

Aufschlussreiche Anamnese

Unerklärliches Fieber

Svenia Andenmatten, dipl. Ärztin^a; Prof. Dr. med. Maria M. Wertli^a; Dr. med. Michèle Birrer^b; Dr. med. Niccolò Buetti^c, MSc; Dr. med. Debora Capiaghi^a

^a Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern, Universitätsspital Bern, Bern; ^b Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital Bern, Universitätsspital Bern, Bern; ^c Université de Paris, INSERM, IAME, Team DeSCID, Paris

Fallbericht

Ein 56-jähriger Patient wurde von seinem Hausarzt mit seit vier Tagen bestehendem unklarem Fieber bis 39 °C zur weiteren Abklärung zugewiesen. Der Patient hatte das Fieber erstmals festgestellt, als er nach einer Blutspende nach Hause zurückgekehrt war, wo er 38,7 °C (aurikulär) gemessen hatte. Am Eintrittstag traten zudem nach Einnahme eines Präparats mit einer Kombination aus Paracetamol, Pheniramin, Phenylephrin und Ascorbinsäure zwei- bis dreimal wässrige Diarrhoe «mit Fetzen» ohne Blutbeimengung auf.

Der Patient war bisher gesund, nahm keine Medikamente ein, konsumierte keine Drogen und die Systemanamnese war unauffällig. Im Umfeld gab es niemanden, der ähnliche Symptome hatte.

In der klinischen Untersuchung zeigte sich der Patient in gutem Allgemeinzustand, der Blutdruck betrug 115/85 mm Hg, der Puls 105/min, die Temperatur aurikulär 39,1 °C. Kardial fand sich ein 2/6-Systolikum über dem 2. Interkostalraum rechts ohne Ausstrahlung. Rege Darmgeräusche waren über allen vier Quadranten auskultierbar. Der übrige Status ergab keinen Anhalt für einen Infektfokus. Insbesondere bestanden kein Meningismus, keine Lymphadenopathie, kein Exanthem und keine Tachypnoe.

Die Laboranalyse ergab Folgendes: C-reaktives Protein (CRP): 141 mg/l (erhöht), Aspartat-Aminotransferase (ASAT): 98 U/l (erhöht), Alanin-Aminotransferase (ALAT): 122 U/l (erhöht), alkalische Phosphatase (AP): 226 U/l (erhöht), Gesamt-Bilirubin: 8 µmol/l (normwertig). Im Hämatogramm fielen eine normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämoglobinwert von 127 g/l sowie eine leichte Thrombozytopenie (130 G/l) und eine minimale Leukozytose (11,5 G/l) mit einer Neutrophilie (7,75 G/l) auf. Der Urinstatus war unauffällig, die Urinkultur zeigte kein Keimwachstum.

Konventionell radiologisch fand sich im Thorax keine Pathologie und in der Sonographie des Abdomens zeigte sich eine Hepatomegalie, vereinbar mit einer Steatose, mit akzentuierten Lymphknoten im Leberhilus. Die Milz stellte sich unauffällig dar.

Frage 1: Welche Differentialdiagnose kann initial nicht gestellt werden?

- a) Infektion (viral, bakteriell, parasitär)
- b) Thyreotoxische Krise
- c) Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis (Vaskulitiden, Polymyalgia rheumatica, systemischer Lupus erythematodes usw.)
- d) Tumorfieber (Lymphom, Leukämien, solide Tumoren, myelodysplastisches Syndrom usw.)
- e) Fieber unklarer Ursache («fever of unknown origin», [FUO])

Bei einem akut aufgetretenen systemischen Entzündungszustand mit Fieber und Hepatopathie kamen zum damaligen Zeitpunkt sowohl eine akut bakterielle als auch virale Ursache in Betracht. Eine thyreotoxische Krise war als Differentialdiagnose einzubeziehen, diese kommt aber nur sehr selten vor. Gemäss Burch-Wartofsky-Score [1] wurden 35 von 115 Punkte erhoben (25–44 unterstützen die Diagnose, bei >44 Punkten ist die Diagnose suggestiv) aufgrund der Tachykardie, des Fiebers und der Abdominalsymptome. Bei normwertigem TSH-(Thyreoida-stimulierendes Hormon-)Spiegel schlossen wir eine Thyreotoxikose aus. Tumorfieber ist zwar möglich, aber aufgrund des akuten Beginns eher weniger wahrscheinlich. Sicher nicht vorliegend ist ein FUO, da dieses klassischerweise durch ein persistierendes Fieber von >38,3 °C, gemessen über mindestens drei Wochen, definiert ist [2]. Zum Eintrittszeitpunkt bestand das Fieber erst seit vier Tagen. Bei nur leicht reduziertem Allgemeinzustand und unklarem Fokus wurde initial mit einer empirischen Antibiotikatherapie zugewartet.

Aufgrund des Herzgeräusches und Vorliegen eines Nebenkriteriums der Duke-Kriterien (Fieber >38,1 °C) wurde initial differentialdiagnostisch an eine Endokarditis gedacht; es wurde Blut entnommen und eine Kultur angelegt. In einer transthorakalen Echokardiographie (TTE) fanden sich keine Hinweise auf eine Endokarditis und aus den mehrfach abgenommenen Blutproben gelang in der Blutkultur kein Keimnachweis. Aufgrund der fehlenden Hinweise auf eine Endokarditis in der TTE, wegen der normalen Funktion der Herzklappen und aufgrund der negativen Blutkulturen rückte die Verdachtsdiagnose einer Endokarditis

in den Hintergrund und es wurde auf eine transösophageale Echokardiographie (TEE) verzichtet.

Im Verlauf der nächsten Tage kam es weiterhin rezidivierend zu Fieber, nun begleitet von Schüttelfrost. Das Fieber trat meist in den frühen Morgenstunden oder am Abend auf. Der Patient war stets hämodynamisch stabil.

Frage 2: Welche erweiterte Labordiagnostik ist am wenigsten sinnvoll?

- a) Erneute Blutkultur
- b) Bakterienserologien (auf Coxiellen, Brucellen, Bartonellen)
- c) Virusserologien (auf HIV, Hepatitisviren, Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus, Parvovirus B 19)
- d) Freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4)
- e) Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), antinukleäre Antikörper (ANA), antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA), Rheumafaktor (RF), antinukleäre Antikörper gegen doppelsträngige DNS (Anti-DNA-AK)

Eine Schilddrüsenpathologie rückte bei normwertigem TSH-Wert und nicht passender Klinik für eine Pathologie der Hypophysenachse in den Hintergrund, weswegen die Bestimmung von fT3 und fT4 zu diesem Zeitpunkt keinen Mehrwert brachte.

Bei persistierendem Fieber mit Schüttelfrost steht aus prognostischen und therapeutischen Gründen eine Bakteriämie im Vordergrund, die sekundär zu einer Sepsis führen kann. Das Mortalitätsrisiko einer Sepsis steigt mit jeder zusätzlichen Organdysfunktion um 15–20% [3]. Während bei immunkompetenten febrilen Patientinnen und Patienten die Wahrscheinlichkeit von positiven Blutkulturen, in Abhängigkeit des Fokus, lediglich bei circa 13% liegt, steigt diese bei Schüttelfrost auf 38–69% [4]. Daher wurden am zweiten Hospitalisationstag während einer Fieberepisode mit Schüttelfrost erneut Blutkulturen angesetzt und es wurde mit einer antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon begonnen.

Der Verdacht auf eine Bakteriämie wurde durch eine erweiterte Anamnese ergänzt: Ein Jahr zuvor hatte der

Patient eine Auslandsreise in die USA unternommen, Tierkontakte bestanden zu seinen eigenen Katzen und Schildkröten sowie zu anderen Tieren durch sein Hobby als Tierfotograf, der im Besitz eines Reduits im Emmental ist. Die Sexualanamnese war unauffällig. Es wurden Serologien im Hinblick auf weitere mögliche bakterielle Erreger durchgeführt (Tab. 1): *Coxiella burnetii*, Brucellen und Bartonellen. Eine serologische Untersuchung auf Virushepatitis sowie ein Syphilis- und HIV-Suchtest fielen negativ aus.

Klinisch bestand bei persistierendem dünnflüssigem Stuhlgang, regen Darmgeräuschen und neu aufgetretener epigastrischer Druckdolenz der Verdacht auf eine Enteritis/Kolitis.

In der Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens zeigte sich wenig freie Flüssigkeit im Oberbauch betont periduodenal mit etwas unscharf begrenzter Wand der Pars I/II duodeni und akzentuierten Leberhiluslymphknoten ohne eindeutigen Infektfokus. Die abdominalen Beschwerden besserten sich im Verlauf unter symptomatischer Therapie.

Die Blutkulturen der zweiten Entnahme zeigten wie die erste kulturelle Untersuchung kein Keimwachstum. Ferner fanden sich laboranalytisch keine Hinweise auf eine rheumatologische/immunologische Ursache (ANA: negativ, RF: negativ, ANCA: grenzwertig, Hep2-Zellen: negativ, Serumproteinelektrophorese mit Dysproteinämie und mit unauffälliger Kappa/Lambda-Ratio). Auch endokrine Ursachen konnten ausgeschlossen werden (Phosphat, korrigiertes Kalzium und intaktes Parathormon [iPTH]: jeweils normwertig).

Bei persistierend febrilen Körpertemperaturen (Abb. 1) unter Antibiotikatherapie mit Ceftriaxon wurde diese zehn Tage nach Behandlungsbeginn gestoppt. Der Patient war hämodynamisch stabil bei reduziertem Allgemeinzustand. Klinisch fand sich weiterhin kein eindeutiger Infektfokus.

Frage 3: Welche weiteren Abklärungen würden Sie als Nächstes veranlassen?

- a) Aktives Zuwarten und Beobachten
- b) Diagnostische Laparoskopie
- c) Entlassung nach Hause
- d) Positronen-Emissions-Tomographie-CT (PET-CT)
- e) Wiederholung der Infektserologien

Bei weiterhin symptomatischen Patientinnen und Patienten in reduziertem Allgemeinzustand sollte die Diagnostik fortgesetzt werden. Von einer diagnostischen Laparoskopie wurde im aktuellen Fall bei Besserung der abdominalen Beschwerden und unauffälligem CT-Abdomen abgesehen. Eine PET-CT könnte im Verlauf evaluiert werden, wenn ein neoplastisches Geschehen differentialdiagnostisch in den Vordergrund rückt.

Tabelle 1: Resultate der erweiterten Serologien.

Serologie	Normwerte	Resultat T1	Resultat T2
<i>Coxiella burnetii</i>	IgG und IgM: negativ (grenzwertig: 1:16)	IgG Phase 1 und Phase 2: negativ IgM Phase 1: negativ, Phase 2: 1:16 (grenzwertig)	IgG Phase 1: 1:16, Phase 2: 1:512 IgM Phase 1: 1:1024, Phase 2: 1:4096
Brucellen	IgG und IgM: negativ (grenzwertig: Index 0,9)	IgG und IgM: negativ	IgG: negativ IgM: Index 4,3
Bartonellen	<i>B.-henselae</i> -IgG und <i>B.-quintana</i> -IgG: negativ (grenzwertig: 1:64)	<i>B.-henselae</i> -IgG: 1:128 (grenzwertig) <i>B.-quintana</i> -IgG: 1:64 (grenzwertig)	<i>B.-henselae</i> -IgG: 1:64 (grenzwertig) <i>B.-quintana</i> -IgG: 1:64 (grenzwertig)

T1: Blutabnahme am 1. Hospitalisationstag, T2: zweiter Abnahmezeitpunkt 10 Tage später.
Ig: Immunglobulin.

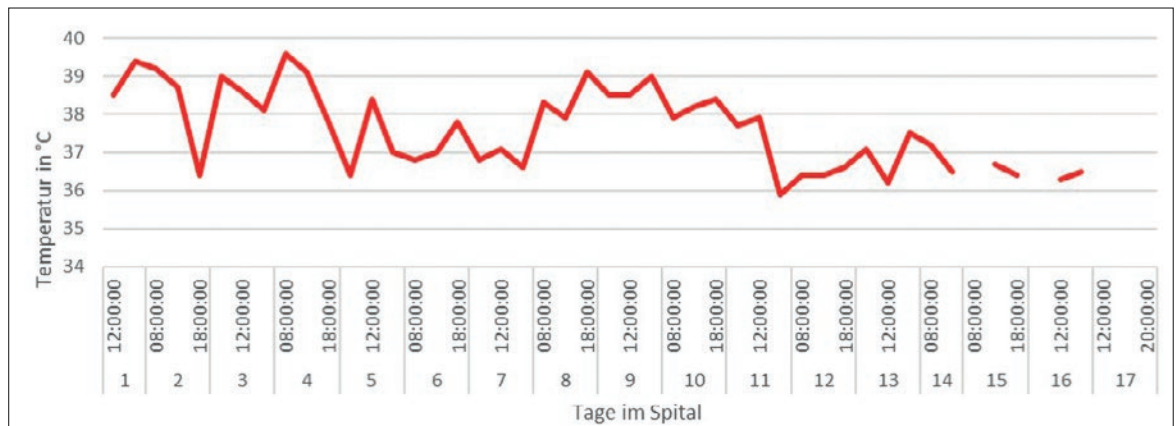


Abbildung 1: Fieberverlauf während der Hospitalisation.

Bei einer fehlenden relevanten Lymphadenopathie, fehlenden atypischen Veränderungen des Blutbildes und normaler Milzgrösse stand eine infektiöse Ätiologie weiterhin im Vordergrund. Eine Medikamentenreaktion auf die Antibiotikatherapie war bei persistierendem Fieber trotz Stoppen aller nicht notwendigen Medikamente sowie fehlender Eosinophilie und Organdysfunktion bei Normalisierung der Transaminasenwerte im Verlauf wenig wahrscheinlich.

Bei immer noch unklarer Ätiologie der Beschwerden zehn Tage später wurden unter dem Gesichtspunkt der ergänzten Anamnese mit Tierkontakten sowie den grenzwertigen Resultaten der ersten Serologien die serologischen Untersuchungen auf *Coxiella burnetii*, Brucellen und Bartonellen wiederholt (Tab. 1). Es fanden sich ein Anstieg der Immunglobulin-G-(IgG)-Phase-1- und -2-Konzentrationen sowie eine Erhöhung sowohl des IgM-Phase-1-Spiegels von *Coxiella burnetii* als auch des Brucellen-IgM-Spiegels.

Frage 4: Welche definitive Diagnose stellen Sie?

- a) Brucellose
- b) Query Fever (Q-Fieber)
- c) Leishmaniose
- d) Borreliose
- e) Diagnose weiterhin unklar

Der neu detektierte hochpositive Titer der Phase-2-Antikörper gegen *Coxiella burnetii* nach initial negativen Werten stellen eine Serokonversion dar und weisen auf akutes Q-Fieber durch Infektion mit diesem Bakterium hin. Die Antikörpertests auf Coxiellen können initial negativ sein und sind typischerweise erst 7–15 Tage nach Auftreten der klinischen Symptomatik nachweisbar [5]. Bei dem grenzwertig positiven Brucellen-IgM-Antikörper-Titer handelt es sich am ehesten um eine Kreuzreaktion [6].

Aufgrund der typischen serologischen Antwort (Phase-2-IgG >200 und Phase-2-IgM >50; vier Wochen später vierfacher Titeranstieg des Phase-2-IgG) sowie fehlender anderweitiger Erklärungen gingen wir vom Vorliegen einer akuten Coxiellen-Erkrankung (Q-Fieber) aus, die sich primär als prolongierte grippeähnliche Erkrankung mit leichter Hepatopathie manifestiert hat. Bei einem akuten Q-Fieber spielen die Phase-2-Antikörper die entscheidende Rolle, während bei einer chronischen Erkrankung die Phase-1-Antikörper bei der Abklärung entscheidend sind [5]. Neben den Serologien gibt es mit dem Nachweis von Coxiellen im Serum mittels PCR eine weitere diagnostische Möglichkeit, um ein akutes Q-Fieber zu einem früheren Zeitpunkt zu diagnostizieren (nachweisbare DNA nur in einem kurzen Zeitfenster, das heisst in den ersten 7–10 Tagen der Erkrankung) [7].

Frage 5: Welche Therapie empfehlen Sie?

- a) Amoxicillin/Clavulansäure für 7 Tage
- b) Doxycyclin für 14 Tage
- c) Clindamycin für 14 Tage
- d) «Watchful waiting»
- e) Symptomatische Therapie

Bei akutem Q-Fieber lautet die Therapieempfehlung der ersten Wahl Doxycyclin 100 mg zweimal pro Tag für zwei Wochen; alternativ kann mit Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), Makroliden oder Chinolonen therapiert werden [8]. Eine Antibiotikatherapie ist wichtig, damit die Krankheit nicht in ein chronisches Stadium übergeht. Unbehandelt entwickeln bis zu 5% der Patientinnen und Patienten einen chronischen Verlauf mit Persistenz der Erreger in den Organen [5]. Insbesondere bei Vorerkrankung der Herzklappen besteht ein erhöhtes Risiko für Endokarditiden. «Watchful waiting» und eine alleinige symptomatische Therapie sind deshalb nicht empfohlen.

Frage 6: Welche weiteren Massnahmen treffen Sie nicht?

- a) Meldung ans Bundesamt für Gesundheit (BAG)
- b) Erweiterte Anamnese betreffend Tierkontakt
- c) Verlaufskontrolle der Coxiellen-Titer
- d) Kontaktisolation
- e) Laboranalytische Kontrollen der Leber- und Entzündungswerte

Hinsichtlich Expositionsrisiken für *Coxiella burnetii* befragt, gab der Patient regelmässige Aufenthalte in seinem Reduit an, einem kleinen Häuschen mit angrenzendem ehemaligem Schafstall auf dem Lande. Der Einkauf von Milchprodukten erfolgt in einer lokalen Käserei, die nach Angabe des Patienten jedoch nur pasteurisierte Milchprodukte verkauft. Er hält sich viel in der Natur auf und ist den Dachsen und Füchsen und ihren Hausungen auf der Spur. Ein anderweitiger Kontakt zu Tieren, insbesondere zu Schafen und Ziegen, (abgesehen von den eigenen Katzen und Schildkröten) konnte nicht eruiert werden.

Es erfolgte eine Krankheitsfallmeldung ans BAG. In der Umgebung gab es keinen weiteren Fall von akutem Q-Fieber, somit war die Infektionsquelle auch nach erweiterter Anamnese und Umgebungsuntersuchung nicht geklärt.

Unter antibiotischer Therapie mit Doxycyclin sistierte das Fieber des Patienten prompt und die Entzündungsparameter normalisierten sich rasch. Sechs Monate nach Symptombeginn lagen die Phase-1-IgG-Antikörper unter dem Grenzwert (1:800) für chronisches Q-Fieber.

Eine Kontaktisolation ist bei Q-Fieber nicht nötig, da keine Mensch-zu-Mensch-Übertragungen dokumentiert sind. Jedoch ist anzumerken, dass es anekdotische Berichte über Mensch-zu-Mensch-Übertragungen bei Autopsien oder bei der Geburtshilfe gab [9].

Diskussion

Die Erkrankung Q-Fieber wurde erstmalig von Edward Holbrook Derrick (1898–1976) im Jahr 1937 bei 20 von 800 Mitarbeitenden einer Fleischfabrik in Brisbane, Australien, beschrieben. Er berichtete über eine fieberhafte Krankheit als «query fever», wobei «query» in diesem Zusammenhang «unerklärlich» bedeutet. Das Bakterium *Coxiella burnetii*, die Ursache für das Q-Fieber, wurde von zwei Forschungsgruppen quasi gleichzeitig entdeckt. Zum einen haben Burnet und Freeman aus Australien diesen Erreger bei ihren Analysen von Blut und Urin erkrankter Personen entdeckt, den sie als *Rickettsia* (*Rickettsia burnetii*) bezeichneten

[10]. Zum anderen konnten Davis und Cox in Montana, USA, den Erreger in Zecken detektieren. Sie bezeichneten das Bakterium als *Rickettsia diaporica* [11]. Um beiden Forschergruppen gerecht zu werden, wurde das Bakterium in *Coxiella burnetii* umbenannt.

Das natürliche Reservoir der Bakterien sind vor allem Wiederkäuer wie Ziegen, Schafe und Rinder, aber auch einige Wildtiere sowie Katzen und Hunde. Der Nachweis von Coxiellen erfolgte auch in Zecken, die das Blut von infizierten Tieren gesaugt hatten. Q-Fieber ist eine akute Krankheit, welche sich mit einer Inkubationszeit von durchschnittlich 20 Tagen manifestiert. Die Infektion geschieht häufig über Inhalation von Aerosolen von Exkrementen infizierter Tiere sowie durch die hochkontagiöse Plazenta nach Abkalbungen oder Abammungen. Eine weitere Variante des Ansteckungsweges ist eine Übertragung durch Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln, beispielsweise von nicht pasteurisierter Milch. Seltener wurden auch Übertragungen über Zeckenstiche beschrieben [12, 13].

Häufig kann eine Infektion mit *Coxiella burnetii* asymptomatisch verlaufen. Meist werden die Symptome allerdings als milde grippeähnliche Beschwerden beschrieben, die in der Regel spontan nach 1–2 Wochen nachlassen.

In circa der Hälfte der Fälle kann die Erkrankung durch Schüttelfrost, plötzliches Fieber, Kopfschmerzen, Schweissausbrüche und Abgeschlagenheit gekennzeichnet sein. Die Beschwerden treten innerhalb von 2–3 Wochen nach Infizierung auf. Ebenso sind Pneumonien, Hepatitiden und Karditiden mögliche Komplikationen. Die antibiotische Behandlung des Q-Fiebers, meist mit Doxycyclin, erfolgt über zwei Wochen, was vor allem die Chronifizierung der Erkrankung verhindern soll.

Seit November 2012 ist Q-Fieber als Zoonose in der Schweiz wieder meldepflichtig. Pro Jahr werden circa 40–60 Fälle registriert [14]. Neben sporadischen Fällen kann es, wie zuletzt im Maggiatal im Tessin 2019, auch gehäuft Krankheitsausbrüche geben [15].

Eine grosse Funktion im Sinne der Prävention liegt im Bereich der Veterinärmedizin. Landwirtinnen und Landwirte sind bei Aborten von Ziegen, Schafen oder Rindern zur Meldung ans BAG verpflichtet, um eine mögliche Infektion bei Nutztieren rasch zu erkennen.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

NB deklariert einen Grant des Schweizerischen Nationalfonds (Grant-Nr.: P4P4PM_194449, Research Fellowship). Die anderen Autoren haben angegeben, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.08875>.

Korrespondenz:
Svenia Andenmatten
Universitätsklinik für
Allgemeine Innere Medizin,
Inselspital Bern
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 16
CH-3010 Bern
[sk.andenmatten\[at\]](mailto:sk.andenmatten[at]bluewin.ch)
bluewin.ch

Antworten:

Frage 1: e. Frage 2: d. Frage 3: e. Frage 4: b. Frage 5: b. Frage 6: d.