologische aspecten. Proefschrift, Pijnacker: Dutch Efficiency Bureau, 1985.

Q-koorts

- Richardus JH, Donkers A, Dumas AM, Schaap GJP. Q fever in The Netherlands: a sero-epidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983. *Epidem Inf* 1987;98:211-219.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum voor Infectieziekten Epidemiologie. Meldingscriteria Q-koorts. http://www.rivm.nl/isis/ggd/beschrijving_diag/Q-KO.html.
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Meldingen Infectieziektenwet. *Infectieziekten Bulletin* 2005;16:03. <http://www.rivm.nl/infectieziektenbulletin/>
- Rosenbloom M, Leikin JB, Vogel SN, Chaudry ZA. Biological and Chemical Agents: A Brief Synopsis. *Am J Ther*. 2002;9:5-14.
- Scola B la, Maltezou H. Legionella and Q fever community acquired pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:171-7. Review.
- Somma-Moreira RE, Caffarena RM, Somma S, Perez G, Monteiro M. Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev Infect Dis*. 1987;2:386-7.

Natural history and pathophysiology of Q fever

D Raoult, T J Marrie, J L Mege

Q fever is a zoonosis caused by *Coxiella burnetii*. Infection with *C burnetii* can be acute or chronic, and exhibits a wide spectrum of clinical manifestations. The extreme infectivity of the bacterium results in large outbreaks and makes it a potential bioweapon. In the past decade, the complete genome sequencing of *C burnetii*, the exploration of bacterial interactions with the host, and the description of the natural history of the disease in human beings and in experimental models have all added to our knowledge about this fascinating disease. Advances in understanding the pathophysiology and natural history of Q fever are reviewed.

Q fever is a zoonosis caused by *Coxiella burnetii*, and is prevalent in most places in the world except New Zealand. The extreme infectivity of the bacterium makes it a potential bioweapon—it is classified as a group B agent by the Centers for Disease Control and Prevention in the USA.¹

Presentation of the disease is extremely variable and infection may lead to asymptomatic seroconversion, acute disease (ranging from a flu-like syndrome to severe pneumonia requiring intensive care), or chronic infection (manifesting mainly as endocarditis).² Variability in the clinical expression may be caused by host factors, the extent of exposure, or bacterial virulence factors. We review the current knowledge of Q fever, with emphasis on the pathophysiology of this disease.

The disease

The natural history of Q fever in human beings is shown in figure 1. Following exposure to *C burnetii*, a non-immune person develops a primary infection that is asymptomatic in 60% of cases (panel).⁴ This infection is followed by an immune response that may or may not be symptomatic, and that results in control of bacterial multiplication. Antibodies appear, mainly directed against phase II antigen. *C burnetii* DNA is detectable in the serum during the early phase of the infection. When antibodies reach a high level, bacterial DNA is no longer detectable by PCR.⁵ Biopsy samples of infected organs may show granulomas.⁴ Most patients spontaneously recover.⁵

Certain conditions—eg, pregnancy, immunosuppression, heart valve lesions, and vascular abnormalities—predispose individuals to chronic Q fever.⁶ The clinical localisation of the infection depends, in part, on host factors. People with chronic infection are not able to eradicate *C burnetii* unaided; bactericidal treatment is necessary to cure the disease.⁴ The combination of doxycycline and hydroxychloroquine has been shown to be the most effective for this purpose.⁷

Acute Q fever

Route of infection

The majority of natural *C burnetii* infections are the result of inhalation of contaminated aerosols.⁴ Other,

less common, routes of infection include the digestive tract or skin injection.

Sex and age

Age appears to be a risk factor for Q fever. After comparable exposure levels and seroconversion rate in the largest outbreak described in Switzerland, symptomatic Q fever was five times more likely to occur in those 15 years old or above than in those under 15 years of age.^{8,9} A study in Greece¹⁰ showed that the prevalence of clinical cases in children substantially increased with age. Children younger than 5 years of age were less frequently diagnosed with Q fever than those aged 5–10 years, who in turn were less frequently affected than those aged 10–15 years.

Sex is also a risk factor: despite comparable exposure and seroprevalence in France, the male-to-female ratio for *C burnetii* infection is 2.45 in adults.^{2,8} Interestingly, this bias by sex is not found in children in Greece or France.⁸ The predisposition for infection in men may be explained by differences in sex hormones.

Clinical presentation

The clinical presentation of Q fever, including the proportion of people presenting with pneumonia and/or hepatitis, varies greatly from series to series and depends on the geographic origin of the infection. For example, pneumonia is more common than hepatitis in eastern Canada, while in southern Spain pneumonia is

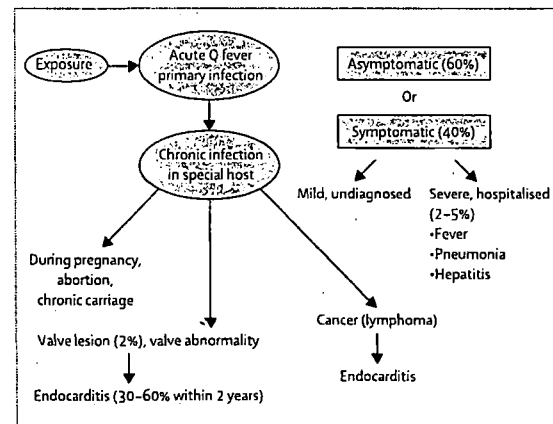


Figure 1: Pathophysiology of Q fever.

Lancet Infect Dis 2005; 5: 219–26

DR and JLM are at the Unité des Rickettsies, CNRS UMR 6020, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France; TJM is at the University of Alberta, Walter Mackenzie Health Sciences Center, Edmonton, Alberta, Canada.

Correspondence to: Professor Didier Raoult, Unité des Rickettsies, CNRS UMR 6020, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, France. Tel +33 491 385 517; fax +33 491 387 772; Didier.Raoult@medecine.univ-mrs.fr

Panel: Clinical manifestations of Q fever^{2,3}

Primary infection	
● Asymptomatic	60%
● Acute, self limited	38%
● Acute, hospitalised	2%
● Acute disease during pregnancy	<0.5%
Chronic infection	
● Endocarditis	78%
● Vascular disease	9%
● Chronic infection after pregnancy	5%
● Other	8%

rare, and hepatitis is very common. In southern France, pneumonia is common and hepatitis very common.⁴

The clinical expression of acute Q fever is also associated with host factors, since those patients presenting with pneumonia are often immunocompromised.² In two published series including more than 1000 patients,^{4,11} the most common clinical presentations of Q fever were pneumonia, hepatitis, and isolated fever (table 1). Pericarditis and myocarditis are each found in 1% of cases (table 2). Neurological manifestations range from the more common headaches to rare manifestations such as meningitis, meningoencephalitis, and peripheral neuropathies. Dermatological lesions are more common than generally thought, and include transient punctiform rashes, maculopapular eruptions, and, more rarely, erythema nodosum.^{2,12,15}

Although Q fever is usually mild and recovery can occur without therapy, some patients may develop acute respiratory distress syndrome. Chronic fatigue syndrome has been reported following Q fever in England and Australia,^{16,17} but has not been found in the USA.¹⁸ Primary infection in pregnant women, whether or not symptomatic, may be followed by abortion, prematurity, or low birth weight. The fetus may be infected during pregnancy.¹⁹ Moreover, Q fever may become chronic after delivery and be associated with recurrent miscarriages.

Chronic Q fever

Patients with chronic Q fever differ from those with acute disease in age, predisposing conditions, and clinical and laboratory findings (table 2). Endocarditis and vascular infection nearly always occur in patients with underlying lesions. Patients with clinically unknown or mild valve lesions, such as bicuspid aortic valve or minimal mitral insufficiency, or those with mitral valve prolapse are also at risk. Systematic echocardiography to exclude underlying cardiac lesions is recommended in all people with acute Q fever. Of

those people with valve lesions, 30–50% will develop chronic endocarditis.⁶ The clinical picture depends very much on the diagnostic delay.¹¹ Q fever endocarditis does not typically resemble acute endocarditis, since fever is frequently recurrent or absent, and vegetations (figure 2) may be difficult to detect by echocardiography. Routine blood cultures are negative. However, the modified Duke criteria—which include *C burnetii* serology as a major criterion—usually help with the diagnosis.²⁰ Chronic Q fever endocarditis or vascular infection naturally evolves to death. Bactericidal treatment for 18 months to life⁴ should eradicate any remaining *C burnetii* and avoid relapses.

The bacterium

C burnetii is a small, obligate intracellular Gram-negative bacterium. Phylogenically, the bacterium was reclassified from the order Rickettsiales to Legionellales, and falls in the gamma group of proteobacteria on the basis of the sequence of its 16S rRNA.²¹ Within this proteobacteria group, the bacterium's phylogenetic neighbours include *Legionellae* spp, *Francisella tularensis*, and *Rickettsiella* spp.⁴ All these bacteria exhibit the ability to multiply within cells. The genome of the first American isolate of *C burnetii*, the Nine Mile strain, obtained from a tick, has been sequenced.²²

Genetic variations among *C burnetii* strains have been studied. The genome size, as determined by pulse field electrophoresis, varies from 1.5 to 2.4 Mb. *C burnetii* has a circular chromosome and a facultative plasmid. Four plasmid types have been found—QpH, (36 kb), QpRS (39 kb), QpDG (42 kb), and QpDV (33 kb)—and some bacteria are plasmidless.²³ The presence of a specific plasmid is associated with a specific genovar and may also be associated with specific features such as lipopolysaccharide type or growth kinetics.

When cultured in eggs or cell cultures, *C burnetii* exhibits an antigenic variation associated with loss of virulence. The wild virulent form, named phase I, shifts to a mutant, avirulent form named phase II. Surprisingly, the phase II antigen is the first to be detectable during acute Q fever, whereas high levels of phase I antibodies are detected during chronic Q fever. In the Nine Mile strain this shift in phase is caused by a large chromosomal deletion. The deleted region comprises putative genes for the addition of sugars to

Manifestation	Pneumonia	Hepatitis
Immunosuppression	15%	2%
Fever	82%	98%
Headaches	33%	61%
Myalgias	22%	44%
Thrombocytopenia (<150×10 ⁹ cells/L)	9%	48%
ESR (>20 mm/h)	38%	59%

Table 1: Differences in clinical presentation with pneumonia or hepatitis among patients with acute Q fever.¹⁴

the core oligosaccharide, and for the synthesis of virenose (a sugar typical of phase I lipopolysaccharide), among others.²⁴ The occurrence of this deletion in other strains of *C burnetii* in association with phase variation has not been demonstrated.²⁵

The genome of *C burnetii* Nine Mile is 1 995 275 bp long.²² Genome analysis shows that *C burnetii* possesses more genes involved in metabolic processes than other intracellular bacteria such as chlamydia, rickettsia, or anaplasma.²² The genome contains 29 insertion sequences, indicating potential for genome plasticity. Two insertion sequences flank a group of genes that resemble a pathogenicity island—ie, a cluster of genes involved in virulence.²² Many genes encoding transporters are present, including four sodium ion/proton exchangers, possibly explaining the bacterium's ability to multiply at low pH. Genes encoding basic proteins with very high isoelectric points are also detected. A type IV secretion system is also present and may reflect the capability for *C burnetii* to inject toxins.²²

C burnetii exhibits a developmental cycle. Two size variants—a large cell variant and small cell variant—have been identified, the smaller being filterable through 0.22 µm filters. Some small variants resist osmotic

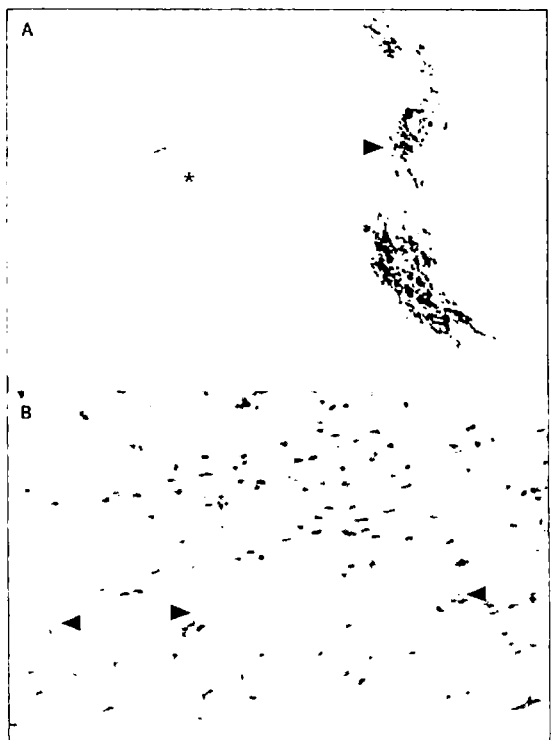


Figure 2: Histology of the heart valve of a patient with Q fever endocarditis. (A) Focal and small inflammatory infiltrates with immunostained macrophages (arrow), representing a small area in the whole valve tissue surface. The valve stroma is reorganised and fibrotic (*). (Immunoperoxidase staining with an anti-CD68 monoclonal antibody; original magnification, x100). (B) Immunohistochemical detection of *Coxiella burnetii* in a resected cardiac valve from a patient with a Q fever endocarditis, using a monoclonal antibody and hematoxylin counterstain. Note the intracellular location of the bacteria in the macrophage cytoplasm (arrows; original magnification, x400).

Clinical	Acute (requiring hospitalisation)	Chronic (endocarditis)
Demographics and predisposition		
Mean age	45 years	57 years
Male sex	71%	76%
Cardiovascular predisposition	NA	99%
Valvular prosthesis	NA	53%
Clinical findings		
Fever	91%	68%
Headaches	51%	NA
Pneumonia (on radiograph)	27%	NA
Cardiac failure	1%	67%
Meningitis	1%	Rare
Hepatomegaly	NA	5–56%
Splenomegaly	NA	5–55%
Digital clubbing	NA	10–37%
Rash	11%	19%
Purpuric rash	NA	19%
Arterial embolism	NA	21%
Laboratory findings		
Leucocytosis	NA	25%
Leucopenia	NA	15%
Increase transaminase levels	62%	40–83%
Thrombocytopenia	35%	26–56%
Anaemia	NA	40–55%
Increased creatinine levels	NA	65–73%
Elevated sedimentation rate	55%	88%
Circulating immune complexes	NA	90%
Rheumatoid factor	NA	60%
Antinuclear antibodies	NA	35%
Anti-smooth muscle antibodies	20%	18%
Evolution		
Cardiac surgery	NA	58%
Death	1%	5–60%

NA: not available

Table 2: Clinical symptoms and signs and laboratory findings of acute and chronic Q fever.^{4,13,14}

pressure and are known as small dense variant forms.^{21,26,27} Both large and small cell variants exhibit different densities and different antigens.²⁸ The existence of two morphological states may explain the very high resistance of *C burnetii* to chemical agents, including disinfectants.²⁷

Survival of *C burnetii* in macrophages

In vertebrates, *C burnetii* targets monocytes/macrophages. However, *C burnetii* can survive in amoebae, just like *Legionella* spp and *Francisella* spp.^{4,29} The internalisation pathway is different for phase I (virulent), and phase II (avirulent) forms.^{30–32} Attachment of phase I bacteria is mediated by $\alpha v \beta 3$ integrin only, whereas phase II attachment is mediated by both $\alpha v \beta 3$ and complement receptor CR3 (figure 3).³² Phase II internalisation is more efficient, resulting in better multiplication, thus explaining why phase II bacteria grow more rapidly than phase I, resulting in a shift from phase I to phase II in the laboratory.³²

Phase I lipopolysaccharide induces “ruffles” on the surface of monocytes, a result of actin reorganisation,

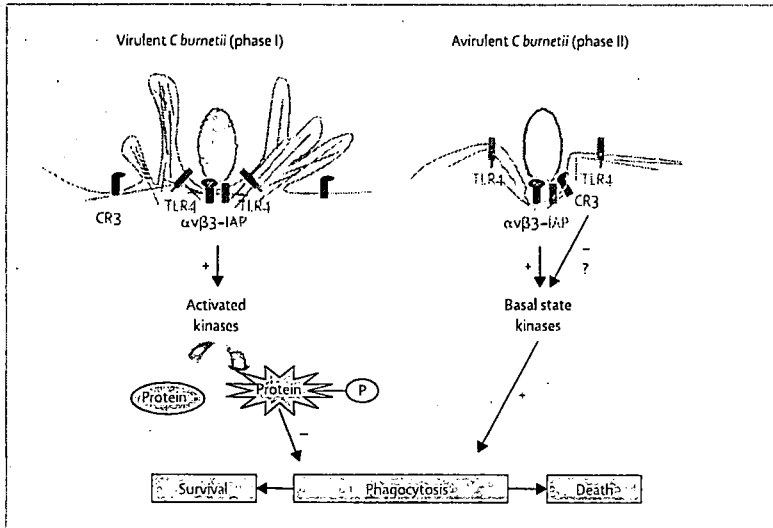


Figure 3: *Coxiella burnetii* phagocytosis in macrophages.

(Left) Virulent phase I *C burnetii* interacts with $\alpha v \beta 3$ integrin and integrin-associated protein (IAP) and Toll-like receptor 4 (TLR4), and excludes complement receptor 3 (CR3) from pseudopodal formations (ruffles). $\alpha v \beta 3$ integrin-mediated internalisation leads to cytoskeleton reorganisation, tyrosine kinase activation, and phosphorylation of endogenous substrates via the engagement of TLR4. This pathway results in *C burnetii* survival. (Right) Avirulent phase II *C burnetii* interacts with $\alpha v \beta 3$ integrin and IAP and CR3. It does not engage TLR4 or induce cytoskeleton reorganisation and tyrosine kinase activation. The internalisation of phase II *C burnetii* requires the cooperation of $\alpha v \beta 3$ integrin and IAP to activate the phagocytic competence of CR3.

and CR3 molecules are excluded from the pseudopods, explaining the slower internalisation of phase I bacteria.³² Chemoattractants such as RANTES restored CR3 localisation to the front of pseudopodal extensions and increased *C burnetii* phagocytosis.^{10,32} Following internalisation, both phases multiply in cells, except in macrophages, which kill phase II bacteria.^{33,34} *C burnetii* has developed specific strategies to scavenge reactive oxygen species and prevent their production.³⁵ However, the role of reactive oxygen species is controversial.³⁶

Once internalised, *C burnetii* exists in an acidic vacuole at pH 4.5. Until recently, *C burnetii* was considered a model for a microorganism living in a completely fused phagolysosome.^{4,37} However, in macrophages, the virulent organisms multiply in small vacuoles, which fuse to form a phagolysosome.³⁴ We have found that the addition of IgG antibodies from patients with endocarditis promotes the creation of large vacuoles (unpublished data). This finding may explain why large vacuoles in vivo are seen only during chronic infections.

We have also shown that phase I bacteria escape intracellular killing by inhibiting the final phagosome maturation step—cathepsin fusion (figure 4).³⁴ Interferon γ restores this fusion step and allows intracellular killing of *C burnetii* by recruiting the GTPase Rab7, which is involved in traffic regulation. Interferon γ induces vacuole alkalisation³⁴ and controls ion metabolism in macrophages, thus preventing bacterial replication. Interferon γ also induces the killing of *C burnetii* through the apoptosis of *C burnetii*-infected macrophages by

inducing the expression of membrane tumour necrosis factor.^{38,39} Inhibition of apoptosis has been shown to be a major virulence factor for intracellular organisms.

These data explain why the phase II mutant, with incomplete lipopolysaccharide, enters and multiplies more rapidly, and then is rapidly predominant in non-professional phagocytes.⁴ However, only phase I bacteria survive in animals. Toll-like receptor 4 (TLR4) has a role in the uptake of virulent *C burnetii*, since it is involved in the recognition of lipopolysaccharide, and in membrane ruffling induced by phase I lipopolysaccharide.⁴⁰

The survival and multiplication of *C burnetii* in an acidic vacuole^{37,41} prevents antibiotics from killing the bacteria.^{42,43} Increasing pH with lysosomotropic agents such as chloroquine restores the bactericidal activity of doxycycline. Based on these data, a treatment regimen combining doxycycline and chloroquine was proposed and demonstrated to be effective in treating people with chronic infection.⁴⁴

Immune response to *C burnetii*

Immune control of *C burnetii* is T-cell dependent but does not lead to *C burnetii* eradication.⁴⁰ *C burnetii* can be found in apparently cured people, as well as in the dental pulp of experimentally infected and apparently cured guinea pigs.^{40,45} *C burnetii* DNA can also be found in circulating monocytes or bone marrow of people infected months or years earlier.³⁰

In vertebrate hosts, *C burnetii* infection results in the formation of granulomas in infected organs. These granulomas are made possible by the migration of monocytes through the vascular endothelium. A lipid vacuola forms the centre of a typical Q fever granuloma, and is surrounded by a fibrinoid ring.⁴ Few, if any, isolated bacteria can be found in granulomas during the acute phase. TLR4 has a role in granuloma formation, since knock-out mice deficient for this receptor have decreased numbers of granulomas.³¹ Specific immunoglobulins are secreted following infection. IgG is mainly directed against phase II antigen, whereas IgM is directed against both phase I and II cells.⁴ Monocytes from convalescent patients are able to kill *C burnetii*. TLR4 modulates the cytokine (interferon γ and tumour necrosis factor) response following acute infections.⁴⁰

During chronic Q fever the immune response is ineffective,⁴ and may also be harmful, causing leucocytoclastic vasculitis and glomerulonephritis.⁴⁶ *C burnetii* continues to multiply despite high concentrations of all three classes of antibodies (IgG, M, and A) to phase I and II bacteria. Lymphocyte counts and the CD4-to-CD8 ratio are lowered.⁴⁷ Organ biopsies do not show granulomas but large vacuoles containing *C burnetii* can be detected in infected tissues such as heart valves and liver, and also in aneurysms.⁴ Monocytes from these patients are not able to kill *C burnetii*,⁴⁸ and do not migrate through the endothelium (unpublished data). Patients with chronic

Q fever secrete high levels of interleukin 10. When this key factor is inhibited by antibodies, the microbicidal properties of macrophages from patients with chronic Q fever are restored,³¹ as is their ability to migrate across the endothelium (unpublished data). Interestingly, monocytes from patients at the point of relapse showed increased secretion of interleukin 10.⁴⁹

Experimental data on host factors

Sex

The protective role of 17 β oestradiol was demonstrated in mice.⁵⁰ Female C57/BL6 mice have fewer granulomas and lower bacterial load than males.⁵⁰ Ovariectomised mice have disease rates comparable to males⁵⁰ and, when injected with 17 β oestradiol, exhibit disease comparable to non-ovariectomised females.⁵⁰ These experimental data show the role of female hormones in Q fever. This finding could explain why the sex ratio is biased only after puberty.^{8,10} The role of female sex hormones has been reported in other infectious diseases.⁵¹ In pregnant animals, Q fever becomes chronic and *C burnetii* remains in the uterus and mammary glands, and can be reactivated by further pregnancies.⁵² Whether these differences are related to hormonal secretion or to the relative immunodeficient state associated with pregnancy is not clear.⁵³

Immunodeficiency

Severe combined immunodeficient (SCID) mice are more susceptible to acute infection than BALB/c mice and have a higher fatality rate.⁵⁴ We found that lesions in SCID mice following infection by aerosols containing *C burnetii* were more numerous than those observed in BALB/c mice.⁵⁵ These data show that immunodeficiency is correlated with severity of infection during acute Q fever.

Immunodeficiency is a major factor in the development of chronic Q fever. Previously infected white mice and guinea pigs relapse after injection of cortisone and after X-ray radiation.^{56,57} Athymic (nude) mice become chronically infected but euthymic mice do not.⁵⁸ Mice receiving cyclophosphamide develop endocarditis.⁵⁹ Pregnant mice develop chronic infection and endocarditis.⁵¹ These data show that immunodeficiency has a key role in the development of chronic Q fever.

A rabbit model using a catheter to traumatise the valve and a guinea pig model of Q fever endocarditis following valve electrocoagulation⁶⁰ have been used to examine the role that valve lesions have in the development of endocarditis following *C burnetii* infection. Both models showed that the valve lesion was critical for the development of endocarditis irrespective of the strain of *C burnetii* used in the challenge.

Exposure factors

Inoculum size

Inoculum size has a role in the severity and, perhaps, the clinical manifestations of the disease. The

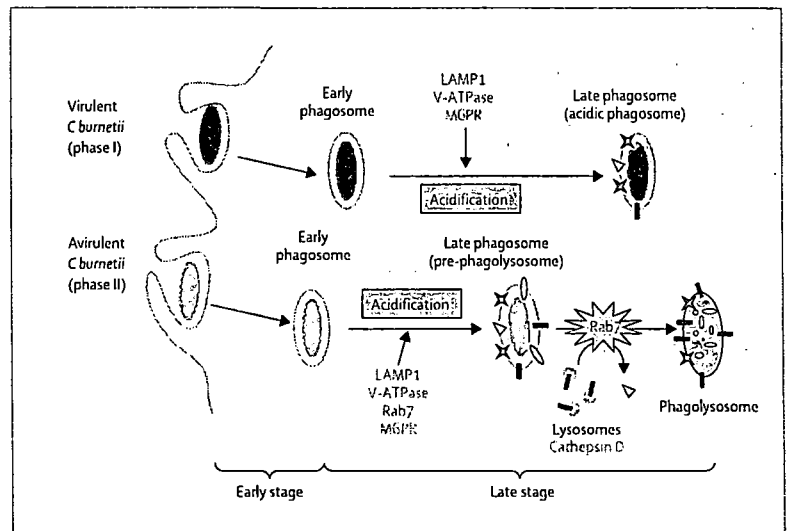


Figure 4: *Coxiella burnetii* trafficking in macrophages.

Virulent phase I *C burnetii* phagocytosis leads to the formation of early phagosomes that acquire markers of late endosomes and lysosomes (LAMP1, M6PR, and V-ATPase), resulting in the acidification of the phagosome. The final phagosome exhibits the features of late phagosomes, which do not acquire cathepsin D. Avirulent phase II *C burnetii* phagocytosis leads to the formation of early and late phagosomes. Rab7 is involved in the maturation of late phagosomes, which acquire cathepsin D, forming acidic phagolysosomes.

bacterium is highly infective, since one organism is sufficient to cause infection.² A dose-response was documented in human volunteers.^{61,62} In *Macacus rhesus* monkeys, the dose required to kill 50% of infected animals for respiratory disease was 1.7 microorganisms.⁶³ In human volunteers, the incubation period ranged from 10 to 17 days depending on the inoculation size.⁶⁴ The inoculum size has also been associated with severity of the disease: high inocula (10^7) are associated with myocarditis in guinea pigs,⁶⁵ and massive inocula (10^7) may result in the death of infected animals.⁴

Route of infection

The route of infection determines, in part, the minimum inoculum size, the severity of the disease, and the clinical manifestations.⁶⁴ In human beings, subcutaneous and intramuscular inoculation require a lower inoculum to cause disease, compared with aerosols. After intramuscular injection, the incubation period is reduced to 1–2 days.⁶⁴ Aerosol exposure to *C burnetii* causes a variable proportion of infection in those exposed.⁶⁴ The ingestion of infected milk is associated with seroconversion.⁶⁶

In experimental models in mice⁶⁷ and guinea pigs,⁶⁵ it is clear that there is a link between the route of inoculation and the prominent histological lesions. The respiratory route is associated with pneumonia and the intraperitoneal route with hepatitis.^{50,63} These findings can not be extrapolated to natural infection in human beings but show that the route of infection may be one of the factors influencing clinical presentation.

Bacterial factors

Classifying *C burnetii* isolates has proved difficult because very few phenotypic characteristics have been identified. The lipopolysaccharide composition is the predominant phenotypic characteristic that differentiates isolates.⁶⁷ Lipopolysaccharides have a very important role as a virulence factor in phase I *C burnetii* phagocytosis. In addition, several plasmids have been found in *C burnetii*.⁶⁸ Four have been clearly identified—QpH1, QpVd,⁶⁹ QpRS, and QpDG.⁷⁰ Moreover, the gene sequences of QpRS have been found in plasmidless isolates.^{21,71} Based on the plasmid type, restriction fragment length polymorphism-based analysis,⁷² and lipopolysaccharide type,⁷³ a classification was proposed and tentatively linked to pathogenicity.⁷⁴ The hypothesis that some strains are associated with acute infection and others with endocarditis was not confirmed.⁷⁵ However, Stein and colleagues⁵⁵ showed that the pathogenic potential of different strains is different in a model of acute infection. In this model, the Nine Mile isolate is pathogenic at a lower inoculum in BALB/c mice infected by aerosol than Q212, a plasmidless isolate.⁵⁵ These preliminary data may explain, in part, the variation in clinical expression of acute Q fever seen in different countries.

The heterogeneity of *C burnetii* isolates may be associated with different clinical symptoms or severity of clinical manifestations. However, there is no evidence that isolates from chronic and acute human infections differ when large collections are tested either by PCR (targeting plasmid-specific genes) or by testing lipopolysaccharide-specific monoclonal antibodies.⁷⁵

Conclusion

Substantial progress has been made in recent years. The entry and intracellular survival of *C burnetii* in an acidic vacuole have been extensively described. The mechanisms by which the virulent and avirulent forms are selected are now understood. The critical role of host factors in the development of chronic Q fever has been shown both in human beings and in experimental animals. Interleukin 10 seems to have a key role in the evolution of chronic infection. Basic questions such as the role of sex and age have been investigated, and the role of sex hormones in modulation of the susceptibility to *C burnetii* has been demonstrated. Preliminary data show that inoculum size, route of infection, host factors, and strain specificity contribute to the clinical expression of acute infection.

Remaining questions

Although there are no currently accurate tools for characterising strains of *C burnetii*, the complete genome sequencing of several strains makes it possible to identify specific targets to genotype *C burnetii*. To this end, we have used a new method—multispacer typing^{76,77}—that allows very efficient typing of *C burnetii* (unpublished data).

Search strategy and selection criteria

We identified 636 reports by searches of Medline via the PubMed database (1994–2004) using the search terms “*Coxiella burnetii*” and “Q fever”. Large review articles were selected to incorporate data from older articles. Preference was given to articles published in journals with an impact factor higher than 2. Papers in English, French, Spanish, and Italian were read and selected. To limit the number of references, review articles or the latest publications in a series of articles from the same team were given preference.

The virulence factors associated with differing pathogenicity should be investigated both in experimental models and by comparative genomics. Alternate treatments for chronic infection should be investigated, including one based on immunotherapy—eg, anti-interleukin 10.

Conflicts of interest

DR has filed a patent for serological diagnosis of infectious endocarditis. He has been an invited lecturer at an infectious disease conference sponsored by GlaxoWellcome. TJM and JLM declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

We thank H Lepidi for figure 2, and the anonymous reviewers for their careful and extensive revision of our manuscript. JLM received a grant for investigation of immune response in patients with Q fever from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique.

References

- Madariaga MG, Rezaei K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 709–21.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985–1998—clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine* 2000; 79: 109–23.
- Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 282–87.
- Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518–53.
- Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5094–98.
- Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Chronic endocarditis following acute Q fever. *Clin Infect Dis* 2000; 33: 312–16.
- Raoult D, Houpijian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of two regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Int Med* 1999; 159: 167–73.
- Maltezou HC, Raoult D. Q fever in children. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 686–91.
- Dupuis G, Vouilloz M, Peter O, Mottiez MC. Incidence of Q fever in Valais. *Rev Med Suisse Romande* 1985; 105: 949–54 (in French).
- Maltezou HC, Constantopoulou I, Kallergi C, et al. Q fever in children in Greece. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 540–44.
- Pebody RG, Wall PG, Ryan MJ, Fairley C. Epidemiological features of *Coxiella burnetii* infection in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1996; 6: R128–32.
- Vazquez-Lopez F, Rippe ML, Soler T, Rodriguez A, Arribas JM, Perez-Oliva N. Erythema nodosum and acute Q fever: report of a case with granulomatous hepatitis and immunological abnormalities. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 73–4.
- Houpijian P, Habib G, Mesana T, Raoult D. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: E28–E31.

14. Raoult D, Mege JL, Marrie TJ. Q fever: queries remaining after decades of research. In: Scheld M, Craig WA, Hugues JM, eds. *Emerging infections 5*. Washington: ASM Press, 2001: 29–56.
15. Boele van Hensbroek M, de Vries E, Dolan G, Schneeberger P. Rash and petechiae as presenting signs of Q fever. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 358.
16. Ayres JG, Flint N, Smith EG, et al. Post-infection fatigue syndrome following Q fever. *Q J Med* 1998; 91: 105–23.
17. Ellis ME, Smith CC, Moffat MA. Chronic or fatal Q-fever infection: a review of 16 patients seen in North-East Scotland (1967–80). *Q J Med* 1983; 52: 54–66.
18. Thomas HV, Thomas DR, Salmon RL, Lewis G, Smith AP. Toxoplasma and coxiella infection and psychiatric morbidity: a retrospective cohort analysis. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 32.
19. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy—diagnosis, treatment, and follow-up. *Arch Intern Med* 2002; 162: 701–4.
20. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996; 100: 629–33.
21. Drancourt M, Raoult D. Family *Coxiellaceae*. In: Krieg NR, Holt JG, eds. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Baltimore: Williams and Wilkins, in press.
22. Seshadri R, Paulsen IT, Eisen JA, et al. Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5455–60.
23. Samuel JE, Frazier ME, Mallavia LP. Comparison of *Coxiella burnetii* plasmids to homologous sequences present in a plasmidless endocarditis causing isolate. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 33–8.
24. Hoover TA, Culp DW, Vodkin MH, Williams JC, Thompson HA. Chromosomal DNA deletions explain phenotypic characteristics of two antigenic variants, phase II and RSA 514 (crazy), of the *Coxiella burnetii* nine mile strain. *Infect Immun* 2002; 70: 6726–33.
25. Thompson HA, Bolt CR, Hoover T, Williams JC. Induction of heat-shock proteins in *Coxiella burnetii*. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 127–35.
26. McCaul TF, Banerjee-Bhatnagar N, Williams JC. Antigenic differences between *Coxiella burnetii* cells revealed by postembedding immunoelectron microscopy and immunoblotting. *Infect Immun* 1991; 59: 3243–53.
27. McCaul TF. The developmental cycle of *Coxiella burnetii*. In: Williams JC, Thompson HA, eds. *Q fever: the biology of Coxiella burnetii*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1991: 223–58.
28. Heinzen RA, Hackstadt T, Samuel JE. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. *Trends Microbiol* 1999; 7: 149–54.
29. La Scola B, Raoult D. Survival of *Coxiella burnetii* within free-living amoebae *Acanthamoeba castellanii*. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 75–9.
30. Capo C, Moynault A, Collette Y, et al. *Coxiella burnetii* avoids macrophage phagocytosis by interfering with spatial distribution of complement receptor 3. *J Immunol* 2003; 170: 4217–25.
31. Honstetter A, Ghigo E, Moynault A, et al. Lipopolysaccharide from *Coxiella burnetii* is involved in bacterial phagocytosis, filamentous actin reorganization, and inflammatory responses through Toll-like receptor 4. *J Immunol* 2004; 172: 3695–703.
32. Capo C, Lindberg FP, Meconi S, et al. Subversion of monocyte functions by *Coxiella burnetii*: impairment of the cross-talk between $\alpha_5\beta_1$ integrin and CR3. *J Immunol* 1999; 163: 6078–85.
33. Ghigo E, Honstetter A, Capo C, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Link between impaired maturation of phagosomes and defective *Coxiella burnetii* killing in patients with chronic Q fever. *J Infect Dis* 2004; 190: 1767–72.
34. Ghigo E, Capo C, Tung CH, Raoult D, Gorvel JP, Mege JL. *Coxiella burnetii* survival in THP-1 monocytes involves the impairment of phagosome maturation: IFN- γ mediates its restoration and bacterial killing. *J Immunol* 2002; 169: 4488–95.
35. Baca OG, Paretsky D. Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions. *Microbiol Rev* 1983; 47: 127–49.
36. Brennan RE, Russell K, Zhang G, Samuel JE. Both inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase contribute to the control of virulent phase I *Coxiella burnetii* infections. *Infect Immun* 2004; 72: 6666–75.
37. Hackstadt T, Williams JC. Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3240–44.
38. Dellacasagrande J, Capo C, Raoult D, Mege JL. IFN- γ -mediated control of *Coxiella burnetii* survival in monocytes: the role of cell apoptosis and TNF. *J Immunol* 1999; 162: 2259–65.
39. Dellacasagrande J, Ghigo E, Raoult D, Capo C, Mege JL. IFN- γ -induced apoptosis and microbicidal activity in monocytes harboring the intracellular bacterium *Coxiella burnetii* require membrane TNF and homotypic cell adherence. *J Immunol* 2002; 169: 6309–15.
40. Honstetter A, Ghigo E, Moynault A, et al. Lipopolysaccharide from *Coxiella burnetii* is involved in bacterial phagocytosis, filamentous actin reorganization, and inflammatory responses through Toll-like receptor 4. *J Immunol* 2004; 172: 3695–703.
41. Maurin M, Benoliel AM, Bongrand P, Raoult D. Phagolysosomes of *Coxiella burnetii*-infected cell lines maintain an acidic pH during persistent infection. *Infect Immun* 1992; 60: 5013–16.
42. Raoult D, Vestris G, Enea M. Isolation of 16 strains of *Coxiella burnetii* from patients by using a sensitive centrifugation cell culture system and establishment of strains in HEL cells. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2482–84.
43. Maurin M, Benoliel A, Bongrand P, Raoult D. Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. *J Infect Dis* 1992; 166: 1097–102.
44. Raoult D, Houpiqian P, Tissot-Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of two regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Int Med* 1999; 159: 167–73.
45. Aboudharam G, Drancourt M, Raoult D. Culture of *C. burnetii* from the dental pulp of experimentally infected guinea pigs. *Microb Path* 2004; 36: 349–50.
46. Raoult D. Host factors in the severity of Q fever. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 33–8.
47. Sabatier F, Dignat-George F, Mege JL, Brunet C, Raoult D, Sampol J. CD4+ T-cell lymphopenia in Q fever endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 89–92.
48. Dellacasagrande J, Ghigo E, Capo C, Raoult D, Mege JL. *Coxiella burnetii* survives in monocytes from patients with Q fever endocarditis: involvement of tumor necrosis factor. *Infect Immun* 2000; 68: 160–64.
49. Honstetter A, Imbert G, Ghigo E, et al. Dysregulation of cytokines in acute Q fever: role of interleukin-10 and tumor necrosis factor in chronic evolution of Q fever. *J Infect Dis* 2003; 187: 956–62.
50. Leone M, Honstetter A, Lepidi H, et al. Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17 β -estradiol. *J Infect Dis* 2004; 189: 339–45.
51. Roberts CW, Walker W, Alexander J. Sex-associated hormones and immunity to protozoan parasites. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 476–88.
52. Marrie TJ, Stein A, Janigan D, Raoult D. Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever. *J Infect Dis* 1996; 173: 484–87.
53. Stein A, Lepidi H, Mege JL, Marrie TJ, Raoult D. Repeated pregnancies in Balb/c mice infected with *Coxiella burnetii* cause disseminated infection resulting in abortion, stillbirth and endocarditis. *J Infect Dis* 2000; 181: 188–94.
54. Andoh M, Naganawa T, Hotta A, et al. SCID mouse model for lethal Q fever. *Infect Immun* 2003; 71: 4717–23.
55. Stein A, Louveau C, Lepidi H, et al. Q fever pneumonia: virulence of *Coxiella burnetii* pathovars in a murine model of aerosol infection. *Infect Immun*, in press.
56. Sidwell RW, Thorpe BD, Gebhardt LP. Studies of latent Q fever infections. I. Effects of whole body X irradiation upon latently infected guinea pigs, white mice and deer mice. *Am J Hyg* 1964; 79: 113–24.
57. Sidwell RW, Thorpe BD, Gebhardt LP. Studies of latent Q fever infections. II. Effects of multiple cortisone injections. *Am J Hyg* 1964; 79: 320–27.
58. Kishimoto RA, Rozmiarek H, Larson EW. Experimental Q fever infection in congenitally athymic nude mice. *Infect Immun* 1978; 22: 69–71.

- 59 Atzpodien E, Baumgärtner W, Artelt A, Thiele D. Valvular endocarditis occurs as a part of a disseminated *Coxiella burnetii* infection in immunocompromised BALB/cJ (H-2^k) mice infected with the Nine Mile isolate of *C. burnetii*. *J Infect Dis* 1994; 170: 223-26.
- 60 La Scola B, Lepidi H, Maurin M, Raoult D. A guinea pig model for Q fever endocarditis. *J Infect Dis* 1998; 178: 278-81.
- 61 Tiggert WD, Benenson AS. Studies on Q fever in man. *Trans Assoc Am Phys* 1956; 69: 98-104.
- 62 Krumbiegel ER, Wisniewski HJ. Q fever in Milwaukee. II. Consumption of infected raw milk by human volunteers. *Arch Environ Health* 1970; 21: 63-5.
- 63 Lille RD, Perrin TL, Armstrong C. An institutional outbreak of pneumonitis. III. Histopathology in man and rhesus monkeys in the pneumonitis due to the virus of "Q fever". *Public Hlth Rep* 1941; 56: 1419-25.
- 64 Williams JC. Infectivity, virulence, and pathogenicity of *Coxiella burnetii* for various hosts. In: Williams JC, Thompson HA, eds. Q fever: the biology of *Coxiella burnetii*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1991: 21-71.
- 65 La Scola B, Lepidi H, Raoult D. Pathologic changes during acute Q fever: influence of the route of infection and inoculum size in infected guinea pigs. *Infect Immun* 1997; 65: 2443-47.
- 66 Benson WW, Brock DW, Mather J. Serologic analysis of a penitentiary group using raw milk from a Q fever infected herd. *Public Health Rep* 1963; 78: 707-10.
- 67 Hackstadt T. The role of lipopolysaccharides in the virulence of *Coxiella burnetii*. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 27-32.
- 68 Samuel JE, Frazier ME, Kahn ML, Thomashow LS, Mallavia LP. Isolation and characterization of a plasmid from phase I *Coxiella burnetii*. *Infect Immun* 1983; 41: 488-93.
- 69 Valkova D, Kazar J. A new plasmid (QpDV) common to *Coxiella burnetii* isolates associated with acute and chronic Q fever. *FEMS Microbiol Lett* 1995; 125: 275-80.
- 70 Mallavia LP, Samuel JE, Frazier ME. The genetic of *Coxiella burnetii* etiologic agent of Q fever and chronic endocarditis. In Williams JC, Thompson HA, eds. Q fever: the etiological agent—*Coxiella burnetii*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1991: 259-84.
- 71 Savinelli EA, Mallavia LP. Comparison of *Coxiella burnetii* plasmids to homologous chromosomal sequences present in a plasmidless endocarditis-causing isolate. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 523-33.
- 72 Hendrix LR, Samuel JE, Mallavia LP. Differentiation of *Coxiella burnetii* isolates by analysis of restriction- endonuclease-digested DNA separated by SDS-PAGE. *J Gen Microbiol* 1991; 137: 269-76.
- 73 Hackstadt T. Antigenic variation in the phase I lipopolysaccharide of *Coxiella burnetii* isolates. *Infect Immun* 1986; 52: 337-40.
- 74 Mallavia LP. Genetics of Rickettsiae. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 213-21.
- 75 Stein A, Raoult D. Lack of pathotype specific gene in human *Coxiella burnetii* isolates. *Microb Pathog* 1993; 15: 177-85.
- 76 Fournier PE, Zhu Y, Ogata H, Raoult D. Use of highly variable intergenic spacer sequences for multispacer typing of *Rickettsia conorii* strains. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5757-66.
- 77 Drancourt M, Roux V, Dang LV, et al. Genotyping, orientalis-like *Yersinia pestis*, and plague pandemics. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1585-92.

An outbreak of sheep-associated Q fever in a rural community in Germany

O. Lyytikäinen^{1,2}, T. Ziese^{2,3}, B. Schwartländer¹, P. Matzdorff⁴, C. Kuhnhen⁴, C. Jäger⁵ & L. Petersen¹

¹Robert Koch Institute, Berlin, Germany; ²European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET; SOC 96202584 05F01), Brussels, Belgium; ³Swedish Institute for Infectious Disease Control, Stockholm, Sweden; ⁴Health Department of Marburg-Biedenkopf, Marburg, Germany; ⁵Institute for Hygiene and Infectious Diseases of Animals of the Justus-Liebig University, Gießen, Germany

Accepted in revised form 25 September 1997

Abstract. In spring 1996, an outbreak of Q fever occurred among residents of a rural town (population: 300) in Germany. A retrospective cohort study was conducted to ascertain the extent of the outbreak and to assess potential risk factors for illness. In July 1996, all residents ≥ 15 years received a self-administered questionnaire and were offered *Coxiella burnetii* antibody testing. Residents were considered to have probable Q fever if they had a positive result for IgM *C. burnetii* antibodies by ELISA or possible Q fever if they had fever ≥ 39 °C lasting >2 days and ≥ 3 symptoms (chills, sweats, severe headache, cough, aching muscles/joints, back pain, fatigue, or feeling ill) after 1 January 1996. Two hundred (84%) of the 239 residents aged ≥ 15 years either completed the questionnaire or submitted blood for antibody testing. Forty-five (23%) of these 200 met the probable or possible case

definitions. Onsets of illness occurred in January–June 1996. Cases were geographically distributed throughout the town. Persons reporting contact with sheep (32% vs 18%, RR: 1.8, 95% CI: 1.1–2.9) and walking near a large sheep farm located next the town (34% vs 8%, RR: 4.5, 95% CI: 1.7–12.2) were more likely to have met the case definition than those without these exposures. Fifteen of 20 samples from the large sheep flock were positive for *C. burnetii* antibodies. The sheep had lambed outdoors in December 1995–January 1996 while the weather was extremely dry. The timing of the outbreak after lambing, the uniform distribution of cases throughout the town and the absence of risk factors among most case-persons suggest airborne transmission of *C. burnetii* from the large sheep farm.

Key words: Cohort study, *Coxiella burnetii*, Outbreak investigation, Q fever

Introduction

Q fever is a zoonotic disease caused by the rickettsial organism *Coxiella burnetii* [1–3]. The most common reservoirs for *C. burnetii* are domesticated ruminants, primarily cattle, sheep, and goats. Humans typically acquire Q fever by inhaling infectious aerosols and contaminated dust generated by animals or animal products.

Although Q fever usually occurs sporadically, occupational exposures have caused outbreaks in abattoirs and among staff in research facilities using sheep as experimental animals [4–9]. In Europe, large outbreaks of Q fever involving people without occupational exposure in communities have been rarely reported [7, 10–12]. Indirect exposure to sheep flocks passing populated areas was shown to be a determinant of the outbreaks in Switzerland and Northern Italy [10,12]. In Great Britain, one urban outbreak was

related to passage of farm vehicles containing contaminated straw and manure, and another to wind-borne spread from farmlands near an urban area [7, 11]. Dry periods may enhance desiccation and aerosolization of contaminated material, and thus may promote the occurrence of community Q fever outbreaks [2, 13]. However, data on the relationship of weather to Q fever are scarce.

This report describes an investigation of an outbreak of Q fever with a high attack rate among residents of a small rural town in Hessen, Germany during the spring of 1996. The investigation indicated that the outbreak was caused by airborne transmission of *C. burnetii* to town residents following lambing at a nearby sheep farm. An exceptionally dry period during the lambing could have contributed to the occurrence and extent of the outbreak.

Methods

Background

In May 1996, the local health authorities in Hessen, Germany, became aware of a cluster of persons with high and persistent fever. Most persons lived in a rural town, Rollshausen (population approximately 300), although ill persons also lived in five surrounding towns located 1–3 km from Rollshausen, in the district of Lohra in Hessen. Serologic testing of some patients suggested that these persons had Q fever. In Germany, Q fever is a reportable disease and, in 1995, no persons were reported to have had Q fever from Lohra. There were two sheep flocks near Rollshausen before the cluster. One flock, with 1000–2000 sheep, had pastured on the farm property northwest of Rollshausen from October 1995 to May 1996. Lambing occurred indoors and outdoors in December 1995 and January 1996. The second flock, with 20 sheep, has been located northeast of Rollshausen since 1995.

Retrospective cohort study of Rollshausen residents ≥ 15 years of age

The study cohort consisted of the 239 Rollshausen residents 15 years of age and older. These persons were given a self-administered questionnaire and were offered phlebotomy for *C. burnetii* antibody testing. The questionnaires, distributed to each household on 10 July 1996, gathered information about the onset, duration and characteristics of symptoms since 1 January 1996, demographics, occupation, livestock exposure, consumption of raw milk, tick bites, and outdoor activities. Persons who did not return questionnaires received a second questionnaire on 26 July 1996 by mail. The Rollshausen residents had been notified of the availability of *C. burnetii* antibody testing by letter on 4 July 1996 and also when the questionnaire was distributed on 10 July 1996. Phlebotomy for all willing residents was carried out at a central location in Rollshausen on 11 July 1996. In addition, we contacted family doctors and local hospitals serving Lohra to identify all Rollshausen residents with possible Q fever who had sought medical care since January 1996. During July 1996, we then attempted to retest all identified persons for *C. burnetii* antibody and administer the questionnaire.

Case ascertainment for non-Rollshausen residents

Residents of the surrounding towns with possible Q fever were identified by reviewing medical records of the family doctors and local hospitals. These persons were also offered *C. burnetii* antibody testing and were given the same questionnaire used in the retrospective cohort study of Rollshausen residents.

Case definitions

Persons were considered to have laboratory evidence of *C. burnetii* infection if they had a positive result for IgM *C. burnetii* antibodies and were considered to have clinical evidence of *C. burnetii* infection if they had had fever ≥ 39 °C lasting >2 days and ≥ 3 of the following symptoms (chills, sweats, severe headache, cough, aching muscles/joints, back pain, fatigue or feeling ill) after 1 January 1996. Based on these criteria, persons were classified as having probable *C. burnetii* infection if they had laboratory evidence of *C. burnetii* infection, regardless of their clinical symptoms. Persons were classified as having possible *C. burnetii* infection if they had clinical evidence of *C. burnetii* infection but did not have blood obtained for laboratory testing. Persons who had negative IgM results were not counted as possible cases, regardless of whether they met the clinical criteria or not.

Laboratory analysis

The laboratory of the Institute for Hygiene and Infectious Diseases of Animals of the Justus-Liebig University performed *C. burnetii* antibody testing on serum samples collected from humans and animals by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [14]. Human sera were tested both for IgG and IgM antibodies; in animal samples IgG and IgM were not distinguished. The IgM cutoff value for the ELISAs was 400 ELISA units (abs. 405 nm = 0.4) and the IgG cutoff value 200 ELISA units, except for sheep (600 ELISA units). Before testing human sera for IgM, a rheumatic factor absorption was done because of possible nonspecific reaction due to a rheumatic factor.

Environmental investigation

Twenty serum samples from the large sheep flock, nine from the small flock and 12 from other animals including cows, horses, dogs, cats and goats obtained in May–July 1996 were tested for *C. burnetii* antibody by ELISA. The weather report data of Lohra (strength and direction of wind, rainfall, temperature) from spring 1996 and the three previous years were obtained from the German Weather Service/Climate and Environmental Evaluation.

Statistical analysis

Univariate statistical analysis of the categorical data was performed using the χ^2 test and Fischer's exact test, as appropriate. Confidence interval (CI) for relative risks (RR) were calculated using EpiInfo. Multivariate analyses were performed by multiple logistic regression analysis using SPSS software. The population attributable risk, which is the proportion of cases in a population presumably attributable to a given risk

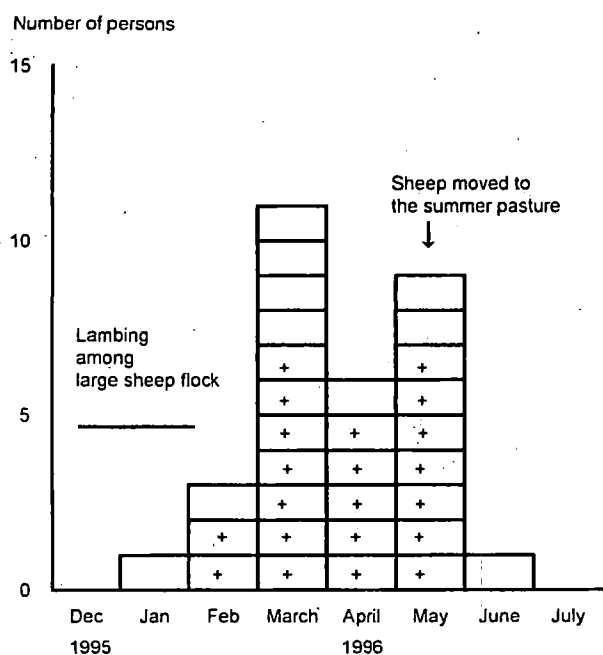


Figure 1. Number of Rollshausen residents with Q fever, by month of symptom onset, January–June 1996. Note: + = person with probable Q fever; no sign = person with possible Q fever.

factor, was calculated for those risk factors associated with illness by univariate analysis [15].

Results

Cohort study of Rollshausen residents

Two hundred (84%) of the 239 residents ≥ 15 years of age either submitted a blood sample ($n = 120$, 50%) or completed the questionnaire ($n = 193$, 81%). Of the 120 persons submitting a blood sample, 35 (29%) had a positive IgM antibody result and 20 (17%) had evidence of past infection (IgG+, IgM-). Of the 193 completing a questionnaire, 35 (18%) had clinical evidence of *C. burnetii* infection.

Forty-five (23%) of the 200 persons were considered to have probable (35) *C. burnetii* infection because of a positive IgM antibody test or possible (10) *C. burnetii* infection based only on the clinical criterion. To estimate how many of the 10 persons defined as possible cases would have met the probable case definition if they had blood samples obtained, we considered the 25 persons who had clinical evidence of *C. burnetii* infection and who also had blood samples obtained for antibody testing. Of these persons, 21 (84%) had a positive IgM antibody result which suggests that the positive predictive value of the clinical criterion was 84%. Therefore, among the 10 persons meeting the possible case definition and who did not have blood obtained for antibody testing, at least

eight would have been expected to have met the probable case definition if they had blood obtained for testing. Of the 35 persons who had laboratory evidence of *C. burnetii* infection, 21 (60%) met the clinical criterion of *C. burnetii* infection, 8 (23%) had some symptoms but did not meet the clinical criterion and 6 (17%) were asymptomatic.

Symptom onsets among persons with probable or possible *C. burnetii* infection who met the clinical criterion (i.e. for whom symptom onsets were available) were from January to June (Figure 1). Besides fever, the most common symptoms reported by the 45 probable and possible case-persons were fatigue, feeling ill, sweats, and aching muscles or joints (Table 1). Four were hospitalized with radiologically confirmed pneumonia.

In all further analyses, the attack rates (AR) were defined as the proportion of persons having probable or possible *C. burnetii* infection among the 200 persons who either submitted a blood sample or completed the questionnaire. The 45 persons who met the case definition were geographically distributed throughout Rollshausen (Figure 2). ARs did not vary by gender, age, or household size. Persons who reported contact with sheep (i.e. been near a sheep stable or pasture) were nearly twice as likely to have met the case definition as those who had not had this exposure (Table 2). In addition, persons who reported to have been walking near the large sheep farm (the area called Haidekopf, see Figure 2) were nearly twice as likely to have met the case definition as those who had not been walking there. However, population attributable risk calculations indicated that either of these risk factors could account for less than 30% of the cases (22% for contact with sheep and 26% for walking in Haidekopf). Walking as a leisure activity did not increase the probability of meeting the case definition;

Table 1. Symptoms reported among 45 persons with Q fever in Rollshausen, 1996

Symptom	No.	(%)
Fatigue	35	(78)
Feeling ill	33	(73)
Fever ≥ 39 °C	32	(76)
Sweats	32	(71)
Aching of muscles/joints	30	(67)
Back pain	27	(60)
Chills	25	(57)
Severe headache	24	(53)
Cough	17	(38)
Nausea	13	(29)
Diarrhea	9	(21)
Vomiting	8	(18)

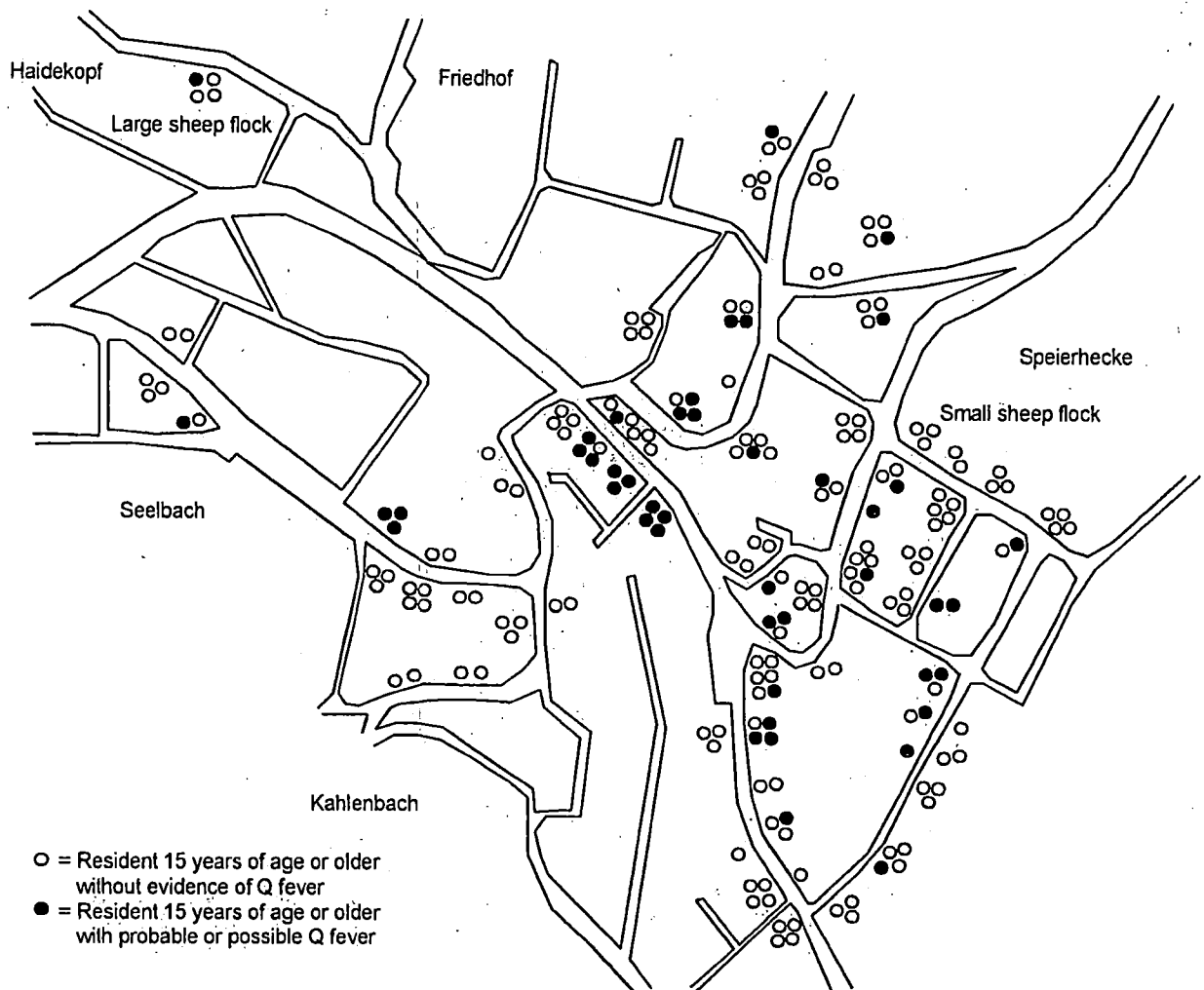


Figure 2. Each circle represents the location of residence of the 200 Rollshausen inhabitants participating in the cohort study. Black circles represent those 45 having probable or possible *C. burnetii* infection. The locations of the walking areas (Haidekopf, Friedhof, Seelbach, Kahlenbach, Speierhecke), the farm with the large sheep flock, and the small sheep flock are indicated.

however, among the 121 persons who reported walking as a leisure activity, those who walked in Haidekopf were more than four times more likely to have met the case definition than those who did not report walking there (AR 34% vs 8%, RR: 4.5, 95% CI: 1.7–12.2). A stepwise logistic regression model indicated that neither contact with sheep nor walking in Haidekopf were significant risk factors by themselves. However, the odds of Q fever were 3.4 times higher among persons who had reported both contact with sheep and walking in the area near the large sheep farm (adjusted OR 3.4, 95% CI: 1.6–7.0, $p = 0.0012$) compared to those with only one or neither of these exposures.

Q fever cases in other towns

We identified 11 persons living in towns other than Rollshausen who had laboratory evidence of *C. burnetii* infection. Ten of the 11 persons also had clinical evidence of *C. burnetii* infection. Of the 11 persons,

four were from Gießen, a town about 30 km south from Rollshausen. These four persons had been spending weekends in a cottage next to the large sheep farm in Rollshausen; all four became febrile during March 1996. Of the 10 persons who met the clinical criterion, nine (90%) had symptom onsets from March through May. Two required hospitalization. All but one of these 11 case-persons had been in the vicinity of Rollshausen before their onset of illness.

Results of environmental investigation

Fifteen of the 20 samples tested from the large sheep flock were positive for antibodies to *C. burnetii* by ELISA. All nine samples from the small sheep flock were negative. Of the 12 samples from the animals other than sheep, one from a cow was positive. Between December 1995 and April 1996, compared to the three previous years, there was less rain in Rollshausen (Ta-

Table 2. Risk factors among people ≥ 15 years of age during the outbreak of Q fever in Rollshausen in spring 1996

Exposure	Exposed			Not exposed			RR	95% CI
	No. cases	Total	AR (%)	No. cases	Total	AR (%)		
Contact with farm animals								
Sheep	21	66	32	24	132	18	1.8	1.1-2.9
Cattle	17	52	33	28	145	19	1.7	1.0-2.8
Pig	11	32	34	34	167	20	1.7	1.0-3.0
Goat	2	10	20	43	189	23	0.9	0.3-3.1
Contact with parturient animals	3	8	38	41	190	22	1.7	0.7-4.4
Living a farm with cattle, sheep or goats	7	28	25	38	168	23	1.1	0.6-2.2
Walking areas								
Haidekopf	25	83	30	19	114	17	1.8	1.1-3.1
Friedhof	36	140	26	9	59	15	1.7	0.9-3.3
Seelbach	25	87	29	20	112	18	1.6	1.0-2.7
Kahlenbach	17	64	27	26	132	20	1.4	0.8-2.3
Speierhecke	17	71	24	28	127	22	1.1	0.6-1.8
Walking ways								
Road	33	122	27	12	78	15	1.8	1.0-3.2
Path	38	155	25	7	45	16	1.6	0.8-3.3
Farm path	30	133	23	15	65	23	1.0	0.6-1.7
Track	19	83	23	26	115	23	1.0	0.6-1.7
Direct in forests	19	70	27	26	130	20	1.4	0.8-2.3
Across country in fields	15	59	25	30	141	21	1.2	0.7-2.1
Freetime activities								
Farming	12	32	38	33	168	20	1.9	1.1-3.3
Walking	27	121	22	18	79	23	1.0	0.6-1.7
Jogging	2	14	14	43	185	23	0.6	0.2-2.3
Biking	8	54	15	37	145	26	0.6	0.3-1.2
Gardening	28	114	25	17	85	20	1.2	0.7-2.1
Hunting	1	2	50	44	197	22	2.2	0.6-9.2
Drunk raw milk	1	12	8	43	185	23	0.4	0.05-2.4
Tick bites	5	25	20	37	162	23	0.9	0.4-2.0

ble 3). January 1996 was especially dry. From December 1995 through April 1996, the wind blew from the northwest (from the direction of the sheep farm to Rollshausen) an average of 17 (57%) days per month.

Discussion

Our investigation shows that there was an outbreak of Q fever among at least 45 Rollshausen residents and among at least 11 persons from the neighboring towns. Several lines of evidence suggests that the large sheep farm was the source of this outbreak and that the principal mode of transmission of *C. burnetii* was airborne. First, the lambing period in December and January shortly preceded the outbreak and the first persons with documented IgM antibody had onsets of illness in February, consistent with the average 20-day incubation period for Q fever [1]. Outbreaks of Q fever occur after lambing because *C. burnetii* is reactivated

in ewes in pregnancy and due to multiplication of *C. burnetii* in the placental villi, placentae and birth fluid contain large amounts of coxiellae [1-3, 13].

Table 3. Rainfall in millimeters by month in 1992-1996 in Lohra-Rollshausen

Month	Rainfall in millimeters			
	1992-1993	1993-1994	1994-1995	1995-1996
December	40	149	67	48
January	85	81	96	4
February	17	32	69	45
March	7	68	61	26
April	38	51	44	10
May	58	64	54	100
June	29	83	23	33
Total	274	528	414	266

Second, the high attack rate (23%) of Q fever and the nearly uniform distribution of ill residents throughout the town suggest a ubiquitous exposure consistent with airborne transmission. This is plausible as the lambing at the sheep farm occurred outdoors, there was an exceptionally dry period at the beginning of the outbreak, and the prevailing wind direction was from the large sheep farm to the town. During lambing, infected birth products can contaminate the ground. Since *C. burnetii* is highly resistant and little affected by extreme environmental conditions, it can form a highly infectious dust [2, 13]. Unusually dry periods have been proposed to encourage the formation and propagation of infectious dusts and aerosols [2]. Moreover, *C. burnetii* is extremely infectious for humans; a single viable inhaled organism is able to cause infection [8].

Other associated factors include the high percentage of ewes (75%) that tested positive for *C. burnetii* antibody and the fact that the people who had been in contact with sheep and walking in the areas near the large sheep farm were more likely to have met the case definition than those who had not had those exposures. The occurrence of Q fever among the four persons who had spent weekends next to the large sheep farm also supports this hypothesis of the sheep as a source of the outbreak. In addition, the high rate of people hospitalized with pneumonia suggests that the infection was acquired by inhalation. The route of infection has been shown to determine the clinical manifestation (respiratory versus gastrointestinal) of acute Q fever in animal models [16].

Although the participation rate in our study was high, several factors may have influenced our results. Symptomatic persons were probably overrepresented as we actively contacted the persons who possibly had had Q fever since January and those who were symptomatic may have been more willing to take part in the study. These facts would lead to an overrepresentation of symptomatic persons in our sample particularly among those with *C. burnetii* antibody testing. This would tend to artificially lower the percentage of persons who had asymptomatic infection or who had minimal symptoms. Despite this bias, 40% of persons with IgM antibody did not meet the clinical case definition, suggesting that many Rollshausen residents were infected but had minimal or no symptoms. Moreover, IgG antibody testing indicated that 20% of the residents had evidence of past infection and thus may have been immune. Therefore, the AR of Q fever among susceptible residents was probably even higher than 23%. Recall concerning sheep and the large sheep farm could have been biased by local media accounts of the outbreak.

This is the first reported community outbreak of Q

fever in Europe which occurred shortly after lambing. Two previously reported community outbreaks in Switzerland and Italy were associated with the transport of infected sheep flocks from and to alpine pasture, but neither outbreak was directly linked to lambing [10, 12]. In neither of the two community outbreaks of Q fever reported from Great Britain was an animal source detected, although one was thought to be related to windborne spread from farmlands near an urban area [7, 11].

The results of this outbreak investigation suggest that Q fever should be considered as a possible cause of unexplained fever in Germany, particularly among persons who have travelled or lived near rural areas in the state of Hessen. Further study of the extent of *C. burnetii* infection in sheep and humans is required to define the optimal strategies for prevention of similar outbreaks in Germany.

References

1. Marrie TJ. *Coxiella burnetii* (Q fever). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and practice of infectious diseases. Vol. 2, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1727-1735.
2. Aitken ID, Bögel K, Cracea E, et al. Q fever in Europe: Current aspects of aetiology, epidemiology, human infection, diagnosis and therapy. *Infection* 1987; 15: 323-327.
3. Raoult D, Marrie T. Q fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 489-496.
4. Pebody RG, Wall PG, Ryan MJ, Fairley C. Epidemiological features of *Coxiella burnetii* infection in England and Wales: 1984 to 1994. *Communicable Disease Report* 1995; 6: 128-132.
5. Meiklejohn G, Reimer LG, Graves PS, Helmick C. Cryptic epidemic of Q fever in a medical school. *J Infect Dis* 1981; 144: 107-113.
6. Hall CJ, Richmond SJ, Caul EO, Pearce NH, Silver IA. Laboratory outbreak of Q fever acquired from sheep. *Lancet* 1982 (i): 1004-1006.
7. Salmon MM, Howells B, Glencross E, Evans AD, Palmer SR. Q fever in an urban area. *Lancet* 1982 (i): 1002-1004.
8. Sawyer LA, Fishbein DB, McDade JE. Q fever: Current concepts. *Rev Infect Dis* 1987; 5: 935-946.
9. Schneider T, Jahn HU, Steinhoff D, et al. Q-Fieber-Epidemie in Berlin: Epidemiologische und klinische Aspekte. *Dtsch Med Wschr* 1993; 118: 689-695.
10. Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss alpine valley. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 282-287.
11. Smith DL, Ayres JG, Blair I, et al. A large Q fever outbreak in the West Midlands: Clinical aspects. *Resp Med* 1993; 87: 509-516.
12. Manfredi Selvaggi TM, Rezza G, Scagnelli M, et al. Investigation of a Q-fever outbreak in Northern Italy. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 403-408.

13. Welsh HH, Lennette EH, Abinanti FR, Winn JF. Airborne transmission of Q fever: The role of parturition in the generation of infective aerosols. *Annals of the New York Academy of Science* 1957; 70: 528-540.
14. Schmeer N, Krauss H, Werth D, Schiefer HG. Serodiagnosis of Q fever by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Zbl Bakt Hyg* 1987; A 267: 57-63.
15. Lilienfeld AM, Lilienfeld DE, eds. *Foundations of Epidemiology*, 2nd ed. New York/Oxford: Oxford University Press, 1980.
16. Marrie TJ, Stein A, Janigan D, Raoult D. Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever. *J Infect Dis* 1995; 173: 484-487.

Address for correspondence: Lyle Petersen, M.D., Robert Koch-Institut, Fachgruppe Infektionsepidemiologie, Stresemannstr 90-102, D-10963 Berlin, Germany
Phone: +49 30 45473403; Fax: +49 30 45473533