

Kein blindes Ausschöpfen aller diagnostischen Möglichkeiten

Die Nadel im Heuhaufen

Dr. med. univ. (A) Stefanie Pieper^a, Dr. med. Frederike Waldeck^b, Dr. med. Thorsten Meuthen^c,
Dr. phil. II Bernhard Mani^d, Dr. med. Domenica Flury^b

^a Geriatriische Klinik, Spitalregion Rheintal-Werdenberg-Sarganserland, Altstätten; ^b Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen;

^c Klinik für Innere Medizin, Spitalregion Rheintal-Werdenberg-Sarganserland, Altstätten; ^d Zentrum für Labormedizin, St. Gallen



Hintergrund

Abklärungen bei Fieber unklarer Genese bleiben im Klinikalltag eine Herausforderung und sind oft eine Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Eine sorgfältige, wiederholte Anamnese ist hierbei zielführender als ein blindes Ausschöpfen aller diagnostischen Möglichkeiten. Insbesondere die pauschale Verordnung von Serologien führt häufig zu unnötigen Folgeuntersuchungen und schafft mehr Verwirrung als Klarheit. Auch in unserem Fall war die Anamnese der Schlüssel zur Diagnose.

Fallbericht

Anamnese

Ein 43-jähriger Patient wurde von seinem Hausarzt mit dreiwöchigem Fieber, Schüttelfrost und Schweissausbrüchen zugewiesen. Der Patient berichtete über Müdigkeit, Gliederschmerzen und Gewichtsverlust (5 kg) bei blander Vorgeschichte. Er ist Raucher (50 py), Tierhalter (Schafe/Ziegen), sein letzter Auslandsaufenthalt in Kroatien lag sechs Monate zurück. Eine einwöchige, vom Hausarzt verschriebenen Therapie mit Amoxicillin-Clavulansäure brachte eine, wenn auch nur transiente, Besserung.

Status und Diagnostik

Der Patient war bei Eintritt afebril, tachykard, mit erhöhten systemischen Entzündungszeichen (Leukozyten 11,8 G/l, CRP 125 mg/l) und erhöhten Transaminasen und Cholestaseparametern (AST 79 U/l, ALT 132 U/l, GGT 177 U/l, ALP 139 U/l) bei normwertigen Bilirubin. Eine Computertomographie von Thorax und Abdomen war bis auf geringe Bronchialwandverdickungen unauffällig. Zusammenfassend bestanden ein Fieber mit unklarem Fokus, begleitender B-Symptomatik und systemischer Entzündungsreaktion sowie erhöhte Leberwerte. Differentialdiagnostisch gingen wir von einer Endokarditis aus, die jedoch bei wiederholt negativen Blutkulturen und unauffälliger transthorakaler Echokardiographie unwahrscheinlich schien. Wegen der erhöhten Leberwerte dachten wir auch an eine Hepatitis. Die diesbezüglichen Serologien (Hepa-

titis A, B, C und E) waren wie der HIV-Screeningtest negativ.

Da unser Patient oft (auch im Ausland) Rohmilchkäse konsumierte und Kontakt zu Schafen und Ziegen hatte, kamen als Differentialdiagnose eine Infektion mit *Coxiella (C.) burnetii* oder eine Brucellose in Frage. Serologisch zeigten sich sowohl erhöhte *C. burnetii*- als auch Brucellen-Antikörper. Die Serologie von *C. burnetii* mit höheren Phase-II- als Phase-I-Antikörpern und einem Phase-II-IgG von 1:1024 waren vereinbar mit einer akuten Infektion. Die *C. burnetii*-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus dem Blut war negativ. Die Brucellen-Immunglobulin G- (IgG-) und IgA-Antikörper normalisierten sich nach zwei Wochen wieder, während die IgM-Antikörper deutlich rückläufig waren. Auf Grund des raschen Rückgangs der Brucellen-Antikörper interpretierten wir diese als eine unspezifische polyklonale Reaktion in der ersten Probe, da während der akuten Phase einer Coxielleninfektion diverse Assays positiv ausfallen können [1, 2].

Die Schafe und Ziegen des Patienten wurden vom Veterinäramt negativ auf *C. burnetii* und *B. melitensis* getestet. Allerdings wurde im selben Zeitraum im Wohnort des Patienten ein Fall von *C. burnetii* bei einem Rind gemeldet, sodass wir dieses Rind als mögliche Infektionsquelle erachten. Für eine Infektion ist kein direkter Kontakt mit der Infektionsquelle notwendig, wie es der Q-Fieber-Ausbruch 1983 im Kanton Wallis eindrücklich demonstriert hat. Damals erkrankten mehr als 400 entlang der Alpabzugsroute wohnhafte Personen, nachdem im Herbst etwa 900 Schafe von der Alp ins Tal gezogen waren.

Unsere Diagnose lautete akutes Q-Fieber.

Therapie und Verlauf

Unter antibiotischer Therapie mit Doxycyclin über zwei Wochen und initial Gentamycin über sieben Tage (bei Verdacht auf Brucellose) sistierte das Fieber des Patienten rasch. C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten normalisierten sich. Echokardiographisch zeigte sich keine Valvulopathie.

Sechs Monate nach Symptombeginn lagen die Phase-I-IgG-Antikörper klar unter dem Grenzwert (>1:800) für ein chronisches Q-Fieber mit Endokarditis.



Stefanie Pieper

Diskussion

Das Q-Fieber (von «query» im Sinne von fraglich, zweifelhaft) wurde erstmals 1937 von Edward Holbrook Derrick bei Schlachthausarbeitern in Australien als Fieber unklarer Ursache beschrieben, was zu seinem Namen führte. Das Q-Fieber ist eine Zoonose mit niedriger Letalität (<2%), ausgelöst durch *C. burnetii*, und kommt weltweit vor. *C. burnetii* ist ein gram-negatives Stäbchenbakterium, das in Abhängigkeit von den Lipopolysacchariden in seiner äusseren Membran in zwei unterschiedlichen Phasen vorkommt. Phase I ist die virulente Form, die ausschliesslich in infizierten Organismen gebildet wird. Bei einer akuten Infektion mit *C. burnetii* sind die Phase-II-Antikörper höher als die Phase-I-Antikörper während bei einer chronischen Infektion die Phase-I-Antikörper steigen.

Die Meldepflicht in der Schweiz wurde im November 2012 wieder eingeführt, nachdem im Kanton Waadt 17 Personen an Q-Fieber erkrankten. Jährlich werden in der Schweiz 40–60 Fälle von Q-Fieber beim Menschen gemeldet. Eine weitere wichtige Differentialdiagnose stellte die Brucellose dar, da sich der Patient in Kroatien aufgehalten hat und dort noch seltene Foci der Brucellose zu finden sind. In der Schweiz gelten die Bestände von Schafen, Ziegen und Rinder seit 1998 bezüglich der Brucellose als seuchenfrei.

Als Reservoir für *C. burnetii* dienen vor allem Paarhufer (Rinder, Schafe, Ziegen). Infizierte Tiere erkranken oft subklinisch und scheiden die Erreger über Kot, Urin, Milch, Amnionflüssigkeit und mit der Plazenta aus. Bei Schafen und Ziegen führt eine Coxielleninfektion zu

Aborten. *C. burnetii* weist eine hohe Resistenz gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen auf. Daher können die Bakterien in Staub, Heu, Wolle und anderen Materialien jahrelang überdauern. Die Infektion des Menschen erfolgt grösstenteils über das Inhalieren von kontaminierten Aerosolen, die mit dem Wind kilometerweit verbreitet werden können. Eine Übertragung durch direkten Tierkontakt ist möglich, eine Infektion über den Konsum von Nahrungsmitteln (Rohmilch, Rohmilchkäse) oder von Mensch zu Mensch wird seltener beobachtet.

Die Inkubationszeit liegt bei zwei bis drei Wochen und ist abhängig von der zur Infektion geführten Erregeranzahl. Über 50% aller Infektionen verlaufen asymptomatisch oder mit milden grippeähnlichen Symptomen und heilen nach ein bis zwei Wochen spontan aus [3]. Ein akutes Q-Fieber beginnt meist mit hohem Fieber über mehrere Tage bis Wochen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen. Zusätzlich können eine interstielle Pneumonie, Hepatitis, makulopapulöse Hautausschläge, Myokarditis, Perikarditis, aseptische Meningitis oder eine Enzephalitis auftreten. Bei 1–5% aller Infektionen mit *C. burnetii* entwickelt sich ein chronisches Q-Fieber mit Persistieren der Erreger in Organen [3]. Die häufigste Organmanifestation ist eine Endokarditis, die auch noch Jahre nach der Primärinfektion auftreten kann. Personen mit vorbestehenden Valvulopathien, vaskulären Erkrankungen wie Aneurysmata, künstlichen Herzklappen und Gefäss- oder Gelenkprothesen, Immunsupprimierte oder Schwangere haben ein erhöhtes Risiko für ein chronisches Q-Fieber.

Tabelle 1: CDC-Kriterien für das akute und chronische Q-Fieber (adaptiert aus [2]: Gilbert DN. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019. 49th edition. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy Inc.; 2019. Mit freundlicher Genehmigung von Centers for Disease Control and Prevention).

	Akutes Q-Fieber	Chronisches Q-Fieber
Klinik	Fieber und ein weiteres Symptom: <ul style="list-style-type: none"> – Rigor – Starke retrobulbäre Kopfschmerzen – Akute Hepatitis/erhöhte Leberwerte – Pneumonie 	Mindestens ein klinisches Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> – Definitive Endokarditis gemäss modifizierter Duke Kriterien [5] – Bildgebend bestätigte Infektion von grossen Gefässen oder Prothesen – Chronische Osteomyelitis – Hepatitis – Pneumonie – Arthritis
Labor	Bestätigende Kriterien (mindestens ein Punkt) <ul style="list-style-type: none"> – Nachweis von <i>Coxiella burnetii</i> in PCR, kulturell oder immunhistochemisch in Serum, Gewebeprobe oder Punktat – 4-facher Anstieg von Phase-II-IgG im IFA (indirektes Immunfluoreszenz-Antikörper-Assay) in Folgeseren Supportive Kriterien (mindestens 1 Punkt) <ul style="list-style-type: none"> – Phase-II-IgG $\geq 1:128$ im IFA – erhöhte Phase-II-IgG oder -IgM im ELISA, dot-ELISA oder Latex-agglutination 	Bestätigende Kriterien (mindestens ein Punkt) <ul style="list-style-type: none"> – Nachweis von <i>Coxiella burnetii</i> in PCR, kulturell oder immunhistochemisch in Serum, Gewebeprobe oder Punktat – Phase-I-IgG $\geq 1:800$ im IFA Supportive Kriterien <ul style="list-style-type: none"> – Phase-I-IgG $\geq 1:128$ und $< 1:800$ im IFA
Falldefinition	Definitives akutes Q-Fieber <ul style="list-style-type: none"> – Bestätigte Laborkriterien mit erfüllten klinischen Kriterien oder epidemiologischer Link zu einem bestätigten Fall Wahrscheinliches akutes Q-Fieber <ul style="list-style-type: none"> – Supportive Laborkriterien mit erfüllten klinischen Kriterien 	Definitives chronisches Q-Fieber <ul style="list-style-type: none"> – Bestätigende Laborkriterien mit erfüllten klinischen Kriterien Wahrscheinliches chronisches Q-Fieber <ul style="list-style-type: none"> – Supportive Laborkriterien mit erfüllten klinischen Kriterien

Korrespondenz:
Dr. med. Domenica Flury
Klinik für Infektiologie/
Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
domenica.flury[at]kssg.ch

Diagnosekriterien

Beim oben genannten Fall handelt es sich um ein akutes Q-Fieber gemäss CDC-Kriterien («Centers for Disease Control and Prevention»), die sich aus Laborparameter und Klinik zusammensetzen (Tab. 1). Auf Grund der unspezifischen Symptome wird das akute Q-Fieber häufig erst retrospektiv gestellt (Therapieansprechen und/oder serologischer Verlauf).

Tabelle 2: Therapie-Empfehlungen für akutes und chronisches Q-Fieber [nach 2, 6, 7].

Akutes Q-Fieber	1. Wahl: Doxycyclin 100 mg 2×/d für 2 w Alternativ: Cotrimoxazol, Quinolone, Makrolide
Kinder ≥8 Jahre und Kinder <8 Jahren mit einem hohen Risiko ¹	Doxycyclin 2,2 mg/kg KG 2×/d über 14 d (maximal 100 mg pro Dosis)
Kinder <8 Jahren mit unkompliziertem Q-Fieber	Cotrimoxazol, 4–5 mg/kg KG (Trimethoprim-[TMP-]Komponente) 2×/d über 14 d (maximal 160 mg TMP pro Dosis)
Schwangere	Cotrimoxazol 800/160 mg 2×/d bis zur 32. SSW Postpartum bei Anstieg der Phase-I-Titer: Doxycyclin + Hydroxychloroquin über 12 Monate
Chronisches Q-Fieber	1. Wahl Doxycyclin 100 mg 2×/d + Hydroxychloroquin 200 mg 3×/d über 18 Monate und mindestens 24 Monate bei Patienten mit Herzklappenprothese Alternativ: Doxycyclin + Chinolon

¹ Hospitalisierte Kinder, Kinder mit schweren Erkrankungen, mit Herzklappenfehlern, immunsupprimierte Kinder oder nicht therapiertes Q-Fieber ≥2 Wochen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das Q-Fieber ist eine von *Coxiella burnetii* hervorgerufene Zoonose mit geringer Letalität.
- 50% aller Infektionen verlaufen asymptomatisch. Symptomatische Verläufe ähneln einem febrilen Infekt und können zusammen mit einer interstitiellen Pneumonie oder einer Hepatitis auftreten.
- Bei 1–5% der akut Erkrankten kommt es zu einem chronischen Q-Fieber.
- Die Therapie der ersten Wahl bei akutem Q-Fieber ist Doxycyclin über zwei Wochen, bei der chronischen Form ist eine Behandlung mit Doxycyclin und Hydroxychloroquin über mindestens 18 Monate notwendig und das Beiziehen von Fachspezialist(inn)en sinnvoll.

Für das chronische Q-Fieber gibt es verschiedene Klassifikationen, die diverse Vor- und Nachteile aufweisen. Am gebräuchlichsten sind die CDC-Kriterien, die im medizinischen Alltag gut anwendbar sind [2] und deswegen auch hier verwendet wurden (Tab. 1). Die französischen Kriterien nach Eldin sind sehr ausführlich und basieren auf Minor-/Major-Kriterien, sind jedoch in der Anwendung aufwendig [3]. Da sie strenge klinische Kriterien erfordern (etwa Kultur-negative Endokarditis nach Dukes-Kriterien) gehen sie mit einer niedrigeren Sensitivität einher. Die holländischen Kriterien sind in ihrer Anwendung komplexer, aber bezüglich den klinischen Kriterien sensitiver, da sie prädisponierende Faktoren als klinische Kriterien werten auf Kosten einer tieferen Spezifität [4].

Der Nachweis von *C. burnetii* mittels PCR ist in den ersten Wochen nach Symptombeginn möglich. Mit Anstieg der Antikörper und unter antibiotischer Therapie wird die PCR negativ, wie wahrscheinlich auch bei unserem Patienten. Bis 10% der Patienten können in den ersten drei Wochen negative Serologien aufweisen [3]. Der kulturelle Nachweis von *Coxiella* wird nicht von jedem Labor angeboten, da die Kultur sehr aufwendig ist und unter erhöhten Sicherheitsbedingungen («bio-safety level» 3) durchgeführt werden muss. Therapieempfehlungen für das akute und chronische Q-Fieber finden sich in Tabelle 2.

Um ein chronisches Q-Fieber nicht zu verpassen, wird die Bestimmung der Phase-I-Antikörper drei und sechs Monate nach Abschluss der Behandlung eines akuten Q-Fiebers empfohlen. Bei hohem Risiko für eine chronische Erkrankung, das heisst bei orthopädischen- oder Gefässprothesen, Immunsuppression auch nochmals nach 12, 18 und 24 Monaten.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2019.08385>.