

Q-koorts in Nederland: stand van zaken, resultaten van veterinaire onderzoek en verwachtingen voor de komende jaren

H.I.J. Roest^I, L. Hogerwerf^I, R. van der Brom^{III}, T. Oomen^{IV},
J.E. van Steenbergen^{IV}, M. Nielen^I en P. Vellema^{III}

INLEIDING

Sinds enkele jaren is Q-koorts een bekende ziekte bij mensen en kleine herkauwers in zuidelijk Nederland. Q-koorts wordt veroorzaakt door de intracellulaire bacterie *Coxiella burnetii*. Bij kleine herkauwers kan *C. burnetii* abortus en vroeggeboorte veroorzaken. Daarbij komen grote hoeveelheden bacteriën in de omgeving vrij. Bij runderen treedt abortus als symptoom van Q-koorts veel minder op de voorgrond. Over het algemeen worden herkauwers gezien als bron van Q-koorts bij mensen. In 2009 verscheen een artikel over de toenmalige stand van zaken met betrekking tot Q-koorts en de verwachting voor 2009 in het *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* en het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (1, 2). Aansluitend op dat artikel wordt nu een overzicht gegeven van de stand van zaken humaan en veterinaire anno 2011, worden enkele resultaten van onderzoek samengevat en wordt een vooruitblik gegeven voor de komende jaren.

STAND VAN ZAKEN VETERINAIR

In 2005 werden de eerste twee melkgeitenbedrijven met abortusstormen ten gevolge van Q-koorts gediagnosticeerd door de Gezondheidsdienst voor Dieren (3). Tussen 2005 en 2010 zijn in totaal dertig bedrijven geïdentificeerd met abortussen ten gevolge van een besmetting met *C. burnetii* (tabel 1) (4). In juni 2008 werd Q-koorts meldingsplichtig voor melkgeiten- en melkschapenbedrijven met meer dan vijftig dieren. Naast deze passieve surveillance nam de overheid tussen 2008 en 2010 steeds strenger wordende maatregelen om de humane blootstelling aan *C. burnetii* en transmissie tussen bedrijven in te perken. Om humane besmetting door direct contact te beperken, werd op positieve bedrijven een bezoekersverbod ingesteld. Om transmissie tussen bedrijven te voorkomen werden mest- en hygiëne maatregelen getroffen en werd een transportverbod ingesteld. Vaccinatie werd toegepast en een fokverbod werd ingesteld om uitscheiding van *C. burnetii* door geïnfecteerde dieren te voorkomen. Sinds het najaar van 2009 is de meldingsplicht uitgebreid met een actieve surveillance, waarbij tank-

melkmonsters van alle melkgeiten- en melkschapenbedrijven periodiek worden getest. De Gezondheidsdienst voor Dieren (GD) voert daarin een eerste 'screening' uit door middel van een kwantitatieve PCR, waarna bevestiging van positieve uitslagen plaatsvindt door het Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR (CVI). Bij een eerste positieve uitslag wordt een ambtelijk monster genomen door de nieuwe Voedsel en Waren Autoriteit (NVWA). De uitslag hiervan bepaalt de status van een bedrijf. Via dit systeem zijn ruim negentig bedrijven positief verklaard. In december 2009 besloten de ministeries van VWS en LNV uiteindelijk alle drachtige dieren op positief verklaarde melkgeiten- en melkschapenbedrijven te ruimen. Het ruimen van drachtige dieren voor de start van het aflammerseizoen van 2010 was voor de overheid een uiterste maatregel om de mogelijke uitscheiding van *C. burnetii* te beperken en daarmee een verdergaande omgevingsbesmetting te voorkomen. Daarmee zou de blootstelling van de mens worden beperkt en een toename van het aantal humane patiënten in 2010 worden voorkomen. Uit de literatuur bleek dat met de beschikbare testen een kans bestond op vals negatieve uitslagen, waardoor niet uit te sluiten was dat negatief geteste dieren toch *C. burnetii* konden gaan uitscheiden. Bovendien was niet zeker in welke mate het vaccin uitscheiding zou verminderen dan wel voorkomen. Om deze redenen werd besloten de drachtige dieren niet individueel te testen op Q-koorts en zowel de gevaccineerde als de ongevaccineerde drachtige dieren op Q-koortspositieve bedrijven te ruimen (4).

Alle melkschapen- en melkgeitenbedrijven in heel Nederland zijn vóór de zomer van 2010 verplicht gevaccineerd. Daarna is het fokverbod opgeheven voor gevaccineerde dieren van negatieve bedrijven en dieren die nog niet hebben gelammerd. De meest actuele informatie over de geldende maatregelen in verband met Q-koorts is te vinden op de website 'qkoorts in Nederland' (<http://www.qkoortsinnederland.nl>).

STAND VAN ZAKEN HUMAAN

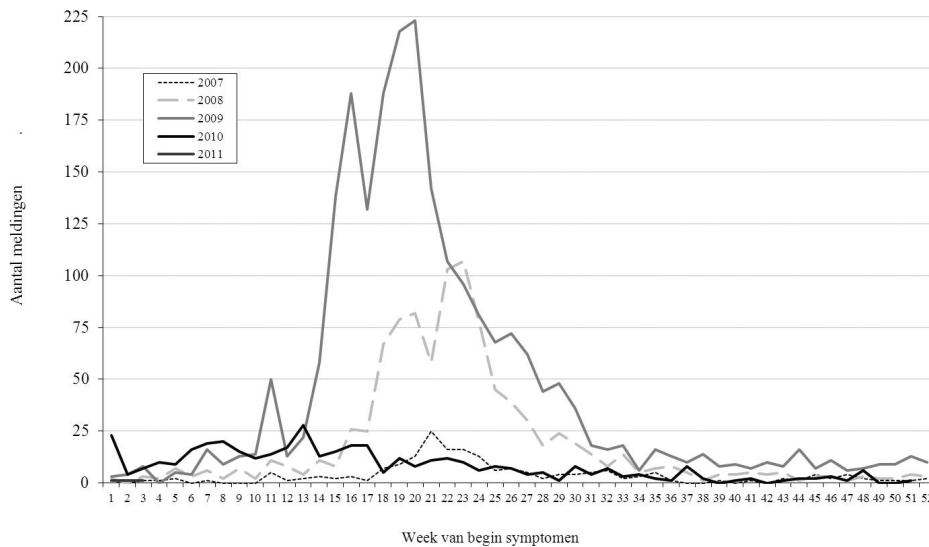
Q-koorts bij mensen werd in 1975 in Nederland meldingsplichtig. Van 1975 tot 2006 zijn jaarlijks gemiddeld 17 (2 tot 34) humane patiënten geregistreerd. Dit aantal nam sterk toe in de jaren daarna, van 168 patiënten in 2007 tot 2355 in 2009 (figuur 1) (4). Seroprevalentieonderzoek laat een vergelijkbaar beeld zien: enkele jaren voor de start van de humane uitbraak in 2007 was de seroprevalentie ruim 2 procent, zonder aantoonbare geografische verschillen. Uit een recente 'screening' van

I Afdeling Bacteriologie en TSE's, Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR, Lelystad.

II Departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren, faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht, Utrecht.

III Sector Kleine Herkauwers, Gezondheidsdienst voor Dieren, Deventer.

IV Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.



Figuur 1. Aantal gemelde humane Q-koortspatiënten met bekende eerste ziektedag naar de week van het begin van de symptomen van week 1 van 2007 tot en met week 3 van 2011. Het aantal geregistreerd humane Q-koortsgevallen was in 2007: 168; in 2008: 1000; in 2009: 2355; in 2011: 506 en in 2011: 14. Gegevens per 22 februari 2011; samengesteld en beschikbaar gesteld door Frederika Dijkstra (RIVM/CIB/EPI).

bloeddonoren uit de gebieden met de hoogste incidentie in 2010 bleek dat de seroprevalentie daar nu ruim 12 procent is (persoonlijke mededeling prof. dr. H.L. Zaaijer, Sanquin).

Het aantal meldingen van acute Q-koorts lag in 2010 beduidend lager (ruim vijfhonderd patiënten) dan in 2009, door het uitblijven van de seizoenspiek (figuur 1). Tot nu toe zet deze dalende trend door: in 2011 is tot nu toe een kleiner aantal patiënten geregistreerd dan in 2010. In totaal zijn tussen januari 2007 en oktober 2010 achttien mensen met gediagnosticeerde Q-koorts overleden. Bij al deze patiënten was sprake van ander onderliggend lijden.

In Nederland zijn sterke epidemiologische aanwijzingen gevonden dat humane besmettingen vooral gerelateerd zijn aan melkgeiten- en melkschapenbedrijven met Q-koortsproblemen. Mensen die binnen een afstand van vijf kilometer tot een besmet bedrijf wonen, hadden een sterk verhoogd risico op Q-koorts (5). De eerste abortusgevallen bij melkgeiten werden twee jaar voor de eerste geregistreerde uitbraken van Q-koorts bij mensen gediagnosticeerd door de Gezondheidsdienst voor Dieren (3). Uit retrospectief onderzoek blijkt dat in de jaren 2005 tot 2007 enkele humane clusters van Q-koorts niet zijn opgemerkt (6).

Bij kleine herkauwers kan ten gevolge van een besmetting met *C. burnetii* abortus optreden. Ook bij zwangere vrouwen zou een acute Q-koortsinfectie geassocieerd zijn met een negatieve zwangerschapsuitkomst. Retrospectief onderzoek in 2007 en 2008 toonde een verhoogd infectierisico voor zwangere vrouwen in de omgeving van Herpen (seroprevalentie ruim 15 procent) ten opzichte van zwangere vrouwen elders in Noord-Brabant (circa 4 procent) en daarbuiten (minder dan 1 procent). In een aanvullende studie is bij vrouwen echter geen relatie gevonden tussen een doorgemaakte infectie en vroeggeboorte, laag geboortegewicht of perinatale sterfte (7).

Om chronische Q-koorts bij risicogroepen te voorkomen, is de mogelijkheid beschikbaar gekomen deze personen te vaccineren met een Australisch vaccin, dat overigens niet geregistreerd is. De effectiviteit van het vaccin is aangetoond bij gezonde werknemers. Of en in hoeverre het vaccin ook risicopersonen beschermt tegen chronische Q-koorts is (nog)

onbekend. In tegenstelling tot vaccinatie bij dieren is voorafgaande aan vaccinatie bij mensen een 'screening' noodzakelijk. Als iemand die eerder een (asymptomatische) infectie heeft doorgemaakt, wordt gevaccineerd, kan dat leiden tot ernstige overgevoeligheidsreacties, zowel systemisch als lokaal. 'Screening' bestaat uit serologisch onderzoek voor het aantonen van antilichamen en een huidtest voor het aantonen van cellulaire immuniteit.

De diagnostiek van acute Q-koorts bij mensen is de laatste jaren verbeterd dankzij de invoering van een PCR op *C. burnetii*-DNA. DNA van *C. burnetii* kan bij patiënten met acute Q-koorts al worden aangetoond voordat antistofontwikkeling plaatsvindt. Doordat de seroprevalentie in de algemene populatie is toegenomen, wordt serologische diagnostiek van acute Q-koorts bemoeilijkt. Bij een deel van de mensen die een infectie hebben doorgemaakt, persisteren IgM-antistoffen tegen fase 11-antigenen van de bacterie (vroeg antistoffen). Deze antistoffen kunnen ook opnieuw worden aangemaakt bij een hernieuwde infectie. Hierdoor kan een reeds doorgemaakte Q-koortsinfectie onterecht als acute Q-koorts worden gediagnosticeerd. De diagnostiek van chronische Q-koorts is nog complexer. Momenteel wordt gewerkt aan consensus hierover. Gezien het aantal acute Q-koortspatiënten verwachten deskundigen een toename van het aantal patiënten met chronische Q-koortsklachten.

Tabel 1. Aantal melkgeiten- en melkschapenbedrijven met bevestigde Q-koortsabortussen (4).

jaar	2005	2006	2007	2008	2009	totaal
melkschapenbedrijven		1		1		2
melkgeitenbedrijven	2	6	7	7*	6	28

* inclusief 1 bedrijf met dieren op 2 locaties.

VETERINAIR ONDERZOEK**Het effect van vaccinatie op de uitscheiding van *C. burnetii* door melkgeiten**

Toen eind 2009 werd besloten om voor de start van het aflammerseizoen van 2010 alle drachtige melkgeiten en melkschapen op geïnfecteerde bedrijven te ruimen, verdween daarmee de mogelijkheid om tijdens het volgende aflammerseizoen op Q-koortspositieve bedrijven de effectiviteit van vaccinatie op de uitscheiding van *C. burnetii* te meten. Wel bestond de mogelijkheid dieren te bemonsteren nadat ze geëuthanaseerd waren. In totaal zijn 957 drachtige dieren van 13 bedrijven bemonsterd op de dag van ruiming. Van de dieren die voor het eerst drachtig waren, zijn vaginaalswabs genomen en is vruchtwater verzameld. Van de drachtige, lacterende dieren zijn ook melkmonsters genomen. Aan het einde van de ruimingsperiode werden de monsters geanalyseerd door middel van een kwantitatieve PCR. Bij dieren die gevaccineerd waren met het Q-koortsvaccin Coxevac®, was de prevalentie van bacteriën in vruchtwater, vaginaalswabs en melk lager in vergelijking met dieren die niet waren gevaccineerd. Dit effect was het sterkst in vruchtwater, en bij nullipare dieren: vruchtwatermonsters van gevaccineerde nullipare dieren hadden tweehonderd keer (8,33 tot 5000, 95 procent betrouwbaarheidsinterval) minder kans om positief te testen als vruchtwatermonsters van ongevaccineerde nullipare dieren op voor Q-koorts tankmelkpositieve bedrijven. Daarnaast was de hoeveelheid aangetoonde bacteriën lager in positief geteste monsters van gevaccineerde dieren dan in die van ongevaccineerde dieren. Omdat uitscheiding van *C. burnetii* het hoogst is tijdens abortus en partus tonen deze resultaten aan dat vaccinatie onder veldomstandigheden resulteert in een lagere uitscheiding en besmetting van de omgeving, en daarmee kan bijdragen aan een verminderd risico voor humane blootstelling (8).

Mogelijke uitscheiding van *C. burnetii* na vaccinatie met het Q-koortsvaccin Coxevac®

Sinds de start van de vaccinatiecampagne Q-koorts 2010 ging in toenemende mate het gerucht rond dat sommige bedrijven, in aansluiting op vaccinatie met Coxevac®, voor het eerst PCR-positief waren geworden in de tankmelkmonitoring. Dit leidde tot onrust en een afgenomen bereidheid om te vaccineren. Deze onrust werd versterkt door de uitkomsten van een verkennende studie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis (9) waarbij met behulp van een in het betreffende ziekenhuis ontwikkelde PCR in de melk van een beperkt aantal gevaccineerde geiten DNA van *C. burnetii* werd aangetoond gedurende maximaal negen dagen na de eerste vaccinatie en enkele dagen na de tweede vaccinatie.

Om na te gaan of na vaccinatie DNA van *C. burnetii* kan worden aangetoond in melk van individuele dieren en in tankmelk, zijn op twee tankmelknegatieve bedrijven en op twee bedrijven met wisselende uitslagen van de tankmelk-PCR, op tien dieren na alle dieren gevaccineerd. Dagelijks zijn tankmelkmonsters genomen vanaf een week voor de eerste vaccinatie tot drie weken na de tweede vaccinatie. Tien gevaccineerde en tien niet gevaccineerde dieren zijn gedurende dezelfde periode dagelijks individueel bemonsterd.

De individuele melkmonsters van de gevaccineerde dieren

op positieve bedrijven bleven PCR-negatief gedurende de looptijd van het onderzoek. De individuele melkmonsters en de tankmelkmonsters van de negatieve bedrijven bleven ook PCR-negatief gedurende de looptijd van het onderzoek.

Uit dit onderzoek kan, op basis van de uitgangspunten en criteria gehanteerd bij de tankmelkmonitoring, worden geconcludeerd dat vaccinatie met Coxevac® niet leidt tot een toename van uitscheiding van DNA van *C. burnetii* in de (tank) melk. Daarmee konden de resultaten van het Jeroen Bosch Ziekenhuis niet worden gereproduceerd.

Moleculaire epidemiologie van *Coxiella burnetii* uit melkgeiten in de Nederlandse Q-koortsuitbraak

Het verband tussen Q-koorts bij mensen en bij melkgeiten en melkschapen was aanvankelijk gebaseerd op epidemiologisch onderzoek. Dit verband is nader onderzocht door het genetische materiaal van bacteriën uit dieren te vergelijken met bacteriën die bij mensen worden gevonden. Om inzicht te krijgen in de bacterietypen die voorkwamen bij kleine herkauwers is een groot aantal monsters afkomstig van abortusbedrijven onderzocht. De monsters waren afkomstig van 60 procent van de bedrijven met abortusproblemen ten gevolge van Q-koorts in de periode 2005 tot 2009, en zijn genetisch getypeerd met behulp van de Multi Locus Variable Number of Tandem Repeat Analyses (MLVA). In totaal zijn van 14 melkgeitenbedrijven, 2 schapenbedrijven en 1 rundveebedrijf 126 monsters onderzocht, waarvan de meeste afkomstig waren van bedrijven waar in 2008 en 2009 abortusproblemen waren gemeld. Uit de resultaten blijkt dat één genotype werd gevonden in 90 procent van de gevallen op de melkgeitenbedrijven in Zuid-Nederland. Verder werden twaalf meer of minder verwante genotypen gevonden, die allemaal slechts in een enkel monster voorkwamen. Het meest voorkomende genotype heeft zeer waarschijnlijk een sleutelrol gespeeld in de Nederlandse Q-koortsuitbraak. Dit genotype vertoont grote overeenkomsten met een genotype dat in 2008 werd gevonden bij mensen in Nederland (10). Uit een vergelijking van de in Nederland gevonden genotypen met internationaal bekende stammen bleek dat een groot aantal genotypen van deze epidemie uniek zijn en, voor zover nu bekend, geen gelijke hebben. Het genotype dat het meest in de buurt komt, is een genotype van een in Frankrijk geïsoleerde *C. burnetii*-stam van een humane patiënt. Dit zou kunnen wijzen op een Franse oorsprong van de in Nederland gevonden stammen (11).

SEROPREVALENTIE ONDER DIERENARTSEN

Vanwege direct contact met dieren die mogelijk met *C. burnetii* geïnfecteerd zijn, gelden dierenartsen als 'people at risk' voor Q-koortsinfecties. De prevalentie van Q-koorts onder dierenartsen is in Nederland onderzocht in 1984 en bleek toen 84 procent te zijn (12).

In het najaar van 2009 kregen dierenartsen werkzaam in de landbouwhuisdierensector de mogelijkheid mee te werken aan een onderzoek (Q-VET, referentienummer: 09-322) naar de prevalentie van Q-koorts en bijbehorende risicofactoren voor de beroepsgroep. In totaal hebben 169 dierenartsen en 20 laatstejaarsstudenten diergeneeskunde een bloedmonster afgeestaan en een vragenlijst ingevuld. De bloedmonsters werden onderzocht

op Q-koorts-IgG fase 1 en 2 door middel van een immunofluorescentie assay (IFA) en op aanwezigheid van Q-koorts-IgM door middel van een ELISA. De resultaten tonen een seroprevalentie van 69 procent onder dierenartsen werkzaam in de landbouwhuisdierensector. Dit is lager dan de prevalentie in 1984, zoals die werd gevonden door Richardus et al. (12). Het kan zijn dat de destijds toegepaste diagnostische methode minder specifiek is, en vaker resulteert in een vals positieve uitslag. De seroprevalentie onder laatstejaarsstudenten diergeneeskunde bleek 30 procent te zijn. Er waren meer mannen dan vrouwen seropositief, wat overeenkomt met de bevindingen in de algemene populatie. Praktiserende dierenartsen hadden een grotere kans op seropositiviteit dan niet praktiserende dierenartsen. Zeven deelnemers, onder wie vier laatstejaarsstudenten diergeneeskunde, bleken recent een infectie te hebben doorgemaakt. De resultaten van het onderzoek zijn nog niet gepubliceerd.

In het voorjaar van 2010 kregen dierenartsen, werkzaam met gezelschapsdieren en paarden, de mogelijkheid deel te nemen aan het tweede deel van dit onderzoek. De resultaten van dit onderzoek worden verwacht in de loop van 2011 (13).

VERWACHTINGEN VOOR DE KOMENDE JAREN

Dat er in 2010 aanzienlijk minder meldingen waren van humane infecties dan in 2009 (506 in 2010 en 2354 in 2009, figuur 1) suggereert dat de maatregelen voorafgaande aan het aflammerseizoen in 2010 hebben bijgedragen aan de reductie van uitscheiding van *C. burnetii* in het milieu en daarmee aan een vermindering van het aantal humane besmettingen. De relatieve bijdrage van drastische eenmalige maatregelen, zoals de ruiming, is niet kwantitatief te onderscheiden van de bijdrage van lopende maatregelen, zoals vaccinatie van melkgeiten en melkschapen. Verder is weinig bekend over de dosis-effectrelatie tussen bacteriële uitscheiding door dieren, omgevingsbesmetting, humane blootstelling en humane infecties. Hierdoor is moeilijk te voorspellen hoeveel effect de gereduceerde uitscheiding door dieren precies zal hebben op de infectie van mensen. Toch is de verwachting dat de doorlopende maatregelen, met name de vaccinatie van melkgeiten en melkschapen die in 2008 vrijwillig is gestart, in 2009 deels verplicht en deels vrijwillig en in 2010 in heel Nederland verplicht is uitgevoerd, de uitscheiding van *C. burnetii* en daarmee de omgevingsbesmetting heeft beperkt. Hierdoor zal het aantal humane infecties waarschijnlijk in 2011 en de jaren daarna verder dalen. Tot welk niveau het aantal humane infecties zal dalen, is moeilijk te voorspellen. Door de toegenomen aandacht voor Q-koorts en de toegenomen diagnostische capaciteit zal het aantal humane patiënten voorlopig echter niet dalen tot het niveau van ongeveer zeventien patiënten per jaar van voor 2007.

In 2010 en 2011 zijn op melkschapen- en melkgeitenbedrijven tot nog toe geen verhoogde abortuspercentages ten gevolge van Q-koorts waargenomen. Door de verplichte vaccinatie verwacht men dat klinische Q-koorts op deze bedrijven niet meer zal voorkomen. Samen met de vervanging van oudere dieren die reeds geïnfecteerd waren voor vaccinatie, zal hierdoor de uitscheiding van *C. burnetii* en daarmee het aantal Q-koorts-positieve bedrijven afnemen. *C. burnetii* komt echter endemisch voor in Nederland. Verder zijn er nog veel vragen over de

pathogenese, de transmissieroutes, binnen- en tussenbedrijfs-transmissie bij melkgeiten en melkschapen en de rol van andere diersoorten zoals runderen, katten, honden en paarden. Het lopende onderzoek heeft als doel deze vragen te beantwoorden.

LITERATUUR

1. Roest HJ, van Steenbergen J, Wijkman C, van Duijnhoven Y, Stenvers O, Oomen T and Vellema P. Q fever in 2008 in the Netherlands and the expectations of 2009. Tijdschr Diergeneeskd 2009; 134 (7): 300-303.
2. van Steenbergen JE, Jan Roest H, Wijkman CJ, van Duijnhoven Y, Vellema P, Stenvers O and Oomen T. Q fever in the Netherlands: 2008 and expectations for 2009. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2009; 153 (14): 662-667.
3. Wouda W and Dercksen DP. Abortion and stillbirth among dairy goats as a consequence of *Coxiella burnetii*. Tijdschr Diergeneeskd 2007; 132 (23): 908-911.
4. Roest HJ, Tilburg JJ, van der Hoek W, Vellema P, van Zijderveld FG, Klaassen CH and Raoult D. The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. Epidemiol Infect 2011; 139 (1): 1-12.
5. Schimmer B, Ter Schegget R, Wegdam M, Zuchner L, de Bruin A, Schneeberger PM, Veenstra T, Vellema P and van der Hoek W. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. BMC infectious diseases. 2010; 10: 69.
6. Van den Wijngaard CC, Dijkstra F, VANP, L VANA, Kretzschmar M, Schimmer B, et al. In search of hidden Q-fever outbreaks: linking syndromic hospital clusters to infected goat farms. Epidemiol Infect 2010 May 18: 1-8.
7. van der Hoek W, Meekelenkamp JC, Leenders AC, Wijers N, Notermans DW and Hukkelhoven CW. Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in the Netherlands. BMC infectious diseases 2011; 11: 44.
8. Hogerwerf L, van der Brom R, Roest HJ, Bouma A, Vellema P, Pieterse M, Dercksen D and Nielen M. Reduction of *Coxiella burnetii* Prevalence by Vaccination of Goats and Sheep, the Netherlands. Emerging infectious diseases. [research article]. 2011; 17 (3): 379-386.
9. Hermans MH, Huijsmans CR, Schellekens JJ, Savelkoul P and Wever PC. *Coxiella burnetii* DNA in goat milk after vaccination with Coxevac®. Vaccine 2011; 24; 29 (15): 2653-2656.
10. Klaassen CH, Nabuurs-Franssen MH, Tilburg JJ, Hamans MA and Horrevorts AM. Multigenotype Q fever outbreak, the Netherlands. Emerging infectious diseases. 2009; 15 (4): 613-614.
11. Roest HJ, Ruuls RC, Tilburg JJ, Nabuurs-Franssen MH, Klaassen CH, Vellema P, van der Brom R, Dercksen D, Wouda W, Spierenburg M, Buijs R, de Boer AG, Willemsen PTH and Zijderveld FG. Molecular Epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. Emerging infectious diseases. 2011: accepted for publication.
12. Richardus JH, Donkers A, Dumas AM, Schaap GJ, Akkermans JP, Huisman J and Valkenburg HA. Q fever in the Netherlands: a sero-epidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983. Epidemiol Infect. 1987; 98 (2): 211-219.
13. Van den Brom R, Schimmer B, Swart W, Schneeberger P and Vellema P. Unpublished data.