

Rechtzeitig dran denken

Q-Fieber-Endokarditis mit intrazerebraler Blutung

Dr. med. (H) Szilvia Szentes^a, Dr. med. Lilly Meyer^b, PD Dr. med. Barbara Hasse^b,
KD Dr. med. Thomas Herren^c, Prof. Dr. med. Andrea Bink^d, Dr. med. Roberto Buonomano^e,
Dr. med. Menno Germans^f, KD Dr. med. Simone Unsel^a

^a Institut für Intensivmedizin, Universitätsspital Zürich; ^b Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich;

^c Kardiologie, Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren; ^d Klinisches Neurozentrum, Klinik für Neuroradiologie, Universitätsspital Zürich;

^e Infektiologie, Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren; ^f Klinik für Neurochirurgie, Universitätsspital Zürich

Hintergrund

Wir schildern den Fall einer Q-Fieber-Endokarditis mit postoperativer intrazerebraler Blutung und zerebralem Nachweis von *Coxiella burnetii* mittels PCR («polymerase chain reaction»). Bei Trägern künstlicher Herzklappen mit unklarem Entzündungszustand ist es entscheidend, früh an eine Endokarditis zu denken [1].

Kulturnegative Endokarditiden stellen eine differentialdiagnostische Herausforderung dar, dabei sind zeitnahe serologische Untersuchungen hilfreich [2].

Fallbericht

Anamnese, Status und erste Befunde extern

Am 9. Januar stellte sich ein 63-jähriger Patient mit Status nach biologischem Aortenklappenersatz, koronarer Eingefässerkrankung und bekannter Epilepsie mit einem Gesichtserythem in der Hausarztpraxis eines Spitals vor. Er litt seit zirka sechs Monaten an rezidivierenden Fieberschüben mit nächtlichen Schweissausbrüchen. Initial gewollt verlor er innerhalb der letzten 15 Monate 22 kg an Gewicht. Laborchemisch zeigte sich eine Panzytopenie: Leukopenie (3,3 G/l), Anämie (Hb 11,1 g/dl) und Thrombozytopenie (91 G/l). Die Transaminasen (ASAT 106 U/l) und das C-reaktive Protein (59 mg/l) waren erhöht. Beim Verdacht auf Kollagenose wurden die antinukleären Antikörper (ANA) bestimmt. Blutkulturen nahm man keine ab. Differentialdiagnostisch wurde das Gesichtserythem als (atypisches) Erysipel beurteilt und für eine Woche Amoxicillin/Clavulansäure verabreicht; klinisch und aufgrund des Verlaufs des C-reaktiven Proteins (CRP; 4,5 mg/l) mit Erfolg. In der Folge litt der Patient einige Zeit an produktivem Husten.



Szilvia Szentes

Am 15. März wurde der Patient wegen einer Purpura beider Unterschenkel beim Hausarzt vorstellig. Sonographisch bestand eine Splenomegalie. Im Labor persistierten die Leukopenie (3,5 G/l) und die Anämie (Hb 9,0 g/dl); die Blutsenkungsreaktion (BSR, 110 mm/h) und das CRP (12,9 mg/l) waren erhöht. Ein Lupus, bei erhöhtem ANA-Titer (1:2560) aus der Erstuntersuchung, erschien nach differenzierter Antikörperbestimmung unwahrscheinlich.

Geplant war eine hämatologische Abklärung für den 2. April. Der wiederum febrile Patient (38,1 °C) musste jedoch wegen pektanginöser Schmerzen am 28. März hospitalisiert werden. Die Abklärungen (hs Troponin T maximal 479 ng/l, Kreatinkinase normwertig, 12-Kanal-EKG mit atrioventrikulärem Block I° ohne Ischämiezeichen) ergaben die Diagnose eines (Typ-2-) Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI). Die transthorakale Echokardiographie zeigte eine degenerativ veränderte biologische Aortenklappenprothese mit leichter Insuffizienz und eine inferiore linksventrikuläre Hypokinesie. Wegen des unklaren febrilen Entzündungszustandes («fever of unknown origin» [FUO]) wurde zunächst auf eine Koronarangiographie verzichtet und weitere Untersuchungen wurden eingeleitet. Laborchemisch persistierte das erhöhte CRP (19 mg/l). Die BSR, die erhöhten ANA (1:640) und Rheumafaktoren (478 U/ml) suggerierten differentialdiagnostisch eine rheumatologische Erkrankung, die im Computertomogramm (CT) Thorax/Abdomen beschriebene Lymphadenopathie und Splenomegalie gar ein Lymphom. Insgesamt 11 Paar Blutkulturen, abgenommen im Zeitraum vom 28. März bis 12. April und kultiviert unter aeroben und anaeroben Bedingungen während mindestens sechs Tagen (2 Paare während 14 Tagen), blieben steril; der Patient erhielt damals keine Antibiotika. Die Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) vom 9. April, angemeldet primär wegen Verdachts auf eine

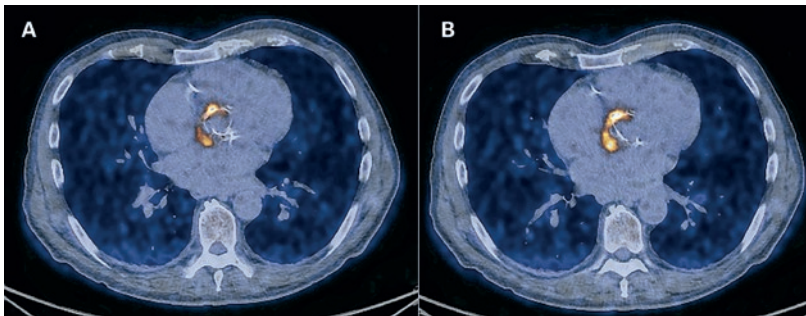


Abbildung 1: ^{18}F -PET/CT mit Darstellung des paravalvulären Abszesses (gelb).

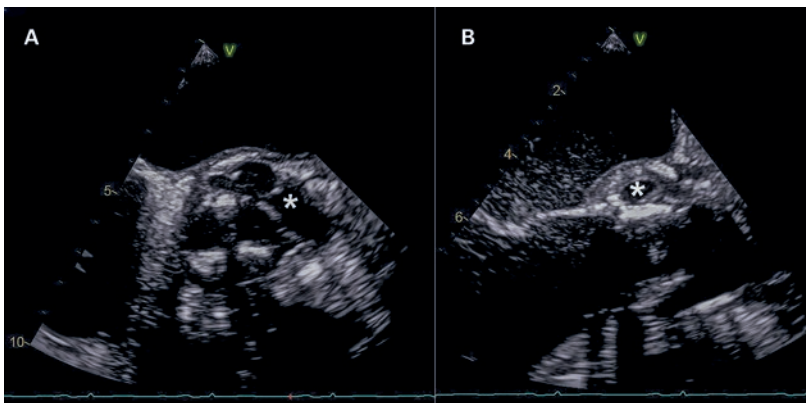


Abbildung 2: Standbild der transösophagealen Echokardiographie, das die biologische Aortenklappe in der kurzen Achse (A) und in der langen Achse (B) zeigt. Der paravalvuläre Abszess ist mit einem Stern (*) markiert.

lymphoproliferative Erkrankung, zeigte eine starke metabolische Aktivität um die Aortenklappenprothese (Abb. 1).

Mittels transösophagealer Echokardiographie wurde ein paravalvulärer Abszess mit leichter trans- und paravalvulärer Aorteninsuffizienz bestätigt (Abb. 2). Klappenvegetationen fanden sich nicht.

Verlauf, Diagnose und Therapie extern

Aufgrund der Befunde wurde eine kulturnegative Prothesenklappenendokarditis diagnostiziert. Serologien für intrazelluläre Erreger (Bartonellen, Brucellen, Chlamydien, *Coxiella burnetii*) wurden abgenommen, das Legionellen-Antigen im Urin wurde bestimmt sowie eine PCR für *Tropheryma whippelii* und aufgrund der Klinik für *Francisella tularensis* im Blut durchgeführt (Tab. 1, [3–7]). Bei einer – nach früherem offenem herzchirurgischem Eingriff – möglichen *Mycobacterium chimaera*-Infektion wurden Citrat-Blutkulturen abgenommen, und eine speziesspezifische PCR im Blut wurde bestellt [8, 9]. Die empirische Kunstklappenendokarditis-Therapie mit Vancomycin, Gentamicin und Rifampicin wurde um Clarithromycin und Ethambutol ergänzt.

Guidelinegerecht wurde innert Tagen die biologische Prothese explantiert, die Aortenwurzel debridiert, der

linksventrikuläre Ausflusstrakt rekonstruiert und eine Aortenwurzel-Bioprothese implantiert. Zudem erfolgte ein venöser aortokoronarer Bypass auf die stenosierte rechte Koronararterie.

Postoperativ erlitt der Patient einen ausgedehnten Mediainfarkt mit hämorrhagischer Transformation, am ehesten eine Blutung in eine septische Embolie, provoziert durch die Blutverdünnung am extrakorporalen Bypass und die Therapie mit Acetylsalicylsäure. Bei Ventrikelriss der Blutung mit Mittellinienverlagerung und beginnender Hirnstammeinklemmung wurde der Patient ins Zentrumsspital verlegt (Abb. 3).

Weiterer Verlauf, Diagnose und Therapie

Eine Ventrikeldrainage wurde notfallmässig eingelegt und später das Hämatom evakuiert. Die bakterielle Breitspektrum-PCR der explantierten Aortenklappe war für *Coxiella burnetii* positiv, ebenso die PCR aus dem Hirngewebe und die Serologie im Blut (Abb. 4).

Die Diagnose der chronischen Q-Fieber-Endokarditis erfolgt in erster Linie serologisch. Im Fall des Patienten wurde die serologische Diagnostik wegen einer Kreuzreaktion [10] mit *Bartonella henselae* verzögert und traf erst nach dem Resultat der PCR der Aortenklappe respektive des Hirngewebes ein, bestätigte aber die Diagnose.

Die bis zu diesem Zeitpunkt verabreichten Antiinfektiva wurden gestoppt und neu Doxycyclin und Ciprofloxacin etabliert. Im Verlauf erfolgte die Umstellung von Ciprofloxacin auf die Erstlinientherapie mit Hydroxychloroquin. Der Patient wurde während sechs Monaten stationär rehabilitiert. Aktuell wird er neurologisch, infektiologisch und kardiologisch ambulant begleitet. Die serologischen Verlaufskontrollen (Abb. 4) dokumentieren ein Therapieansprechen.

Diskussion

Einleitung

Das Q-Fieber ist eine weltweit verbreitete Zoonose, verursacht durch das Gram-negative obligat intrazelluläre Bakterium *Coxiella burnetii* [1, 11, 12]. Zur Infektion reicht eine sehr geringe Anzahl Bakterien. Zu den Reservoiren gehören Vögel, Zecken und verschiedene Säugetiere, unter anderem Schafe, Rinder oder Ziegen [11]. Zu letzteren hatte der Patient Kontakt im Ausland, wie sich postoperativ anamnestisch herausstellte. Die Ansteckung erfolgt meist durch Inhalation infizierter Aerosole, äusserst selten durch orale Transmission [11, 13].

Klinik

Die Inkubationszeit beträgt 2–3 Wochen [11]. Die initialen Symptome sind unspezifisch. Symptomatische

Tabelle 1: Abklärungen bei kulturnegativer Endokarditis*.

Keim	Krankheit	Nachweis	Kontext
<i>Coxiella burnetii</i>	Q-Fieber	Serologie (Majorokriterium, für Diagnose Endokarditis), PCR aus Gewebe (Herzklappe u.a.); cave aber Kreuzreaktionen mit <i>Bartonella henselae</i> .	Tierkontakt, Zoonose (siehe Text)
<i>Bartonella</i> spp.	Katzenkratzkrankheit (<i>B. henselae</i>), Fünf-Tage-Fieber (<i>B. quintana</i>)	Serologie, PCR aus Blut oder Gewebe	Kontakt mit Katzen (<i>B. henselae</i>) bzw. Leben unter prekären hygienischen Bedingungen (<i>B. quintana</i> ; übertragen durch Läuse)
<i>Brucella</i> spp.	Brucellose	Serologie, PCR	Tierkontakt, Zoonose; Reisen in Mittelmeerländer, Konsum unpasteurisierter Milch
<i>Tropheryma whippelii</i>	Morbus Whipple	PCR, Duodenalbiopsie mit Nachweis PAS-positiver Makrophagen	Arthralgien, Diarrhoe und Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, v.a. Männer betroffen. Seltene Erkrankung.
<i>Chlamydia</i> spp.	Pneumonie (<i>C. pneumoniae</i>), Trachom (<i>C. trachomatis</i>), Psittakose (<i>C. psittaci</i>)	Serologie; cave Kreuzreaktionen mit <i>Bartonella</i> spp. häufig	Endokarditis sehr selten
<i>Mycoplasma</i> spp.	Pneumonie	Serologie	Endokarditis selten
<i>Legionella</i> spp.	Pneumonie	Antigen im Urin, Serologie, PCR	Endokarditis selten
<i>Francisella tularensis</i>	Tularämie, Hasenpest	Serologie, PCR aus Blut	Tierkontakt, Zoonose; Lymphadenopathie, Fieber, Pneumonie; Endokarditis äusserst selten
<i>Aspergillus</i> spp.	Aspergillose	PCR, Nachweis freien Galactomannans	Träger künstlicher Herzklappen, Immunsupprimierte
<i>Candida</i> spp.	Candidiasis	PCR, spezielle Kulturmedien, <i>Candida</i> -Antigen- und -Antikörpernachweis (Mannan und Antimannan)	Drogenabusus, parenterale Ernährung, extensive Darmchirurgie, Malignom, vorgängige Antibiotikatherapie

* Betrifft ca. 10% aller Endokarditiden. Blau hinterlegt sind die empfohlenen initialen Abklärungen. Endokarditiden können wegen vorgängiger Antibiotikatherapie kulturnegativ sein.

Auf eine genügend lange Inkubationszeit der Blutkulturen (statt wie üblich 6 Tage bis zu 14 Tage) ist zu achten, um langsam wachsende Bakterien wie *Corynebacterium acnes* oder die HACEK-Gruppe nicht zu verpassen.

Ebenfalls kulturnegativ sind die marantische Endokarditis, die Libman-Sacks-Endokarditis oder die Endokarditis bei Morbus Behçet.

Die Breitspektrum-PCR aus Blut mit Amplifikation der 16S rRNA (Bakterien) respektive 18S rRNA (Pilze) hilft bei der Keimidentifikation, hat aber eine geringe Sensitivität.

PCR: «polymerase chain reaction»; HACEK: *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.



Abbildung 3: Das Schädel-Computertomogramm vom 3. postoperativen Tag zeigt eine grosse parietotemporale Einblutung rechts mit Ventrikeleinbruch, perifokalem Ödem, Mittellinienvorlagerung und subfalciner Herniation nach links, uncaler Herniation rechts sowie Liquoraufstau.

Fälle verlaufen grippeähnlich, als atypische Pneumonie oder Hepatitis. Livide Exantheme mit Fieber werden in 20%, eine Meningoenzephalitis oder (Peri-) Myokarditis in 0,5–1% der Fälle beschrieben. In etwa 1% der Fälle entwickelt sich nach Wochen bis Jahren ein chronisches Q-Fieber, meist (2/3) als Endokarditis oder Gefässprotheseninfektion. Prädisponierend hierfür sind Valvulopathien, implantiertes Fremdmaterial und eine Immunkompromittierung [11]. Es kann zu embolisch bedingten systemischen oder zerebralen Infarkten kommen [11]. Weiter finden sich Immunkomplex-Glomerulonephritiden, eine Hepato- oder Splenomegalie oder eine Herzinsuffizienz [11].

Diagnose

Auf eine Q-Fieber-Endokarditis deutet die Kombination einer systemischen Entzündungsreaktion mit einer valvulären Herzerkrankung sowie der anamnestisch möglichen Exposition hin. Laborchemisch lassen sich eine Anämie, Thrombozytopenie, erhöhte Entzündungszeichen inklusive Blutsenkung, erhöhte Transaminasen oder ein Kreatininanstieg feststellen. Zum Teil können Autoantikörper und freie Immunkomplexe nachgewiesen werden. Echokardiographisch

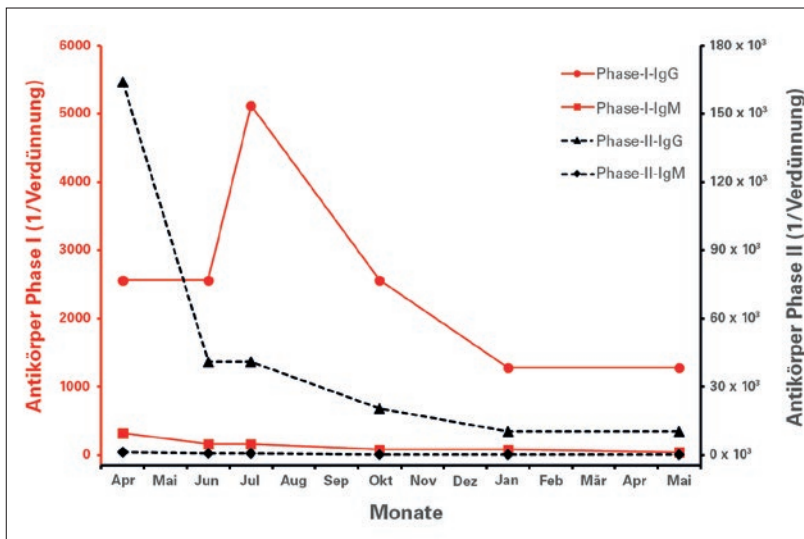


Abbildung 4: Verlauf der Antikörpertiter gegen Phase-I- und Phase-II-Antigene von *Coxiella burnetii*.

lässt sich nur in etwa 12% der Fälle eine Klappenvegetation erkennen [11]. Eine PET-CT kann zur Endokarditisdiagnose beitragen [2].

Coxiella burnetii ist verantwortlich für mehr als 50% aller kulturnegativen Endokarditiden [12]. Die Diagnose basiert auf dem Antikörpernachweis. In der akuten Erkrankung werden in erster Linie Antikörper gegen das Phase-II-Antigen gebildet; hochtitrige Anti-Phase-I-Antikörper sind für einen chronischen Verlauf typisch [1]. Ein Phase-I-IgG >1:800 ist für eine Endokarditis diagnostisch [2, 11, 12, 14, 15]. Das Bakterium kann

Korrespondenz:
Dr. med. (H) Szilvia Szentes
Institut für Intensivmedizin
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
szilviaszentes[at]gmail.com

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Patientinnen und Patienten mit künstlicher Herzklappe und einem Entzündungszustand sollte frühzeitig an eine Endokarditis gedacht werden. Die Abklärung und Behandlung erfolgen interdisziplinär («Endokarditis-Team»).
- Sind Blutkulturen negativ, so müssen serologisch kulturnegative Erreger gesucht werden. *Coxiella burnetii* ist der prävalenteste Erreger.
- Doxycyclin und Hydroxychloroquin sind die Therapie der Wahl. Regelmässige Verlaufsserologien und Kontrollen der Medikamentenspiegel sind notwendig.

aus dem Gewebe mittels immunhistochemischer Untersuchung oder einer speziesspezifischen PCR [2, 11] nachgewiesen werden.

Therapie

Die antibiotische Therapie der Q-Fieber-Endokarditis erfolgt durch die Kombination von Doxycyclin und Hydroxychloroquin [1, 2, 11, 16]. Doxycyclin als Monotherapie ist aufgrund der Azidität in den Phagozytosen nicht bakterizid. Hydroxychloroquin wirkt dort alkalinisierend; die Kombination beider Präparate ist bakterizid [1, 11]. Mit dieser 18- bis 24-monatigen Kombinationstherapie wurde die niedrigste Rückfallrate beschrieben [1, 11, 12]. Ein Serumspiegel von $1 \pm 0,2 \mu\text{g/ml}$ für Hydroxychloroquin und $>5 \mu\text{g/ml}$ für Doxycyclin wird angestrebt und kontrolliert [1, 11, 17]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Hydroxychloroquin wurden andere therapeutische Optionen gesucht. Die Kombination von Doxycyclin und Ciprofloxacin scheint eine gleich wirksame Alternative zu sein [16]. Ein chirurgisches Vorgehen steht insbesondere bei unkontrolliertem Infekt (Abszess), Herzinsuffizienz aufgrund progredienter Klappendestruktion, oder (selten) bei grossen Vegetationen an [2, 11]. Zur Bestimmung der Therapiedauer werden alle 1–6 Monate serologische Untersuchungen durchgeführt. Echokardiographische und ophthalmologische Verlaufskontrollen sind alle drei Monate notwendig [1, 11, 12]. Ein Abfall der Phase-I-IgG-Titer auf $<1:200$ wird angestrebt [2]. Ein mindestens vierfacher Rückgang des Titers nach dem ersten Jahr ist ein guter Indikator für eine erfolgreiche Therapie [1, 12].

Verdankung

Die Autoren danken Prof. R. Zbinden vom Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich für die Unterstützung bei der Labordiagnostik sowie Prof. O. Dzemali und Prof. N. Papadopoulos vom Stadtspital Triemli, Zürich, für den herzchirurgischen Beitrag im Endokarditis-Team.

Disclosure statement

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

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08657>.