



Abbildung 2: Vorgehen bei V. a. Penicillinallergie aus  
„Vorgehen bei Penicillinallergie - Update 2020“ ab Seite 69

# Steckbrief: Diagnostik und Therapie des Q-Fiebers

P. Vollmar<sup>1,2</sup>, Rosina Ehm<sup>1</sup>, E. Georgi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München

<sup>2</sup> MVZ Dr. Eberhard und Partner Dortmund (ÜBAG), Dortmund

## Einführung

Das Q-Fieber ist eine zoonotische Erkrankung, die unter Bevorzugung von eher trockenen und heißen klimatischen Regionen nahezu weltweit vorkommt. In Europa ist die Erkrankung weit verbreitet, auf Grundlage des letzten „Annual Epidemiological Report“ des ECDC waren insbesondere Frankreich und Spanien, aber auch Deutschland von humanen Fällen betroffen<sup>1</sup>. Die bedeutendsten Reservoirwirte für eine Übertragung auf den Menschen sind Nutztiere wie Ziegen, Schafe und Rinder. Das Spektrum empfänglicher Tierarten ist aber äußerst groß und umfasst viele verschiedene Säugetierarten und Vögel<sup>2</sup>.

Auslöser dieser erstmals 1937 in Queensland, Australien beschriebenen und als Query Fever bezeichneten Infektionserkrankung ist *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*), ein Erreger für dessen Nachweis gemäß §7 IfSG eine Meldepflicht besteht. *C. burnetii* ist ein obligat intrazellulär wachsendes Bakterium mit einer den Gram-negativen Bakterien vergleichbaren Zellwand, welches charakteristischerweise in zwei verschiedenen Phasen auftreten kann. Die hochinfektiöse Phase I ist mit der Glattform der Enterobacteriales vergleichbar und somit durch eine vollständige LPS-Membran gekennzeichnet. Diese Form ist die im Menschen und Wirtstier replizierende und krankheitsverursachende Variante. Dem gegenüber steht die niedervirulente Phase II, die der Rauform der Enterobacteriales entspricht und nur eine stammspezifische LPS-Membran besitzt. Coxiellen der Phase II entstehen *in vitro* nach einigen Passagen im Hühnerembryo oder in der Zellkultur<sup>3</sup>. Aufgrund der Fähigkeit des Erregers umweltresistente Dauerformen bilden zu können, sporenartige small cell variants, sowie seiner extrem niedrigen Infektionsdosis und der Übertragbarkeit als Aerosol stellt *C. burnetii* nicht zuletzt auch ein potentiell Agens im Bereich der biologischen Kriegsführung oder des Bioterrorismus dar<sup>4</sup>. Die Klassifikation dieses Erregers erfolgt gemäß TRBA 466 in die Risikogruppe 3.

## Klinisches Bild

Die Infektion mit *C. burnetii* erfolgt einerseits durch direkten Kontakt zu infizierten Reserviertieren oder die Aufnahme kontaminierter tierischer Produkte wie unpasteurisierte Milch oder daraus hergestellte Lebensmittel. Sehr häufig gehen menschliche Infektionen auf die Inhalation erregerehaltiger Aerosole bzw. Stäube von kontaminierten tierischen Ausscheidungen zurück. *C. burnetii* wird insbesondere bei trächtigen Tieren in hohen

Mengen mit dem Fruchtwasser und der Plazenta ausgeschieden. Die erregerehaltigen Stäube entstehen dann beim Trocknen von Geburtsrückständen auf Weiden und in Ställen und können ggf. kilometerweit in Windrichtung mitgetragen werden<sup>5</sup>. Nicht zuletzt besteht auch die Möglichkeit einer vektorübertragenen Infektion, vor allem durch Zecken.

Rund die Hälfte der humanen Infektionen verläuft nach einer Inkubationszeit von ca. zwei bis drei Wochen subklinisch mit einem mehr oder minder ausgeprägten grippeähnlichen Symptomkomplex, welcher nach ungefähr 7-14 Tagen sistiert. In der anderen Hälfte der Fälle entwickelt sich ein hochfieberhaftes Krankheitsbild mit Myalgien und retroorbitalen Cephalgien, gefolgt vom Bild einer Pneumonie oder auch einer akuten Hepatitis<sup>6</sup>. In seltenen Fällen kann sich die Akuterkrankung auch als (Peri-)Myokarditis oder Meningoenzephalitis manifestieren. Von besonderer Bedeutung ist die Infektion von Schwangeren, welche insbesondere im ersten Trimenon mit einem erhöhten Abortrisiko einhergehen kann<sup>7</sup>.

In ca. 1-5 % der Fälle entwickelt sich eine chronische Infektion<sup>8</sup>. In der Gruppe der sich als chronische Infektion etablierenden Entitäten dominiert die Endokarditis, vor allem bei Patienten mit vorbestehenden Vitien. Daneben können sich jedoch auch chronische Myokarditiden, Hepatitiden oder muskuloskelettale sowie pulmonale Infektionsherde entwickeln<sup>9</sup>.

## Diagnostik

Die Diagnostik des Q-Fiebers und die damit gleichsam verbundene Fragestellung nach der akuten oder chronischen Form birgt einige Besonderheiten. Aufgrund des strikt intrazellulären Wachstums des Erregers basieren Verfahren zur Anzucht von *C. burnetii* meist auf zellkulturellen Verfahren, seltener auf axenischen *Coxiella*-Medien (z.B. modified acidified citrate cysteine medium, ACCM-2), und sind Speziallabors zur Beantwortung besonderer Fragestellungen vorbehalten. Daher wird ein kulturelles Standardprotokoll in der klinisch-mikrobiologischen Routinediagnostik keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Q-Fiebers liefern, der Nachweis muss vielmehr mittels molekularbiologischem Direktnachweis oder serologisch geführt werden. Somit basiert die zielgerichtete Diagnostik in hohem Maße auf einem durch Anamnese und epidemiologische Situation gestützten Hintergrund. In diesem Zusammenhang sei auf die Notwendigkeit eines Q-Fieber-Ausschluss bei kulturnegativen Endokarditiden verwiesen<sup>10</sup>.

## Molekularbiologie

Der molekularbiologische Direktnachweis des Erregers ist aus Geweben, bronchoalveolärer Lavage, Trachealsekret sowie Serum bzw. EDTA-Blut möglich. Die Art des Untersuchungsmaterials richtet sich dabei nach der spezifischen Fragestellung bzw. klinischen Manifestation<sup>11</sup>. Für den molekularbiologischen Nachweis eignen sich verschiedene Gene<sup>11</sup>, so zum Beispiel das Isocitrat-Dehydrogenase-Gen oder die Transposase des IS1111-Elements<sup>12</sup>.

## Serologie

In der Regel wird die Frage nach Vorliegen eines Q-Fiebers auf serologischem Wege beantwortet. Dabei gilt es zu bedenken, dass bei Verwendung moderner serologischer Verfahren wie ELISA oder indirekter Immunfluoreszenz bereits 7 - 15 Tagen *post infectionem* ein positiver Antikörpernachweis möglich ist<sup>9</sup>. Die eingangs beschriebenen LPS-Formen, als Phase I und Phase II unterschieden, spielen hierbei eine zentrale Rolle, sowohl für den Nachweis einer Infektion als auch für die Diskriminierung zwischen akuter und chronischer Form<sup>13</sup>.

Die in der Akutphase der Infektion gebildeten Antikörper richten sich gegen die Phase II von *C. burnetii*, initial lassen sich IgM-Antikörper gegen diese Phase nachweisen, wenige Tage später werden dann auch IgG-Antikörper detektierbar. Circa acht Wochen nach Krankheitsbeginn erreichen die IgG-Antikörpertiter gegen Phase II dann ihren Höhepunkt. Insgesamt muss jedoch berücksichtigt werden, dass der isolierte IgM-Antikörpernachweis gegen Phase II ohne sich im Verlauf entsprechend anschließenden IgG-Nachweis für sich alleine noch keinen ausreichenden Hinweis auf das Vorliegen eines akuten Q-Fiebers darstellt<sup>14</sup>.

Während des weiteren Krankheits- bzw. Heilungsverlaufs entwickeln sich dann auch, in niedriger Titerstufe, messbare Antikörper gegen die Phase I. Dies kann auch IgA-Antikörper betreffen, welche jedoch nicht von jedem Test-Assay miterfasst werden. Bei einem nicht in die Chronifizierung übergehenden Infektionsgeschehen sinken die Antikörpertiter gegen beide Phasen über Wochen bis Monate wieder ab, obschon man mit einer sehr langen

Persistenz von IgG-Antikörpern gegen die Phase II rechnen muss.

Ein erneuter Titeranstieg und insbesondere sehr hohe Antikörpertiter ( $\geq 1:800$ ) gegen Phase I deuten im Gegenzug auf das Vorliegen einer Chronifizierung hin<sup>9,10</sup>. Unabhängig von gebotenen serologischen Kontrollen bei initial negativem Befund mit weiter bestehendem klinischem Verdacht, empfehlen sich aus diesem Grunde nach der Diagnosestellung eines akuten Q-Fiebers serologische Verlaufskontrollen zur frühzeitigen Aufdeckung einer Chronifizierung<sup>15</sup>. Diese Kontrollen sind für einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren in einem drei- bis viermonatigem Intervall empfehlenswert<sup>16,17</sup>.

Auf Grundlage der Erfahrungen eines außergewöhnlich großen Q-Fieber-Ausbruchs in den Jahren 2007 bis 2010<sup>18</sup> in den Niederlanden veröffentlichte die niederländische „Q-Fever Consensus Group“ im Jahr 2015 Consensus Guidelines zur Diagnostik des chronischen Q-Fiebers<sup>19</sup>. In diesen Guidelines wird zwischen einem gesicherten („proven“), wahrscheinlichen („probable“) und einem möglichen („possible“) chronischem Q-Fieber unterschieden.

Der Übersichtlichkeit halber sind die verschiedenen Kriterien dieser niederländischen Consensus-Empfehlung zum chronischen Q-Fieber tabellarisch dargestellt (Tab. 1).

Die Entscheidung zur Therapieinitiierung wird gemäß diesen Guidelines in Abhängigkeit zur Klassifizierung gesetzt. Eine antibiotische und ggf. auch chirurgische Therapie ist bei einem gesicherten chronischen Q-Fieber direkt indiziert, bei einem wahrscheinlichen chronischen Q-Fieber wird eine multidisziplinäre Entscheidung unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und des Gesamtzustandes des Patienten empfohlen. Ist das Vorliegen eines chronischen Q-Fiebers möglich, so ist eine Verlaufskontrolle bei zunächst zurückhaltender Therapieentscheidung empfohlen.

Diesen Guidelines stellte Herr Prof. Didier Raoult, einer der führenden Experten im Bereich des Q-Fiebers, eigene Diagnostik-Guidelines gegenüber<sup>20</sup>. In diesen Guidelines wird vorrangig die Bedeutung der beiden Entitäten Endokarditis und Gefäßinfektion im Rahmen des chronischen Q-Fiebers beleuchtet.

Tabelle 1: Niederländische Consensus-Empfehlung zum chronischen Q-Fieber<sup>19</sup>

Gesichertes chron. Q-Fieber	Wahrscheinliches chron. Q-Fieber	Mögliches chron. Q-Fieber
Positive PCR aus Gewebe oder EDTA-Blut oder eine hochpositive Serologie für IgG-Antikörper gegen Phase I ( $\geq 1:800-1:1024$ ) <b>in Kombination mit</b> einer gemäß Duke-Kriterien <sup>10</sup> gesicherten Endokarditis oder Zeichen einer Gefäßprotheseninfektion in bildgebenden Verfahren	hochpositive Serologie für IgG-Antikörper gegen Phase I ( $\geq 1:800-1:1024$ ) <b>in Kombination mit</b> Herzklappenschaden außerhalb der Duke-Kriterien oder bekanntem Aneurysma / Herzklappenprothese ohne Infektionszeichen in bildgebenden Verfahren oder vermutete Hepatitis, Osteomyelitis oder Schwangerschaft oder sonstiger klinischer Zeichen eines chronisches Infektionsgeschehens	hochpositive Serologie für IgG-Antikörper gegen Phase I ( $\geq 1:800-1:1024$ ) <b>ohne</b> sonstige den beiden anderen Klassifizierungen entsprechende Krankheitszeichen

Tabelle 2: Diagnostik-Guidelines zum chronischen Q-Fieber Prof. Raoult<sup>20</sup>

Endokarditis		
<p><b>A-Kriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positive Kultur aus Herzklappengewebe</li> <li>• Positive PCR aus Herzklappengewebe</li> <li>• Positive Immunhistochemie aus Herzklappengewebe</li> </ul>	<p><b>B-Kriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positive Kultur bzw. PCR aus Blut oder Embolus</li> <li>• hochgradig positive Serologie für IgG-Antikörper gegen Phase I &gt;1:6400</li> <li>• Zeichen der Endokarditis in bildgebenden Verfahren (Vegetation, Abszess, Klappendehiszenz oder- insuffizienz)</li> </ul>	<p><b>C-Kriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbekannte Herzstrukturerkrankung</li> <li>• Fieber &gt; 38°C,</li> <li>• Mykotisches Aneurysma</li> <li>• Septische Embolien</li> <li>• positive Serologie für IgG-Antikörper gegen Phase I &gt;1:800 und &lt; 1:6400</li> <li>• intrakranielle oder konjunktivale Hämorrhagien</li> <li>• immunologische und für eine Endokarditis typische Begleitphänomene</li> </ul>
<p><b>Eindeutiges („definite“) chron. Q-Fieber:</b> bei Erfüllen eines A-Kriteriums <i>oder</i> zweier B-Kriterien <i>oder</i> einem B- plus dreier C-Kriterien</p>		
<p><b>Mögliches („possible“) chron. Q-Fieber:</b> Erfüllen eines B plus zweier C-Kriterien <i>oder</i> dreier C-Kriterien</p>		

Auch diese Guidelines seien der Übersichtlichkeit halber für die Endokarditis in tabellarischer Form aufgeführt. Die Guidelines für die Gefäßinfektion sind in Analogie dazu gehalten und nicht explizit mit aufgeführt (Tab. 2).

Die vorgestellten Diagnostik-Guidelines für das chronische Q-Fieber sind nicht in Gänze deckungsgleich, geben aber durch die gemeinsamen Kernelemente gute Richtlinien bei der Beurteilung eines Verdachtes auf das Vorliegen eines chronischen Q-Fiebers. Die retrospektive Analyse der Daten und der Erfahrungen aus dem mehrjährigen niederländischen Ausbruch belegen aber eine hohe Sensitivität der niederländischen Consensus-Guidelines und beziehen eine größere Bandbreite an klinischen Manifestationsformen mit ein<sup>19</sup>.

### Therapie aller Entitäten

Die Wahl des Therapieregimes des Q-Fiebers ist nicht nur abhängig vom Stadium akut oder chronisch, sondern auch von der Manifestationsform und den individuellen Patienteneigenschaften. Grundsätzlich kommen aufgrund der Biologie des Erregers  $\beta$ -Lactam-Antibiotika nicht in Betracht.

#### Akutes Q-Fieber

Das Mittel der Wahl zur Therapie des akuten Q-Fiebers bei Erwachsenen und Kindern nach dem achten Lebensjahr ist Doxycyclin<sup>21</sup>. Die Tagesgesamtdosis entspricht dabei der Hochdosisempfehlung der EUCAST, es wird vornehmlich eine Therapiedauer von 2-3 Wochen empfohlen<sup>6</sup>. Sollte eine Tetracyclintherapie nicht möglich sein, können alternativ Fluorchinolone der dritten oder vierten Generation verabreicht werden<sup>22</sup>, Ciprofloxacin ist *in vitro* Levo- und Moxifloxacin hingegen unterlegen<sup>23</sup>. Weitere Therapieoptionen stellen Makrolide oder Cotrimoxazol dar<sup>23</sup>.

Bei Kindern bis zum Alter von acht Jahren wird das Therapieregime durch die Kontraindikation der Tetracycline und der Fluorchinolone beeinflusst. Im amerikanischen

Schrifttum existieren zwar Empfehlungen einer kürzeren und dosisangepassten Doxycyclintherapie (2,2 mg/kg - max. 100mg pro Dosis- 2x tgl. für 5 Tage) für Kinder ohne Risikofaktoren einer Chronifizierung<sup>6</sup>, aber auch diese Empfehlungen nehmen das im Übrigen als Mittel der Wahl beschriebene Cotrimoxazol auf<sup>24,25</sup>. Nicht zuletzt lässt sich aber auch die Alternativempfehlung für erwachsene Patienten, nämlich die Verwendung eines Vertreters aus der Wirkstoffgruppe der Makrolide, auf pädiatrische Patienten übertragen<sup>2</sup>.

Schwangere Patientinnen mit akutem Q-Fieber können ebenfalls mit Cotrimoxazol als Mittel der ersten Wahl therapiert werden, sofern notwendig kann postpartal dann auf ein tetracyclinhaltiges Therapieregime umgestellt werden<sup>7</sup>. Zur notwendigen Therapiedauer ist die Datenlage knapp, eine Therapiedauer von 2-3 Wochen sollte aber keinesfalls unterschritten werden. Es gibt auch einzelne Hinweise auf den zusätzlichen Nutzen einer Langzeittherapie, welche mit einem Zeitraum von 5 Wochen umrissen wird<sup>26</sup>. Alternativ bietet sich Clarithromycin an, für das in Kombination mit Rifampicin und einer Therapiedauer von 2-3 Wochen Erfahrungen vorliegen<sup>27</sup>. Grundsätzlich sollte die Wahl des Therapieregimes bei schwangeren Patientinnen interdisziplinär abgestimmt werden.

#### Chronisches Q-Fieber

Die Therapie des chronischen Q-Fiebers ist in der Regel eine zeitlich ausgedehnte Kombinationstherapie, die in deutlichem Maße durch die Organmanifestation mitbestimmt wird.

Bei erwachsenen Patienten bzw. bei Kindern nach dem achten Lebensjahr stellt die Kombination aus Doxycyclin (2x 100 mg tgl.) und Hydroxychloroquin (3x 200 mg tgl.) das therapeutische Vorgehen der Wahl dar. Hydroxychloroquin entfaltet seine Wirkung durch eine Erhöhung des pH-Wertes der Lysosomen, in denen sich der Erreger aufhält und vermindert so den pH-Wert-assoziierten Wirkungsverlust des Doxycyclin<sup>21,2</sup>. Als alternatives Regime

steht die Kombination aus Doxycyclin und einem Fluorchinolon zur Verfügung, dieses Regime scheint auf Grundlage vorliegender Daten sogar annähernd gleichwertig<sup>28</sup>. In diesem Zusammenhang muss auf das Therapeutic Drug Monitoring (TDM) des Doxycyclin verwiesen werden. Es zeigt sich bei einer zielspiegelgesteuerten Doxycyclingabe von > 5 µg/ml ein deutlich besseres serologisches Ansprechen auf die initiierte Therapie als ohne TDM.

Die Therapiedauer ist durchaus noch Gegenstand von Diskussionen. Bei nicht-kardialen Entitäten des chronischen Q-Fiebers sollte zunächst eine Therapiedauer von mindestens einem Jahr veranschlagt werden, bei der Endokarditis sogar mindestens 18 Monate<sup>10</sup>. Liegt sogar eine Endokarditis auf Grundlage einer Klappenprothese vor, muss mit einer Therapiedauer von bis zu zwei oder drei Jahren gerechnet werden<sup>29</sup>. Unabhängig von einer pharmakologischen Therapie stellt die Frage nach der operativen Sanierung einen weiteren und ebenso wichtigen Baustein dar. Infektionen von Gefäßprothesen können im Hinblick auf die Dauer der antibiotischen Therapie und der Entscheidung zur chirurgischen Intervention in Analogie betrachtet werden. Grundsätzlich sollte neben den beschriebenen Therapiezeiträumen eine Steuerung der Therapiedauer anhand eines regelmäßigen, z.B. alle drei Monate stattfindenden, serologischen Monitorings erfolgen. So sollte bei Ausbleiben eines vierfachen Titerrückgangs der IgG- und IgA-Antikörper gegen die Phase I sowie bei Persistenz entsprechender IgM-Antikörper eine weitere Therapieprolongierung veranlasst werden<sup>2</sup>.

Im seltenen Fall eines sich bereits im frühen Kindesalter manifestierenden chronischen Q-Fiebers, hier scheinen

Gelenk- oder Knocheninfektionen zu dominieren<sup>30</sup>, liegen insgesamt nur wenige Daten zum therapeutischen Vorgehen vor. Vor dem Hintergrund des Indikations- bzw. Nebenwirkungsprofils des Therapieregimes bei Erwachsenen muss die Abwägung erfolgen, ob ein Tetracyclin-, Hydroxychloroquin- oder Chinolon-haltiges Vorgehen gewählt wird, oder eine therapeutische Entscheidung zu Gunsten eines Makrolids, ggf. in Kombination mit Rifampicin getroffen wird. Die Therapiedauer erscheint für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten sinnvoll<sup>2</sup>.

In Analogie dazu muss bei Schwangeren ebenso eine solche Abwägung getroffen werden, wobei hier die Möglichkeit einer postpartalen Therapieumstellung besteht.

Abschließend soll noch die Frage nach der seltenen Herausforderung einer Q-Fieber Meningoenzephalitis beleuchtet werden. Die vorliegenden Fallberichte zeigen kein einheitliches therapeutisches Bild<sup>31,32</sup>, die Datenlage ist insgesamt als knapp zu bewerten. Unter anderem finden sich auch bei dieser Entität Kombinationstherapien mit Doxycyclin und Hydrochloroquin<sup>33</sup>. Aus pharmakologischen Überlegungen heraus kann aber eine Doxycyclin-Tagesdosis von bis zu 400 mg in Erwägung gezogen werden. Alternativ ist auch der Einsatz einer Fluorchinolontherapie im Falle einer Meningoenzephalitis denkbar<sup>34</sup>. Nicht zuletzt lassen pharmakologische Gründe auch die Diskussion über Cotrimoxazol als Kombinationspartner bei dieser Entität sicher zu. Ebenso ungeklärt ist die Dauer der Therapie, hier sollten klinisches und serologisches Ansprechen mit in die Therapiesteuerung einbezogen werden.

Tabelle 3a: Überblick der Therapieoptionen „AKUTES Q-Fieber“

Patientenkollektiv	Empfohlenes Therapieregime	Alternatives Therapieregime
<b>Erwachsene und Kinder &gt; 8 Jahre</b>	Doxycyclin 100mg p.o. 2x tgl. (2-3 Wochen)	Levofloxacin 500 mg p.o. 2x tgl. / Moxifloxacin 400mg p.o. 1xtgl. <i>oder</i> Clarithromycin 500 mg p.o. 2x tgl (2-3 Wochen)
<b>Schwangere</b>	Cotrimoxazol 160+800mg 2x tgl. (2-3 Wochen) <b>in Absprache</b> mit dem behandelnden Gynäkologen	Clarithromycin 500 mg p.o. 2x tgl., ggf. <b>plus</b> Rifampicin 2x300 mg (2-3 Wochen)
<b>Kinder ≤ 8 Jahre</b>	Cotrimoxazol gemäß den altersangepassten Dosierungsempfehlungen. (2-3 Wochen) <i>oder</i> Clarithromycin gemäß den altersangepassten Dosierungsempfehlungen (2-3 Wochen)	Nach Maßgabe des Klinikers: Doxycyclin 2,2 mg/kg KG (max. 100mg pro Dosis) 2x tgl. (5 Tage – längere Gabe ist zu vermeiden bzw. nur bei Hochrisikopatienten eine 14 tägige Gabe im Sinne einer Nebenwirkungsabwägung)
<b>Patienten mit Meningoenzephalitis</b>	Doxycyclin 200mg p.o. 2x tgl. <b>plus</b> Hydroxychloroquin 200 mg 3x tgl. (mind. 3 Wochen, Steuerung nach klinischem Ansprechen)	Levofloxacin 500mg i.v. 2x tgl. (mind. 3 Wochen, Steuerung nach klinischem Ansprechen)

Tabelle 3b: Überblick der Therapieoptionen „CHRONISCHES Q-Fieber“

Patientenkollektiv	Empfohlenes Therapieregime	Alternatives Therapieregime
<b>Erwachsene und Kinder &gt; 8 Jahre (Endokarditis, Gefäßprotheseninfektionen, Myokarditis, Hepatitis, osteo-artikuläre Infektionen)</b>	Doxycyclin 100mg p.o. 2x tgl. <b>plus</b> Hydroxychloroquin 200 mg 3x tgl.  (Bei Endokarditis gilt: 1,5 Jahre bei Nativklappe 2-3 Jahre bei Klappenprothese) grundsätzlich Steuerung über serologisches Monitoring	Doxycyclin 100mg p.o. 2x tgl. <b>plus</b> ein Fluorchinolon der 3. oder 4. Generation in Hochdosis.  (Bei Endokarditis gilt: 1,5 Jahre bei Nativklappe 2-3 Jahre bei Klappenprothese) grundsätzlich Steuerung über serologisches Monitoring
<b>Kinder ≤ 8 Jahre mit (Endokarditis, Myokarditis, Hepatitis, skelettale Infektionen)</b>	Grundsätzlich Einzelfallbeurteilung in enger Kooperation mit dem Pädiater zum genauen Nutzen/Nebenwirkung-Kalkulation. (Tetracyclin- und Chinolon-Kontraindikation im Kindesalter). Ggf. Kombination eines Makrolids mit Rifampicin oder Verwendung eines an sich kontraindizierten Antibiotikums nach entsprechender Aufklärung und unter engmaschiger Kontrolle	
<b>Schwangere (Endokarditis, Myokarditis, Hepatitis, skelettale Infektionen)</b>	Kombination eines Makrolids (Erythromycin) mit Rifampicin, nach der Geburt Regimewechsel.  Grundsätzlich Einzelfallbeurteilung in enger Kooperation mit dem Pädiater und Gynäkologen zum genauen Nutzen/Nebenwirkung-Kalkulation. (Tetracyclin- und Chinolon-Kontraindikation in der Schwangerschaft).	

## Literatur

- European Centre for Disease Prevention and Control. Q fever. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm.
- Eldin, C. et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a paradigm change. Clin. Microbiol. Rev. 30, 115–190 (2017).
- Abnave, P., Muracciole, X. & Ghigo, E. *Coxiella burnetii* lipopolysaccharide: What do we know? Int. J. Mol. Sci. 18, 2509 (2017).
- Minnick, M. F. & Raghavan, R. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. Adv. Exp. Med. Biol. 984, 231–248 (2012).
- Hackert, V. H. et al. Q fever: single-point source outbreak with high attack rates and massive numbers of undetected infections across an entire region. Clin. Infect. Dis. 55, 1591–1599 (2012).
- Anderson, A. et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. MMWR Recomm. Rep. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep. 62, 1–30 (2013).
- Raoult, D., Fenollar, F. & Stein, A. Q Fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. Arch. Intern. Med. 162, 701 (2002).
- España, P. P., Uranga, A., Cillóniz, C. & Torres, A. Q fever (*Coxiella burnetii*). Semin. Respir. Crit. Care Med. 41, 509–521 (2020).
- Maurin, M. & Raoult, D. Q fever. Clin. Microbiol. Rev. 12, 518–553 (1999).
- Habib, G. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur. Heart J. 36, 3075–3128 (2015).
- Coxiella burnetii* - Erreger des Q (query)-Fiebers. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56, 1178–1190 (2013).
- Klee, S. et al. Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of *Coxiella burnetii*. BMC Microbiol. 6, 2 (2006).
- Miller, H. K. et al. Trends in Q fever serologic testing by immunofluorescence from four large reference laboratories in the United States, 2012–2016. Sci. Rep. 8, (2018).
- Raven, C. F. H., Hautvast, J. L. A., Herremans, T., Leenders, A. C. A. P. & Schneeberger, P. M. Solitary IgM phase II response has a limited predictive value in the diagnosis of acute Q fever. Epidemiol. Infect. 140, 1950–1954 (2012).
- Honarmand, H. Q Fever: an old but still a poorly understood disease. Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. 2012, 1–8 (2012).
- Raoult, D. et al. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch. Intern. Med. 159, 167 (1999).
- Healy, B., Llewelyn, M., Westmoreland, D., Lloyd, G. & Brown, N. The value of follow-up after acute Q fever infection. J. Infect. 52, e109–e112 (2006).
- Schneeberger, P. M., Wintenberger, C., van der Hoek, W. & Stahl, J. P. Q fever in the Netherlands – 2007–2010: What we learned from the largest outbreak ever. Médecine Mal. Infect. 44, 339–353 (2014).
- Kampschreur, L. M. et al. Chronic Q fever diagnosis - Consensus guideline versus expert opinion. Emerg. Infect. Dis. 21, 1183–1188 (2015).
- Raoult, D. Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus. J. Infect. 65, 102–108 (2012).
- Kersh, G. J. Antimicrobial therapies for Q fever. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11, 1207–1214 (2013).
- Bossi, P. et al. Bichat guidelines for the clinical management of Q fever and bioterrorism-related Q fever. Eurosurveillance 9, 37–38 (2004).
- Lever, M. S., Bewley, K. R., Dowsett, B. & Lloyd, G. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to azithromycin, doxycycline, ciprofloxacin and a range of newer fluoroquinolones. Int. J. Antimicrob. Agents 24, 194–195 (2004).
- Delsing, C. E., Kullberg, B. J. & Bleeker-Rovers, C. P. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. 68, 6 (2010).
- Maltezou, H. C. & Raoult, D. Q fever in children. Lancet Infect. Dis. 2, 686–691 (2002).
- Carcopino, X., Raoult, D., Bretelle, F., Boubli, L. & Stein, A. Managing Q fever during pregnancy: The benefits of long-term cotrimoxazole therapy. Clin. Infect. Dis. 45, 548–555 (2007).
- Hellmeyer, L., Schmitz-Ziegler, G., Slenczka, W. & Schmidt, S. [Q Fever in pregnancy: a case report and review of the literature]. Z. Geburtshilfe Neonatol. 206, 193–198 (2002).
- van Roeden, S. E. et al. Treatment of chronic Q fever: Clinical efficacy and toxicity of antibiotic regimens. Clin. Infect. Dis. 66, 719–726 (2018).

29. Calza, L., Attard, L., Manfredi, R. & Chiodo, F. Doxycycline and chloroquine as treatment for chronic Q fever endocarditis. *J. Infect.* 45, 127–129 (2002).
30. Sachs, N. et al. Chronic Q fever infections in Israeli children: A 25-year Nationwide Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 37, 212–217 (2018).
31. Drancourt, M. et al. Q fever meningoencephalitis in five patients. *Eur. J. Epidemiol.* 7, 134–138 (1991).
32. Ferrante, M. A. & Dolan, M. J. Q Fever meningoencephalitis in a soldier returning from the Persian Gulf war. *Clin. Infect. Dis.* 16, 489–496 (1993).
33. Allan-Blitz, L.-T., Sakona, A., Wallace, W. D. & Klausner, J. D. *Coxiella burnetii* endocarditis and meningitis, California, USA, 2017. *Emerg. Infect. Dis.* 24, 1555–1557 (2018).
34. Nau, R., Sörgel, F. & Eiffert, H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 858–883 (2010).

## Korrespondenzadressen

Dr. Patrick Vollmar  
 MVZ Dr. Eberhard und Partner Dortmund (ÜBAG)  
 - Mikrobiologie -  
 Balkenstr. 17-19  
 44137 Dortmund  
 E-Mail [vollmar@labmed.de](mailto:vollmar@labmed.de)

Dr. Rosina Ehmann  
 Kompetenzbereich II  
 Virologie & Rickettsiologie  
 Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr  
 Neuherbergstraße 11  
 80937 München  
 E-Mail [RosinaEhmann@bundeswehr.org](mailto:RosinaEhmann@bundeswehr.org)