

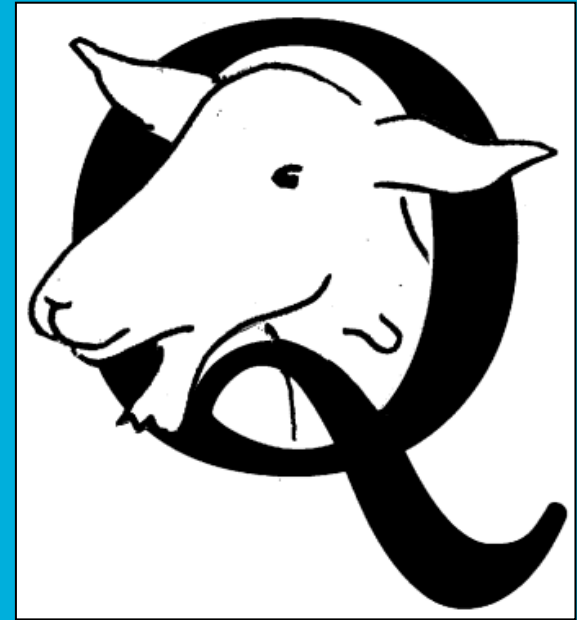
De Qure-studie

Resultaten

Stephan Keijmel

Arts-onderzoeker, internist in opleiding

13 maart 2017



Om te beginnen een dankwoord

**ALS ELKE VRIJWILLIGER
EEN STER KREEG**

**WERD HET NOOIT MEER
DONKER**

Loesje

Overzicht presentatie Qure-studie

1. Achtergrond – inzicht in de studie
2. Doel van het onderzoek
3. De studieopzet en het beloop
4. Resultaten
5. Hoe gaat publiceren in zijn werk?
 - Waarom duurt het zo lang?
 - Waarom wist de media de uitslag eerder?
6. Hoe nu verder?





Achtergrond

Introductie van QVS

In 1960: eerste melding van moeheid na Q-koorts

In 1992 voor het eerst uitgebreider beschreven

- QVS geïntroduceerd als aparte term
- Beschreven in veel landen

De Q-koortsuitbraak in Nederland:

- >4000 acute Q-koortspatiënten
- Vaak geen symptomen: “Topje van de ijsberg”
- Grootste uitbraak ooit ter wereld!
- Q-koorts is nog steeds aanwezig
- Internationaal: ruim 20% ontwikkelt QVS
 - In Nederland bleek: na 12-26 maanden follow-up >20% ernstig vermoeid



Definitie QVS

LCI-richtlijn:

- Ernstige moeheid en beperkingen, ≥ 6 maanden;
- Geen andere ziekte (somatische of psychiatrisch) die moeheid verklaart;
- Geen chronische Q-koorts;
- “Knikmoment”;
- Relatie met acute Q-koortsinfectie

QVS is de grootste kostenpost van de Q-koortsuitbraak

- >30% na 1 jaar niet volledig op oude niveau
- Slechte gezondheidsstatus t.o.v. gezonde controles
 - Vooral lagere kwaliteit van leven



Honderden miljoenen euro's schade door Q-koorts

ECONOMISCHE SCHADE DOOR Q-KOORTS

DEN BOSCH - De Q-koortsuitbraak heeft in de periode van 2007 tot en met 2010 in totaal tussen de 161 en 336 miljoen euro gekost. Dat blijkt uit een onderzoek naar de economische gevolgen van de uitbraak van Q-koorts. Dat onderzoek is in opdracht van de provincie door de Stichting Economisch Onderzoek uitgevoerd.

Een van de grootste kostenposten is volgens de onderzoekers het ziekteverzuim. Mensen met Q-koorts die te ziek waren om te werken veroorzaakten een economische schade van tussen de 12,5 en 96,5 miljoen euro. De kosten als gevolg van het ruimen van dieren worden geschat op ruim 27 miljoen. Verder is er veel economische schade door het kwaliteitsverlies van leven van Q-koorts patiënten. Dat wordt geschat op minimaal 66,7 miljoen euro en maximaal 145,1 miljoen euro.



Door

Het r
beha
onde

Verdi
boere
versp
overt

37 m

Op d
melkproductie en omdat ze door de ruiming hun veestapel voor hen wordt geschat op ongeveer 37 miljoen euro.

88 besmette bedrijven

De Q-koortsuitbraak in Nederland leidde tot ongeveer 88 be
50.000 dieren geruimd. Qua omvang is de Q-koortsuitbraak
varkenspest- of de MKZ-uitbraak in Nederland. Bijzonder aa
mensen ziek zijn geworden en dat heeft volgens de onderzoekers alsnog tot een behoorlijke
economische schade geleid.



29/09/2011 Tijd: 17:12

Auteur: Serge Mouthaan

DEN BOSCH - Uit onderzoek van de Stichting Economisch Onderzoek (SEO), in opdracht van de provincie Noord-Brabant, blijkt de schade veroorzaakt door de Q-koortsuitbraak tussen de 161 miljoen en 336 miljoen euro te liggen.

De economische schade is het gevolg van de uitbraak tussen 2007 en 2010. Deze kosten komen grotendeels voor rekening van de maatschappij.

Een van de grootste kostenposten was het ziekteverzuim. Het gaat om een bedrag van minimaal 12 miljoen tot bijna 100 miljoen euro. Ook het kwaliteitsverlies van het leven, bij Q-koorts patiënten is een oorzaak van de hoge schade van ongeveer 70-miljoen euro.

Andere kosten zijn gemaakt door het ruimen van de 50-
tized geiten, die worden geschat op bijna 30 miljoen
euro.

omdat de behandelkosten van de Q-koorts patiënten
orden doorberekend in de zorgpremie, wordt het

... gaat om een bedrag van
... miljoen tot bijna 100 miljoen euro. Ook het
kwaliteitsverlies van het leven, bij Q-koorts patiënten is
een oorzaak van de hoge schade van ongeveer 70-
miljoen euro.

... zijn gemaakt door het ruimen van de

Situatie bij Radboud Q-koorts Expertisecentrum

In 2010/2011:

- Steeds meer verwijzingen van patiënten met moeheid na Q-koorts
- Geen behandeling voorhanden
- Oorzaak onduidelijk
- Weinig herkenning bij artsen (!)
- Weinig erkenning voor patiënten
- Wens bij patiënten en patiëntenvereniging Q-uestion om onderzoek te verrichten naar behandeling van QVS



Introductie van de Qure-studie



Vanuit ZonMw:

- Financiering programma Q-koorts eind 2010, begin 2011
- Verschillende thema's
 - Voorkomen en terugdringen
 - Verbeteren van diagnostiek
 - Verbeteren van behandeling

Daarom onderzoeksvoorstel ingediend bij ZonMw: “de Qure-studie”, gericht op het kijken naar de behandel mogelijkheden van QVS (subsidie toegekend eind 2010)

Beperkte kennis over behandelen QVS

- Internationaal geen effectieve behandeling bekend
- Oorzaak onbekend, behandeling gericht op oorzaak niet mogelijk
- Toekomstperspectief zonder behandeling onbekend
- Weinig mensen herstellen spontaan van QVS

Vermoeidheid op de voorgrond, soms scala aan andere klachten

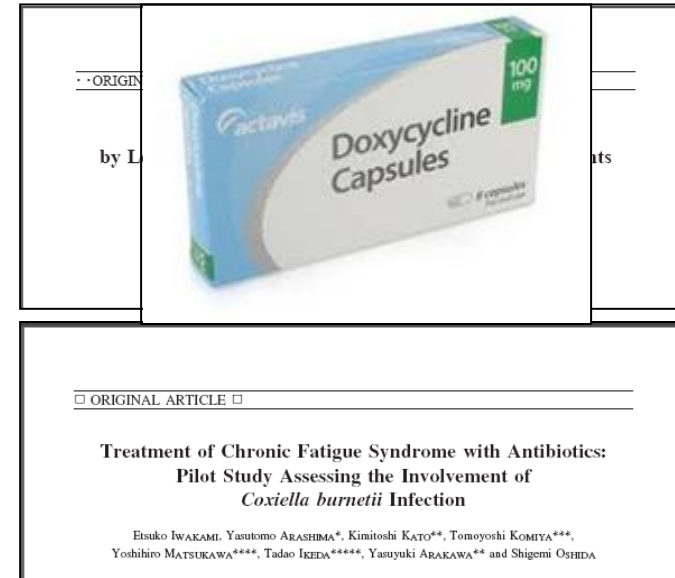
Behandeling (tot aan start Qure-studie):

- Geen (overgrote deel)
- Cognitieve gedragstherapie NKCV
- Psychologische begeleiding via Ziekenhuis Bernhoven-Oss

De literatuur over behandeling (I)

Antibiotica:

- Effectief bij acute en chronische Q-koorts
- Is antibiotische behandeling bij QVS zinvol?
- Eerdere studies naar gedaan
- Afname van klachten, verbetering prestatie
 - MAAR: kwalitatief matige onderzoeken
 - EN: tegenstrijdige resultaten



Voldoende aanleiding om het effect te evalueren in de Qure-studie

Om effect van antibiotica te evalueren: placebo behandeling

De literatuur over behandeling (II)

Cognitieve gedragstherapie (CGT):

- Psychotherapeutische methode gericht op gedrag
- Doel is herstel!
- Bij andere typen chronische vermoeidheid bewezen effectief
 - O.a. bij chronische vermoeidheidssyndroom (CVS), vermoeidheid na kanker, bij Parkinson
- Bij QVS gaat het ook over chronische vermoeidheid
- MAAR: Effect bij QVS nog niet onderzocht



Voldoende aanleiding om het effect te evalueren in de Qure-studie

Om effect van CGT te evalueren: placebo behandeling

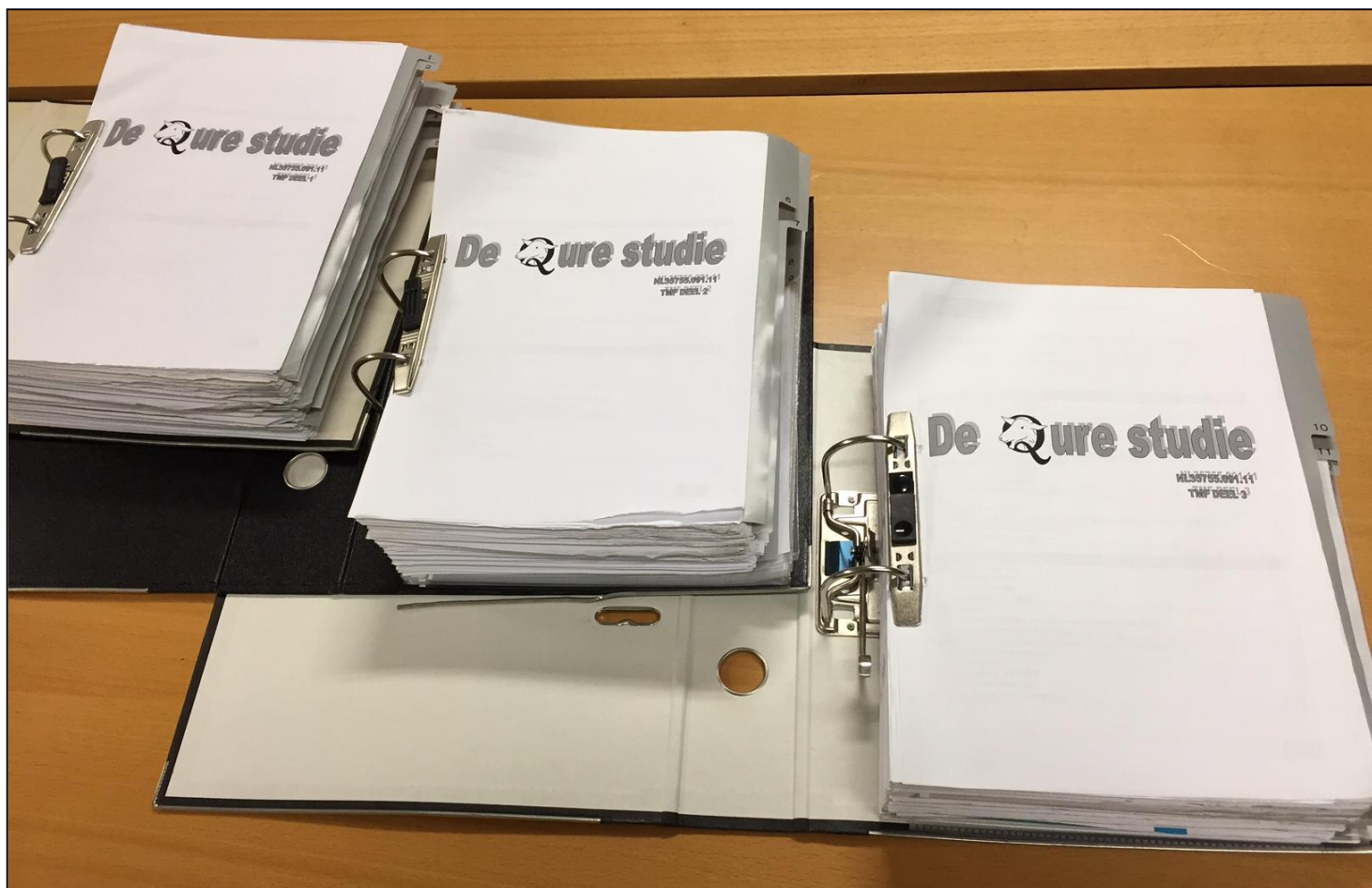
Voorafgaand aan Qure-studie

Na toekenning subsidie:

- Januari 2011: start opzet Qure-studie
- Februari 2011: ingediend Commissie Mensgebonden Onderzoek (CMO)
- Maart 2011: beantwoording aanvullende vragen CMO
- April 2011:
 - Goedkeuring CMO
 - Informeren 2500 huisartsen in Q-koorts getroffen gebieden
 - Aanvullende subsidie aangevraagd en gekregen via ministerie VWS om algemene beschikbaarheid therapeuten te waarborgen bij NKC
- Mei 2011: start Qure-studie

In tussenliggende periode: afronden lokale protocollen, studieformulieren ontwikkelen, medicijnen produceren, studie registreren, etc.

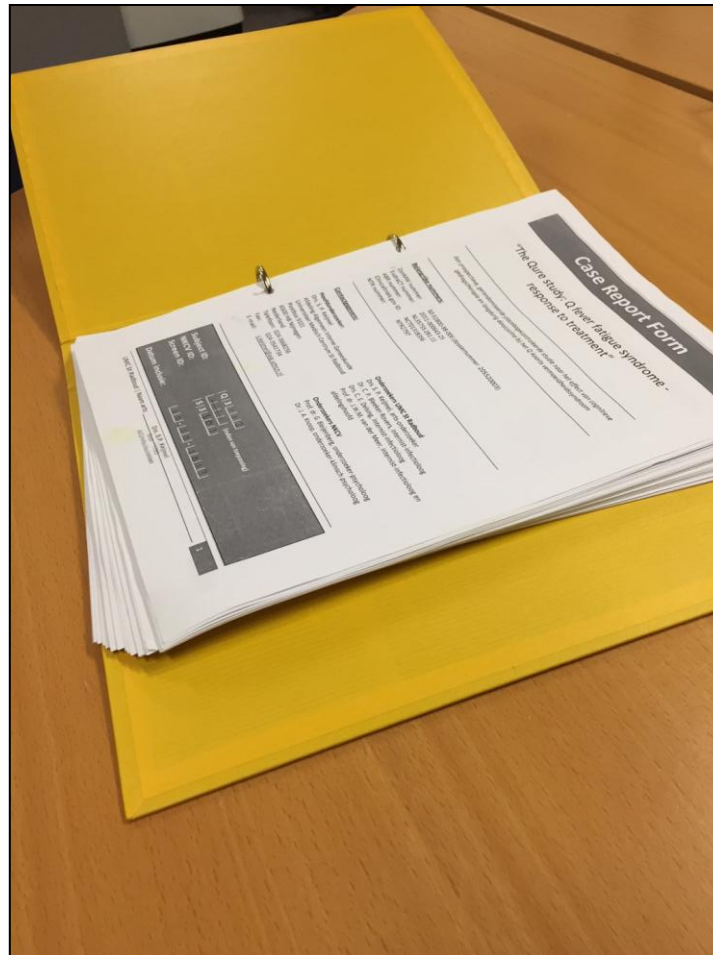
Ter illustratie het papierwerk (I)



Ter illustratie het papierwerk (II)



Ter illustratie het papierwerk (III)



Doel van het onderzoek



Doel van het onderzoek (I)

“Het effect beoordelen van verschillende behandelingen met als doel te kijken wat de beste behandeling is voor patiënten met QVS”

Welke behandelingen?

1. CGT
2. Langdurig antibiotica
3. Langdurig placebo

Uiteindelijk 2 hoofdvragen:

1. Is langdurige behandeling met doxycycline effectiever in het verminderen van de ernst van de vermoeidheid in vergelijking met placebo?
2. Is CGT effectiever in het verminderen van de ernst van de vermoeidheid in vergelijking met placebo?

Doel van het onderzoek (II)

Formeel dus geen vergelijking tussen doxycycline en CGT!

Waarom deze twee hoofdvragen?

- Bij onderzoek is er altijd een kans op toeval
- Hoe meer vergelijkingen er worden onderzocht, des te groter de kans is dat per toeval een behandeling effectief lijkt
- Daarvoor moet worden gecorrigeerd in de uiteindelijke analyse
- Uiteindelijk zijn daar meer patiënten voor nodig
 - Beperkte groep QVS-patiënten
 - Veel onderzoek dat tegelijk werd gedaan
 - Kans op volledige studie daardoor te klein
 - Dus beperkt aantal patiënten → 2 hoofdvragen

Onderzoeksgroep

Inclusiecriteria:

- Alle gediagnosticeerde QVS-patiënten >18 jaar
- Getekend informed consent

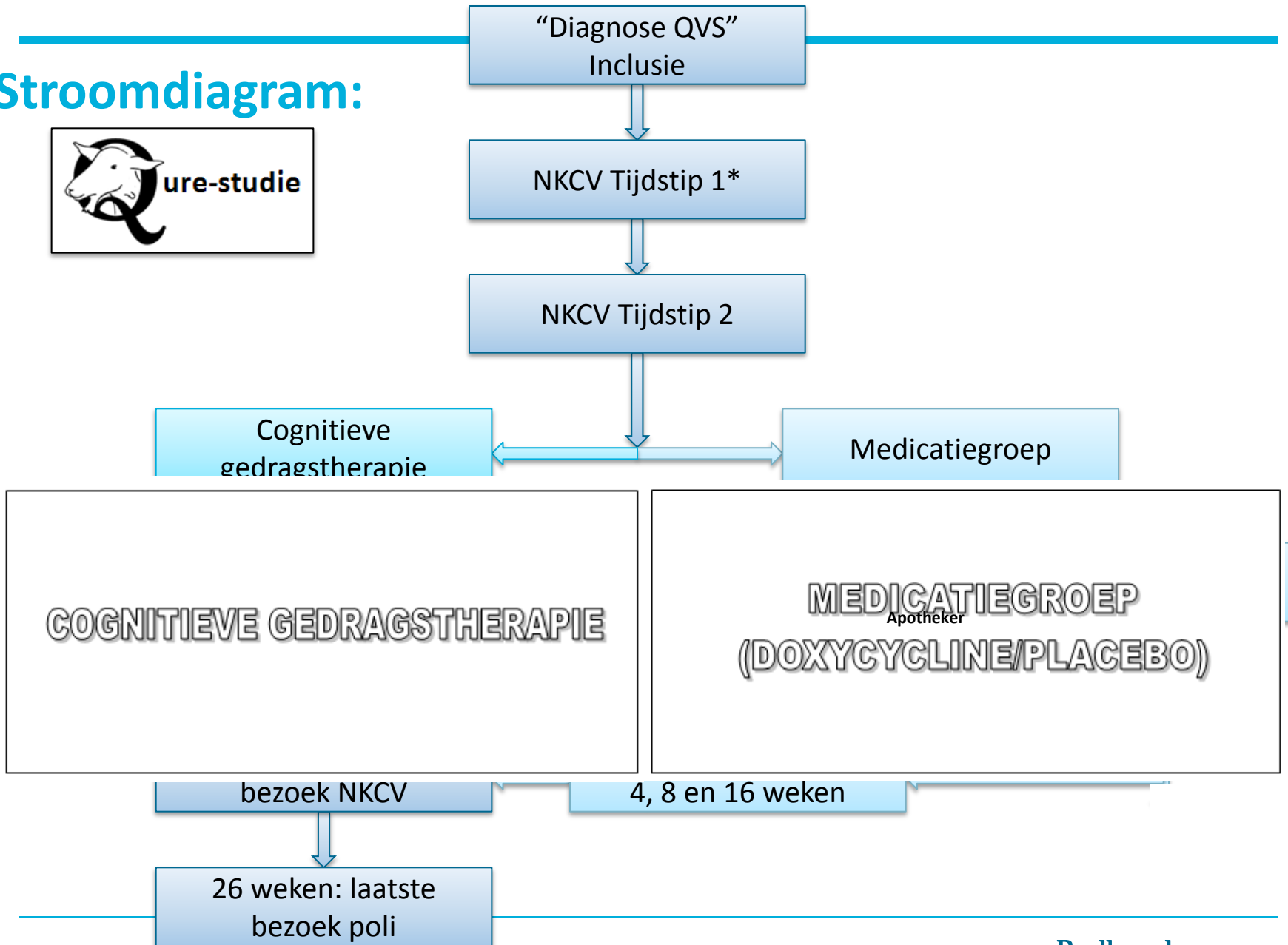
Exclusiecriteria:

- Zwangerschap en/of borstvoeding
- Chronische Q-koorts
- Allergie/intolerantie tegen doxycycline
- Actieve beroepsprocedure
- Mensen die deelnemen aan andere trials met medicatie
- > 4 weken antibiotica gebruik tegen Q-koorts
- Gebruik van bepaalde medicijnen
- Ernstig afwijkende leverwaarden

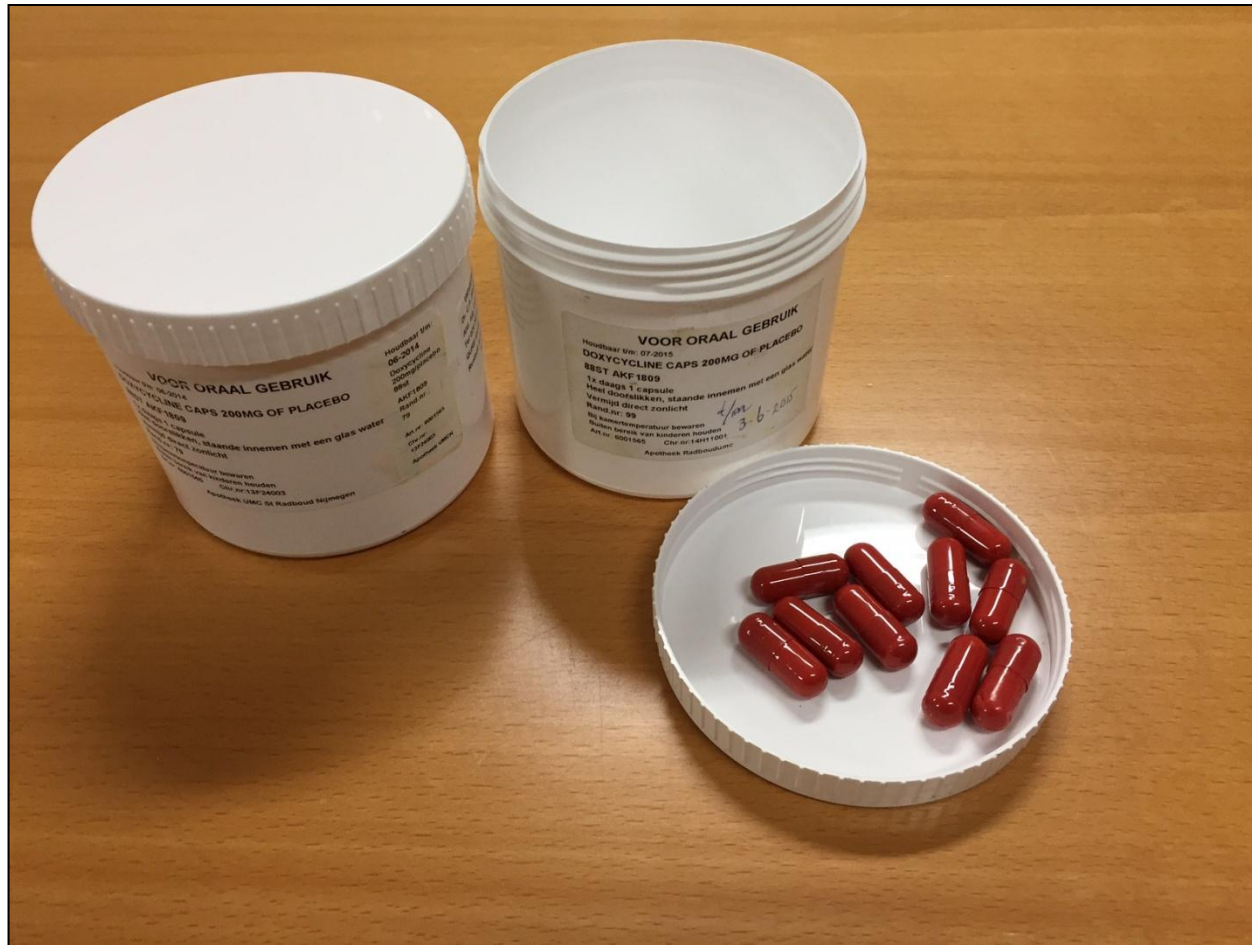


De studieopzet en het beloop

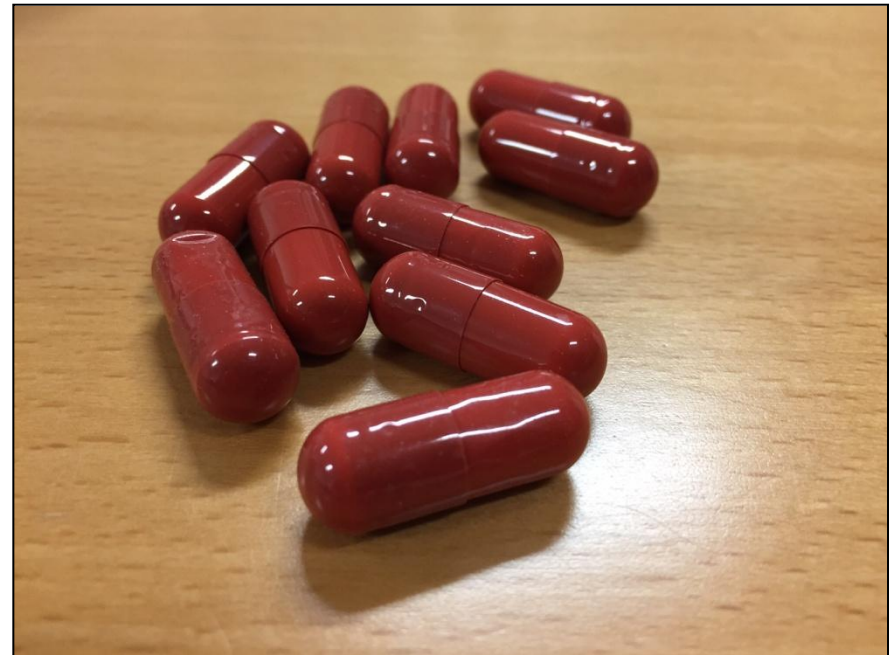
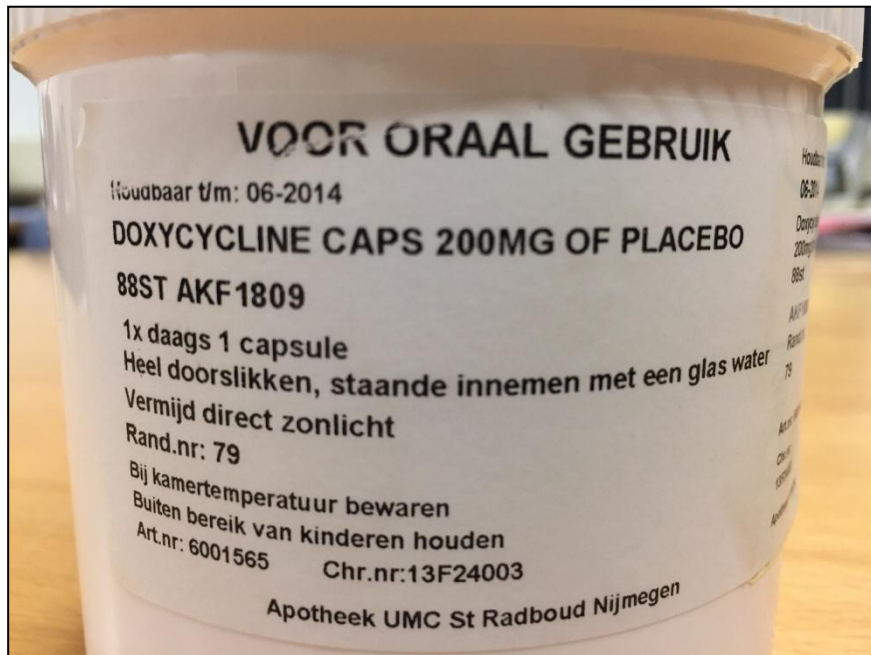
Stroomdiagram:



Illustratie medicatiegroep (I)



Illustratie medicatiegroep (II)



Beloop gedurende onderzoek

Officiële planning: minimaal 150 patiënten includeren in 3 jaar

Totale studieduur voor patiënten: ongeveer 26 weken

Start in mei 2011, dus mei 2014 afronding van inclusie

Stand van zaken destijds:

2014	Aantal patiënten gezien op polikliniek	Aantal x QVS vastgesteld	Aantal patiënten geïncludeerd
Januari	340	177	121
Februari	347	181	123
Maart	358	181	127
April	363	188	130

Q-support

Eind 2013 contact met Q-support voor aanvullende financiering

- Eenmalige kans om dit onderzoek goed af te ronden
- In het belang van patiënten

Begin 2014 officiële aanvraag ingediend

In juni 2014 goedkeuring voor aanvullende financiering

- Daarmee mogelijk om Qure-studie af te ronden





Resultaten

Clinical Infectious Diseases

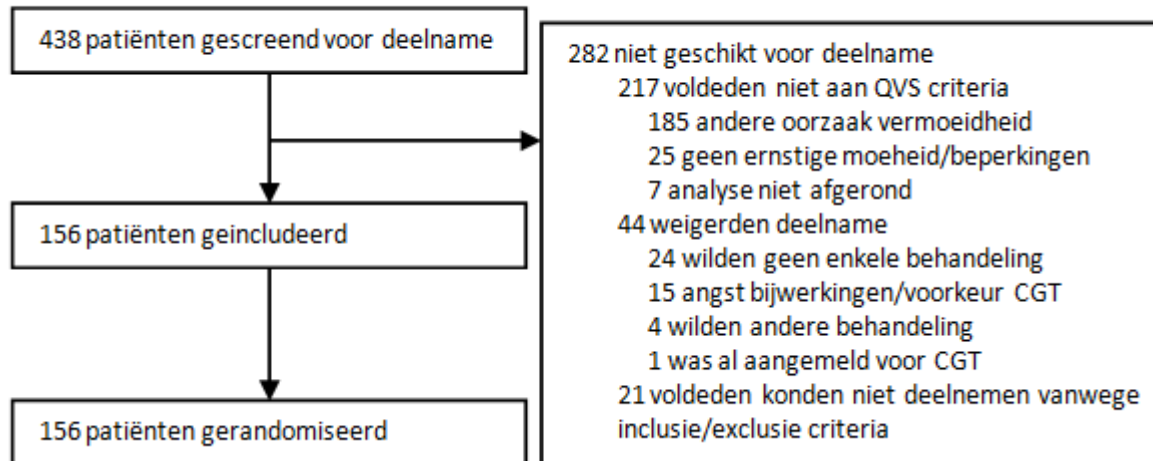
MAJOR ARTICLE



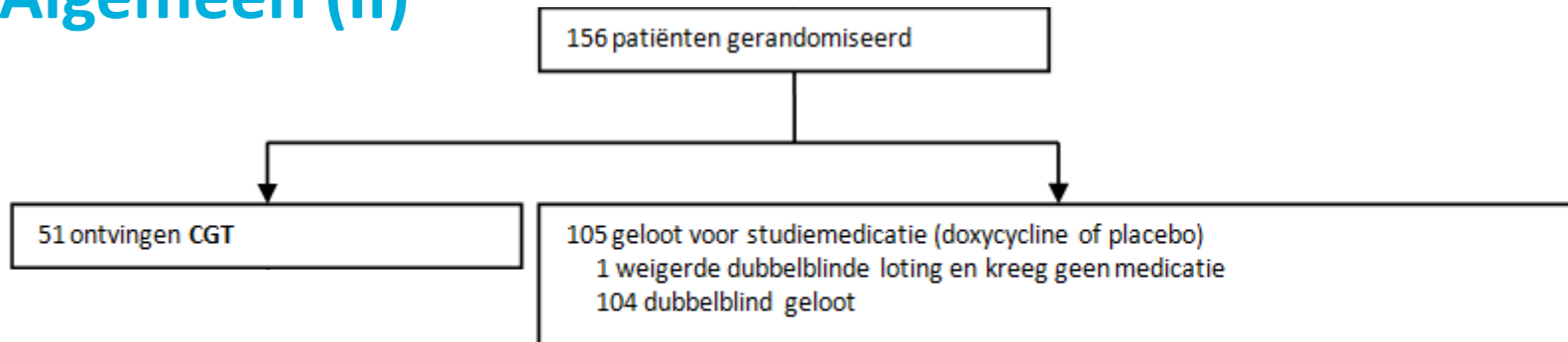
Effectiveness of Long-term Doxycycline Treatment and Cognitive-Behavioral Therapy on Fatigue Severity in Patients with Q Fever Fatigue Syndrome (Qure Study): A Randomized Controlled Trial

Stephan P. Keijmel,^{1,2} Corine E. Delsing,³ Gijs Bleijenberg,⁴ Jos W. M. van der Meer,^{1,2} Rogier T. Donders,⁵ Monique Leclercq,⁶ Linda M. Kampschreur,⁷ Michel van den Berg,⁸ Tom Sprong,^{2,9} MARRIGJE H. Nabuurs-Franssen,¹⁰ Hans Knoop,^{4,11} and Chantal P. Bleeker-Rovers^{1,2}

Algemeen (I)



Algemeen (II)



Overzicht bij start onderzoek

	Doxycycline (n=52)	Placebo (n=52)	CGT (n=51)
Vrouwelijk geslacht	29 (56%)	20 (38%)	25 (49%)
Leeftijd (jaren)	43.6 ± 10.2	44.6 ± 12.3	43.3 ± 13.7
Klachtenduur (mnd)	36.00	37.50	40.00
CIS score (ernst moeheid)	51.4 ± 4.7	50.2 ± 4.8	49.7 ± 4.7
SIP totale score (beperkingen)	1304.9 ± 537.7	1295.1 ± 593.7	1369.4 ± 646.7
SCL90 totale score (mate van distress)	152.2 ± 31.4	159.1 ± 41.0	156.4 ± 35.0

Concluderend: geen verschillen bij begin van de studie tussen groepen

Ernst van vermoeidheid (I)

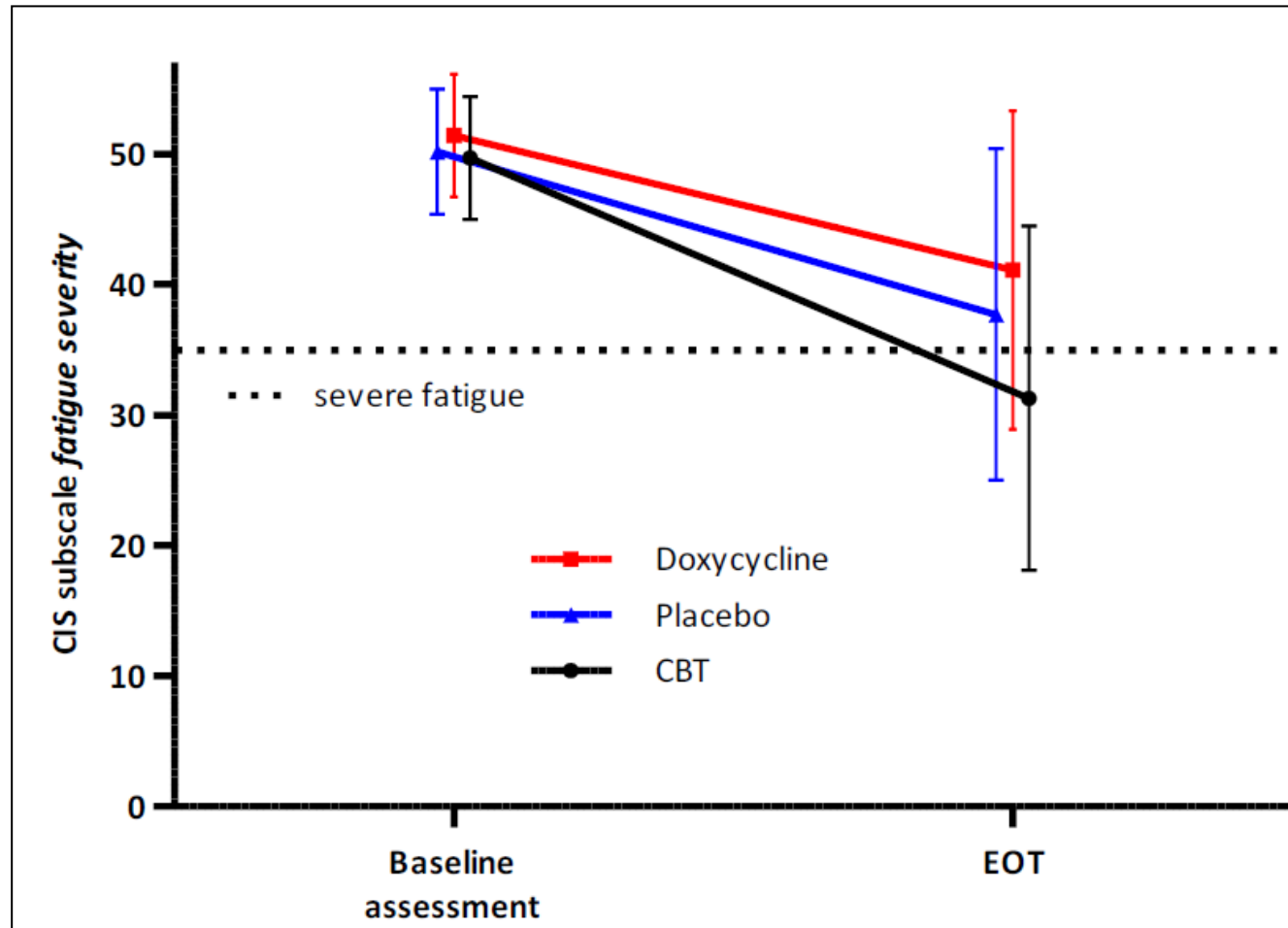
Doxycycline versus placebo:

	Doxy (voor beh)	Doxy (na beh)	Placebo (voor beh)	Placebo (na beh)	P-waarde
Ernst moeheid (CIS score)	51.4	40.8 (37.3-44.3)	50.2	37.8 (34.3-41.2)	0.45

CGT versus placebo:

	CGT (voor beh)	CGT (na beh)	Placebo (voor beh)	Placebo (na beh)	P-waarde
Ernst moeheid (CIS score)	49.7	31.6 (28.0-35.1)	50.2	37.8 (34.3-41.2)	0.03

Ernst van vermoeidheid (II)



Ernst van vermoeidheid (III)

Concluderend:

- Het effect van doxycycline is vergelijkbaar met het effect van placebo in het verminderen van de ernst van vermoeidheid
- CGT heeft een significant beter effect in het verminderen van de ernst van vermoeidheid dan placebo

Verdere analyse: “klinisch betekenisvolle verbetering” (= score van <35 op de CIS vragenlijst EN afname van minimaal 9 punten)

- 68 van de 154 deelnemende patiënten (44%)
 - 31% in doxycycline groep
 - 46% in placebo groep
 - 56% in de CGT groep ($p = 0.03$)

Functionele beperkingen (I)

Doxycycline versus placebo:

	Doxy (voor beh)	Doxy (na beh)	Placebo (voor beh)	Placebo (na beh)	P-waarde
Beperkingen (SIP score)	1304.9	1101.5 (933.5- 1269.6)	1295.1	963.8 (795.8- 1131.9)	0.51

CGT versus placebo:

	CGT (voor beh)	CGT (na beh)	Placebo (voor beh)	Placebo (na beh)	P-waarde
Beperkingen (SIP score)	1369.4	786.8 (615.3- 958.3)	1295.1	963.8 (795.8- 1131.9)	0.30

Functionele beperkingen (II)

Concluderend:

- Afname van de beperkingen in zijn algemeenheid
- Geen klinisch relevante afname
- Geen verschil na behandeling met doxycycline in vergelijking met placebo
- Ook geen verschil na behandeling met CGT in vergelijking met placebo

Psychologische distress (I)

Doxycycline versus placebo:

	Doxy (voor beh)	Doxy (na beh)	Placebo (voor beh)	Placebo (na beh)	P-waarde
Distress (SCL90 score)	152.2	149.2 (141.6-156.7)	159.1	142.6 (135.1-150.1)	0.45

CGT versus placebo:

	CGT (voor beh)	CGT (na beh)	Placebo (voor beh)	Placebo (na beh)	P-waarde
Distress (SCL90 score)	156.4	127.1 (119.4-134.7)	159.1	142.6 (135.1-150.1)	0.01

Psychologische distress (II)

Concluderend:

- Geen verschil na behandeling met doxycycline in vergelijking met placebo
- Bijna geen afname van de mate van psychologische distress in medicatiegroepen
- Significante afname van de mate van psychologische distress na behandeling met CGT in vergelijking met placebo

Bijwerkingen

	Alle groepen (n=154)	Doxycycline (n=52)	Placebo (n=52)	CGT (n=51)
Totaal aantal patienten met bijw.	138 (90%)	51 (98%)	45 (87%)	42 (84%)
Gem. aantal bijw. per patient	3.0	4.0	3.0	2.0
Totaal aantal bijwerkingen	445	192	141	112

Conclusies:

- Doxycycline groep meeste bijwerkingen en meeste per patiënt
- In CGT groep minste aantal bijwerkingen en minste per patiënt, veilige behandeling

Q-koortsdiagnostiek

Geen verschil tussen de groepen:

- Meeste patiënten hadden stabiele of dalende antistof waarden tegen Q-koorts in vergelijking met de waarde aan het begin van de studie
- Aantal patiënten met dalende waarden gelijk over alle groepen
- Q-koorts PCR (test om DNA van de Q-koortsbacterie aan te tonen) bleef negatief bij alle deelnemende patiënten

Conclusie: doxycycline heeft geen effect op de hoogte van de bloedwaarden bij QVS-patiënten en dit suggereert dat er geen actieve infectie aanwezig is die zorgt voor vermoeidheidsklachten

Overall

1. CGT is effectief in het verminderen van de ernst van vermoeidheid en de mate van psychologische distress bij QVS-patiënten
2. Het effect van doxycycline is vergelijkbaar met placebo en kan daarom worden beschouwd als een placebo-effect (placebo scoort overal eigenlijk iets beter)
3. Langdurige behandeling met doxycycline leidt niet tot een significante vermindering van de ernst van vermoeidheid bij QVS-patiënten en moet gezien de grotere kans op (ernstigere) bijwerkingen niet worden geadviseerd

Hoe gaat publiceren in zijn werk?



Het proces tot indienen



Overzicht:

- Laatste studiebezoek patiënt 10 september 2015
- Officiële einddatum 10 september 2015
- Database afronden t/m oktober 2015
- Analyse onafhankelijk biostatisticus t/m begin december 2015
- Artikel schrijven + herzien in overleg met medeauteurs t/m januari 2016
- 5 februari 2016 1^e indiening artikel Qure-studie

Doel van het artikel: publiceren in een hoogstaand medisch tijdschrift voor:

- Beoordeling van het onderzoek door experts
- Breed draagvlak in medische wereld
- Meer erkenning
- Behandeling QVS-patiënten wordt dan beter

Het proces na indienen (I)



Maar tijdrovend proces! Na insturen naar een hoogstaand medisch tijdschrift:

- 1^e beoordeling Editor-in-Chief of het geschikt is voor tijdschrift
- 2^e beoordeling door leden van editorial staff

- Indien relevant → “Peer review”
 - Beoordeling door (minimaal 3) experts in het veld
 - Krijgen enkele weken de tijd voor beoordeling
 - Geven een advies over de studie en stellen vragen

Het proces na indienen (II)



- Indien na peer review het artikel kans heeft op publicatie:
 - Vragen van reviewers beantwoorden (aantal weken tijd voor)
 - Vragen vanuit editor beantwoorden
 - Aanpassen artikel aan de hand van suggesties reviewers en editor
 - Opnieuw indienen
 - Opnieuw beoordeling editor en reviewers
 - Eventueel 2^e ronde
 - Daarna volgt uiteindelijke besluit: afwijzing of acceptatie

Daarnaast geldt het “embargo”

- Resultaten mogen vóór publicatie in zo’n hoogstaand tijdschrift op geen enkele manier bekend zijn gemaakt, anders wordt het niet gepubliceerd
- Dus strikte geheimhouding tot aan publicatie (niet hetzelfde als acceptatie!)

Het proces tot acceptatie bij Qure



1^e indiening op 5 februari 2016

Meerdere afwijzingen in periode van januari t/m augustus

Vandaar per brief update naar deelnemende patiënten op 13 april 2016

Indiening bij *Clinical Infectious Diseases* op 26 augustus 2016

- 17 oktober 2016 bericht: er is een kans op publicatie
 - <60 dagen: beantwoorden 40 vragen en herschrijven artikel
 - Opnieuw ingediend op 5 december 2016
- 15 december 2016: geaccepteerd voor publicatie

Verzonden: do 15-12-2016 15:06

Aan: Keijmel, Stephan

Dear Dr. Keijmel:

We are pleased to inform you that your manuscript MS 83989R1, entitled "Effectiveness of long-term doxycycline treatment and cognitive behavioral therapy on fatigue severity in patients with Q fever fatigue syndrome (Qure study); a randomized controlled trial," will be published in *Clinical Infectious Diseases*.

Het proces na acceptatie bij Qure



- Artikel doorgestuurd van *CID* naar verwerkingsbedrijf (Oxford Journals)
 - Artikel gecontroleerd op spelling en opzet
 - Artikel omgezet naar stijl van tijdschrift
 - Duurt enkele weken
 - Sturen proefversie op van het artikel ter controle (4 februari 2017)
- Proefversies gecontroleerd, wijzigingen doorgegeven (7 februari 2017)
- Eind februari 2017 bericht: publicatie volgt op maandag 27 februari 2017 aan het begin van de avond

Waarom wist de media het eerder?



- Tot aan publicatie gold het strikte “embargo”
- Doel na publicatie: patiëntenbelang voorop!
 - Persoonlijke brief met uitslagen naar deelnemende patiënten (met het artikel en uitnodiging voor presentatie) al verstuurd in het weekend
 - Hopende patiënten te informeren op de dag van publicatie...
 - Maar maandag geen postbezorging, datum van publicatie niet te wijzigen
 - Eerder toesturen kon niet vanwege “embargo” en dat het uiteindelijk artikel pas werd toegestuurd vlak voor het weekend
 - Kortom: ondanks het willen voorop stellen van patiëntenbelang, komt dit nu op deelnemende patiënten anders over

Wat gebeurde er verder na publicatie?



Na publicatie:

- Q-support en Q-uestion geïnformeerd
- Persbericht verstuurd
- Voorafgaand onder embargo samenvatting onderzoek gestuurd naar Brabants Dagblad (bewuste keuze gezien regio met meeste Q-koortspatiënten)
 - Na publicatie van artikel op site van *Clinical Infectious Diseases* verviel embargo
 - Dezelfde avond heeft *Brabants Dagblad* nog stukje geplaatst online met kort interview
- Site Radboudumc aangepast
- Site Radboud Q-koorts Expertisecentrum aangepast

Hoe nu verder?



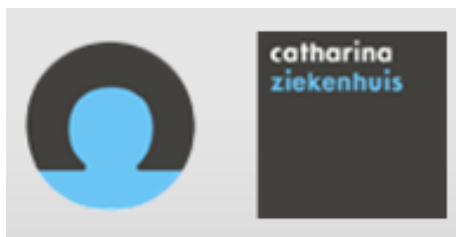
Het vervolg



- Verwerking resultaten in landelijke richtlijn QVS
- Presentatie resultaten internationaal
 - ECCMID 25 april 2017 Wenen, Oostenrijk
 - Resultaten weergeven op Clinicaltrials.gov (internationale site waar studies zijn geregistreerd, verplicht om bij te werken)
- In overleg met Q-support en Q-uestion opties bespreken wat verdere mogelijkheden zijn tot verspreiding resultaten en tevens bekijken hoe de beschikbaarheid van CGT kan worden vergroot

Mochten patiënten die hebben deelgenomen persoonlijke vragen hebben of om welke reden dan ook de uitslag en/of artikel niet hebben gehad: graag persoonlijk contact opnemen

Samenwerking



bernhoven



Nederland



Sint Maartenskliniek







Radboudumc