

Slutrapport Q-feber i graviditeten og føtale konsekvenser

44-2009-03 Q-feber

Dansk resume

Baggrund

Q-feber er en zoonose af særlig interesse for gravide kvinder der arbejder med dyr, eftersom infektion i graviditeten er mistænkt for at være en potentiel årsag til føtal morbiditet og mortalitet. Men risikoen for negative graviditetsudfald for danske, gravide kvinder er vanskelig at estimere på grund af den begrænsede viden om *C. burnetii*'s komplekse patogenese.

Formål

Denne afhandling sigtede mod at øge viden om forekomst af Q-feber blandt danske gravide og risikoen for negative graviditetsudfald blandt kvinder med forskellig eksponering for husdyr. Formålet var at kvantificere risikoen for infektion blandt gravide kvinder med erhvervs- eller miljømæssig eksponering for *C. burnetii*, samt at forbedre forståelsen af sammenhængen mellem forekomsten af antistoffer mod *C. burnetii* under graviditeten, serokonvertering og graviditets- og fødselskomplikationer. Derudover evaluerede vi graviditetsudfald i en stor kohorte af kvinder med forskellige former for selvrapporтерet eksponering for husdyr.

Metoder

Vi anvendte interview data og blodprøver fra Bedre Sundhed for Mor og Barn (BSMB) samt journaler fra Q-febersmittede kvinder i Danmark mellem 2007 og 2011. I en case-serie evaluerede vi 19 graviditeter fra 12 kvinder. BSMB indsamlede interviewdata og blodprøver fra 100.418 gravide kvinder (1996-2002). Ved hjælp af en række samlede studiepopulationer undersøgte vi seroprævalensen blandt gravide kvinder eksponeret for husdyr sammenlignet

med ueksponerede (n = 856), graviditetsudfald blandt kvinder med serologisk verificeret eksponering for *C. burnetii* (n = 856), forekomsten af *C. burnetii* blandt kvinder med spontan abort (n = 700) og graviditetsudfald blandt grupper af gravide kvinder med forskellige slags dyreeksponering (n = 82.128).

Blodprøverne blev screenet for antistoffer mod *C. burnetii* i enzymlinked immunosorbent assay (ELISA). Positive prøver blev genanalyseret med en immunfluorescens (IFA) test.

Fund

Et studie evaluerede 19 graviditeter fra 12 kvinder hvoraf 9 havde obstetriske komplikationer.

Et andet studie konkluderede, at gravide kvinder med erhvervs- eller miljømæssig udsættelse for kvæg og/eller får havde en høj forekomst af antistoffer mod *C. burnetii* sammenlignet med ueksponerede gravide kvinder.

Et tredje studie fandt, at antistoffer mod *C. burnetii* ikke var associeret med negative graviditetsudfald i form af spontan abort, for tidlig fødsel eller vækstretardering.

Et fjerde studie vurderede risikoen for Q-feber og spontan abort og fandt ingen sammenhæng mellem antistoffer mod *C. burnetii* og spontan abort.

Et femte studie konkluderede, at hverken erhvervs- eller miljømæssig eksponering for husdyr var forbundet med spontan abort, for tidlig fødsel, væksthæmning eller perinatal død.

Stratificerede analyser af forskellige typer dyrekontakt ændrede ikke resultaterne.

Konklusion

Samlet set fandt vi, at kontakt til husdyr er en risikofaktor for *C. burnetii* i Danmark, og at Q-feber er endemisk forekommende og ikke et nyopstået patogen herhjemme. Vi fandt få kvinder med serokonvertering som indikation på akut såvel som kronisk Q-feber, men i en case-serie med 19 graviditeter havde næsten halvdelen obstetriske komplikationer. Vores BSMB undersøgelser fandt dog ingen forøget risiko for spontan abort, for tidlig fødsel eller væksthæmning blandt *C. burnetii* positive graviditeter sammenlignet med seronegative danske gravide kvinder.

English summary

Background

Q fever is a zoonotic infection which may be of particular concern to pregnant women working with animals since infection in pregnancy is suspected to be a potential cause of fetal morbidity and mortality.

Unfortunately, an estimate of the risk of adverse pregnancy outcome in pregnant Danish women is difficult to give because of the limited insight into the complex pathogenesis of *C. burnetii*.

Aim

The overall aim of this thesis was to provide further insight into the prevalence of Q fever among Danish pregnant women and the risk of adverse pregnancy outcome among women exposed to livestock.

We sought to quantify the risk of infection in pregnant women occupationally and environmentally exposed to *C. burnetii*, and to improve our understanding of the association between the presence of antibodies against *C. burnetii* during pregnancy, seroconversion and adverse pregnancy outcome. Moreover, we evaluated pregnancy outcome in a large cohort of women with the use of self-reported exposure to farm animals.

Methods

The thesis combined interview data and blood samples from The Danish National Birth Cohort (DNBC) and files from women infected with Q fever in Denmark between 2002 and 2011. In a case-series, we evaluated 19 pregnancies in 12 women. The DNBC collected interview data and blood samples from 100,418 pregnant women (1996–2002) and using a number of sampled study populations, we investigated seroprevalence among pregnant women exposed to livestock compared to unexposed (n=856), pregnancy outcome among women with

serologically verified exposure to *C. burnetii* (n=856), prevalence of *C. burnetii* among women with miscarriage (n=700) and pregnancy outcome among groups of pregnant women with various exposures to farm animals (n=82,128).

Blood Samples were screened for antibodies against *C. burnetii* in a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Positive samples were confirmed with an immunofluorescence (IFA) test.

Findings

One study evaluated 19 pregnancies in 12 women and found that 9 had obstetric complications. A second study concluded that pregnant women with occupational or domestic exposure to cattle and/or sheep have a high prevalence of antibodies to *C. burnetii* compared to unexposed pregnant women.

A third study found that *C. burnetii* seropositivity was not associated with adverse pregnancy outcome since we found no elevated risk of miscarriage, preterm birth, or low birth weight among pregnant women positive for *C. burnetii* compared to seronegative, pregnant women.

A fourth study assessed the risk of Q fever and miscarriage and found no relation between *C. burnetii* positivity and miscarriage.

A fifth study found neither occupational nor domestic animal exposure to be associated with miscarriage, preterm birth, growth restriction or perinatal death. Stratified analysis by different types of animal contact did not change any of the outcome measures significantly.

Conclusion

Overall, we found that contact to livestock is a risk factor for *C. burnetii* and that Q fever is endemic and not a newly emerged pathogen in Denmark. We found few women with seroconversion indicating acute Q fever as well as chronic Q fever, but in 19 pregnant women with evidence of seroconversion, almost half had obstetric complications. However, our DNBC studies failed to show a higher risk of miscarriage, preterm birth or Small for Gestational Age among pregnancies positive for *C. burnetii* than in seronegative Danish pregnant women.

Projektets formål

Projektets formål var at belyse sammenhængen mellem Q-feber og graviditetsudfald blandt kvinder i risikoerhverv med henblik på rationel begrundet forebyggelse. Følgende specifikke hypoteser blev undersøgt:

- Medfører erhvervsmæssig eller anden eksponering for husdyr øget seroprævalens af Q-feber?
- Medfører serologiske tegn på Q-feber øget risiko for negative graviditetsudfald?
- Medfører erhvervsmæssig eller anden eksponering øget risiko for negative graviditetsudfald?

Metode og udførelse

Projektet har anvendt interviewdata samt blodprøvemateriale fra den store, landsdækkende fødselskohorte, *Bedre Sundhed for Mor og Barn* (BSMB).

Der var oprindeligt også en plan om at anvende data fra Det Danske IVF-register, men udgifterne til dette delprojekt viste sig at være større end oprindeligt, og eftersom en del af dets formål blev dækket af BSMB-studierne, valgte vi i stedet at inddrage journaler fra Q-febersmittede kvinder i Danmark mellem 2007 og 2011.

BSMB rekrutterede i perioden 1996-2002 mere end 100.000 gravide kvinder. Eksponeringsoplysninger blev indhentet ved telefoninterviews. Dette projekt bygger på det første interview, der hovedsageligt blev gennemført i gestationsuge 12-16, samt et case-interview, som kvinder, der havde aborteret på interviewtidspunktet, besvarede. Der blev taget tre blodprøver gennem graviditeten: fra uge 6-8, uge 24-26 samt en navlesnorsblodprøve. Der blev i første interview spurgt til erhverv (DISCO-koder). For erhverv med dyrekontakt blev der spurgt meget specifikt til eksponeringstype og - grad samt hvilke dyr, det drejede sig om. Dette gjaldt ligeledes for kvinder, som har boet på landejendomme med dyr eller har haft dyr i hjemmet.

Afhandlingen er baseret på fem studier og der er analyseret blodprøver fra mere end 1000 gravide kvinder for antistoffer mod bakterien *C. burnetii*. Blodprøverne er blevet analyseret for antistoffer mod *C. burnetii* på Statens Seruminstitut, afdeling for mikrobiologisk overvågning og forskning. Antistoffer i blodet er et sikkert tegn på, at kvinden på et tidspunkt har været udsat for infektion med *C. burnetii*, men er ikke ensbetydende med at hun har haft sygdommen Q-feber. Derudover er kvinderne blevet interviewet om deres arbejde med levende dyr med henblik på at finde en mulig sammenhæng mellem kontakt med produktionsdyr, Q-feber og eventuelle problemer i graviditeten. De undersøgte kvinder var dyrlæger, kvinder der arbejdede i større malkekvægsbesætninger og kvinder, der boede på en gård med køer og/eller får. Blodprøveanalyser fra disse kvinder blev sammenlignet med prøver fra kvinder uden dyrekontakt.

For uddybende information om metoder og udførelse henvises til vedlagte publikationer samt ph.d.-afhandling.

De supplerende analyser for salmonella, yersinia og campylobacter indgår ikke i ph.d.-afhandlingen, men er under forberedelse til to selvstændige publikationer.

Erfaringer, konklusioner og perspektivering

Da Sundhedsstyrelsens Q-feber ekspertgruppe i 2008 blev enige om behovet for forskning i Q-feber blandt danske gravide kvinder på arbejdsmarkedet, var vores eksisterende viden om Q-feber og graviditet baseret på en serie publikationer fra Sydfrankrig om gravide undersøgt på klinisk indikation, hyppigt på baggrund af en patologisk forløbende graviditet. I alt var publiceret omkring 74 case-kvinder fra hele verden med serologisk verificeret Q-feber. Her fandt man, at smitte medførte negativt graviditetsudfald hos over 80% af de gravide som ikke modtog langtidsbehandling samt at kun 25% af smittede gravide havde symptomer.

I Danmark var der indtil 2005 identificeret få, sporadiske tilfælde af Q-feber hos dyr, og hos mennesker blev infektionen opfattet som importeret og sjælden. Siden er der blevet fundet antistoffer hos over halvdelen af tilfældigt udvalgte kvægsbesætninger. Q-feber forekommer

således endemisk herhjemme. Fra udlandet er kendskab til flere store Q-feberudbrud. Adskillige udenlandske studier har vist en høj forekomst af antistoffer mod *C. burnetii* blandt primært dyrlæger og landmænd sammenlignet med folk uden kontakt til produktionsdyr.

Vores fund

Resultaterne fra denne ph.d.-afhandling har bidraget med ny og særdeles relevant viden og har haft stor betydning for den praktiske håndtering af Q-feber i Danmark i såvel obstetrisk såvel som arbejdsmedicinsk praksis. Konklusionen fra BSMB delstudierne er, at antistoffer mod *C. burnetii* er meget hyppigere forekommende blandt kvinder der arbejder med kvæg sammenlignet med kvinder uden dyrekontakt, med den højeste forekomst af antistoffer blandt dyrlæger der arbejder med kvæg. Men forekomst af antistoffer havde i vores studier ikke nogen sammenhæng med negative graviditetsudfald i form af spontan abort, for tidlig fødsel eller nedsat vækst hos fosteret. Som nævnt har tidligere studier fra Sydfrankrig vist sådanne sammenhænge. Blandt andet har man været bekymret for, at graviditet kunne reaktivere en gammel *C. burnetii* infektion, og at det kunne skade graviditeten, ligesom at en akut infektion under graviditeten kunne påvirke graviditetsforløbet. Forskellen mellem de danske og de franske studier kan have flere forklaringer. Det franske materiale stammer fra en specialklinik og er derfor stærkt selekteret, men det er desuden sandsynligt, at *C. burnetii* fra sydeuropæiske geder og får er farligere for mennesker end bakterier fra danske kvæg.

Ufarlige er bakterierne dog næppe...

En anden af afhandlingens studier evaluerede 19 graviditeter hos kvinder med antistoffer mod *C. burnetii* som alle var dyrlæger eller landbrugsmedhjælpere. Af disse havde 47 pct. komplikationer i form af bl.a. spontan abort, for tidlig fødsel og væksthæmning. En begrænsning ved dette studie var dog, at det ikke var planlagt til at undersøge årsagssammenhængen, og derfor er det sandsynligt, at det ikke var Q-feber der var årsag til alle disse komplikationer. Samlet set understreger studiet dog, at komplikationer kan opstå, også under danske forhold. I dette studie var risikoen for komplikationer mindre blandt de smittede

kvinder som blev behandlet med lægemidlet Cotrimoxazol i forhold til de smittede kvinder, som ikke modtog behandling.

Samlet det peger resultaterne fra ph.d.-afhandlingen på, at Q-feber er mindre farlig for gravide end tidligere antaget og at kvinder med antistoffer mod bakterien overvejende har et sundt graviditetsforløb.

Undersøgelserne viser desuden, at der er en øget forekomst af *C. burnetii* i Danmark i forhold til tidligere antaget.

Retningslinjerne for gravide kvinders arbejde med får og kvæg er netop ændret på baggrund denne ph.d.-afhandling. Gravide kvinder rådes stadig til at begrænse arbejdet med fødselshjælp, håndtering af abortmateriale og efterbyrder fra køer, får og geder og at benytte maske med P3-filter, latexhandsker og sikkerhedsbriller under dette arbejde. Som noget nyt vurderes nu, at gravide kvinder i de fleste tilfælde vil kunne fortsætte deres arbejde med kvæg, får og geder, og de tilbydes løbende blodprøvekontroller for antistoffer mod bakterien *C. burnetii* så længe de eksponeres i graviditeten.

Publikationer og produkter

Prevalence of *Coxiella burnetii* in women exposed to livestock animals, Denmark, 1996 to 2002
Eurosurveillance, Volume 18, Issue 28, 11 July 2013

No excess risk of adverse pregnancy outcomes among women with serological markers of previous infection with *Coxiella burnetii*: evidence from the Danish National Birth Cohort (*BMC Infectious Diseases* 2013, 13:87 (17 February 2013))

[Presence of Antibodies Against *Coxiella burnetii* and Risk of Spontaneous Abortion: A Nested Case-Control Study](#) (Research Article | published 21 Feb 2012 | PLoS ONE10.1371/journal.pone.0031909)

Q-feber som årsag til spontan abort. Ugeskrift for Læger 2011;173(34):2053

Risk of adverse pregnancy outcome in women exposed to livestock: a study within the Danish National Birth Cohort (accepteret hos Epidemiology & Infection)

Q fever during pregnancy and maternofetal consequences: a case series from Denmark (under review)

Prevalence of antibodies against salmonella, campylobacter among pregnant women exposed to livestock (under forberedelse)

Antibodies against salmonella, campylobacter and yersinia and pregnancy outcome (under forberedelse)

Q fever in pregnancy and fetal health: epidemiological studies (publikation af selve ph.d.-afhandling)

Nye retningslinjer for Q-feber og gravide: Langt de fleste gravide, der udsættes for bakterien *Coxiella burnetii*, der kan forårsage Q-feber, får raske børn, konkluderer ny dansk ph.d.-afhandling. Kvægnyt (publiceres august 2013)

Resultater fra nyt, dansk ph.d.-studie om Q-feber i graviditeten og fosterhelbred. Landbrugsinfo (publiceres hjemmeside, august 2013)

Instruks til obstetriske afdelinger om håndtering af Q-feber i graviditeten (Bliver af Sundhedsstyrelsen gjort til nationalt gældende instruks)

Arbejdsmedicinsk Instruks, Q-feber :

http://armoni.dk/sites/default/files/Armoni_Fildeling/files/Public/Q_feber1.pdf

Q-feber blandt gravide i Danmark. Dansk Veterinærtidsskrift (under forberedelse)

Internationale konferencer:

1. Q fever serology and pregnancy outcome in women exposed to livestock animals. International Society for Environmental Epidemiology, Barcelona, 2011

2. Pregnancy outcome among women with antibodies to *Coxiella burnetii* – a population study within the Danish National birth Cohort. 25th meeting of the American Society for rickettsiology, Utah 2012

3. No excess risk of adverse pregnancy outcome among women with serological markers of previous infection with *Coxiella burnetii*: Evidence from the Danish National birth Cohort, Berlin 2013

4. Prevalence of *Coxiella burnetii* among women exposed to livestock: evidence from The Danish National Birth Cohort. Med-vet-net Association International Conference, Copenhagen, 2013.

5. Prevalence of *Coxiella burnetii* and risk of adverse pregnancy outcome among women exposed to livestock. 30th annual meeting, NSCMID, Aarhus, 2013

Arbejdsmiljøforskningsfonden har støttet projektet med 1.960.000 kr