

Diplomarbeit

Q- Fieber in Österreich 2013

eingereicht von

Sebastian Rapf

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinische Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin

unter der Anleitung von

Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr. Ines Zollner-Schwetz

Graz, 06.05.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.05.2015

Sebastian Rapf eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle sehr herzlich bei Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr. Ines Zollner-Schwetz für die kompetente und auch geduldige Betreuung während der gesamten Diplomarbeit bedanken. Selbst bei großem Stress, wegen der alltäglichen Arbeit, konnten Sie immer Zeit für mich finden.

Ich möchte mich außerdem bei meinem gesamten erweiterten Familienkreis bedanken, für das alljährliche Mitverfolgen meines Fortschrittes während des Studiums. Ich danke meiner Oma Edith für das rund 35-malige Daumenhalten und Mitfiebern während all meiner Prüfungen des gesamten Studiums. Ich möchte mich bei meinem Onkel Andi bedanken, der mich über fünf Jahre lang bei jedem geschäftlichen Besuch in Graz zum Essen bei einem indischen Restaurant eingeladen hat und mir dabei über die neuesten Geschehnisse unserer Familie berichtete. Ich möchte meinen Schwestern Anna und Kathi danken, die mir mit Rat und Tat beigestanden sind und vor allem meinen Eltern, die immer ein offenes Ohr für meine Probleme des Alltages hatten und mir überhaupt den Aufenthalt in Graz finanzierten.

Als letztes möchte ich mich noch bei meinen langjährigen Studienkollegen und Freunden bedanken, mit denen ich wahre Abenteuer in Graz und in aller Welt erlebte. Mit denen ich die langweiligsten, aber auch die gefürchtetsten Momente des Studiums überstand. Also danke an Gauda, Spendelius, Davidoff, Pimp und die restlichen Stützen während des Studiums Krbuse, Motl und Lorenz.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	1
Abbildungsverzeichnis	2
Zusammenfassung	3
Abstract	4
1. Einleitung:	1
1.1. Geschichte des Keimes:	1
1.2. Mikrobiologie:	1
1.3. Übertragung:	3
1.3.1. Natürliche Reservoirs:	3
1.3.2. Übertragungswege zum Menschen:	4
1.3.3. Risikogruppen:	6
1.4. Epidemiologie:	7
1.4.1. Österreich speziell:	8
1.5. Klinik:	11
1.5.1. Akuter Verlauf:	11
1.5.2. Chronischer Verlauf:	14
Endokarditis:	15
1.5.3. Q-Fieber und Schwangerschaft:	18
1.6. Diagnose:	19
1.6.1. Kulturen:	20
1.6.2. Diagnostische Tests:	20
1.6.3. Diagnose bei akutem Q-Fieber:	22
1.6.4. Diagnose bei chronischem Q-Fieber:	23

1.7.	Behandlung von Q-Fieber:	26
1.7.1.	Schwangerschaft:	28
1.7.2.	Therapie im Fall einer chronischen Entwicklung:	28
1.7.3.	Allgemeine Empfehlung:	31
1.8.	Prävention:	31
1.8.1.	Impfung:	31
1.8.2.	Andere Möglichkeiten der Prävention:	33
1.9.	Benutzung als Biowaffe:	33
2.	Aktuelle Lage in Österreich:	35
2.3	Ergebnisse:	36
	Tabelle 2 Laborwerte während des stationären Aufenthaltes	37
2.4.	Diskussion	38
3.	Anhang – Fragebogen:	40
4.	Referenzen:	41

Abkürzungen

RFLP: Restriktions-Längen-Polymorphismus

PFGE: Pulsed-Field-Gelelektrophorese

LPS: Lipopolysaccharide

LCN-PCR: Low copy number – PCR

LCV: Large Cell Variant

SCV: Small Cell Variant

WBC: White Blood Cells

LDH: Lactatdehydrogenase

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

MIF: Mikroimmunofluoreszenz

mcg: Mikrogramm

IFA: Immunofluorescence Assay

WHO: World Health Organisation

C. burnetii: *Coxiella burnetii*

MHK: Minimale Hemmkonzentration

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hier konnte mittels Immunfluoreszenz *C. burnetii* in einem Makrophagen dargestellt werden. Man erkennt intrazellulär liegende große Vakuolen voller Bakterien (1).. 6

Abbildung 2: Thoraxröntgen eines Patienten mit Q-Fieber-Pneumonie (1) 12

Abbildung 3: Doghnut Granulom (siehe Pfeil) in einer Gewebprobe der Leber. Entnommen aus einem Patienten mit akuter Q-Fieber-Hepatitis. Hämatoxylin-Eosin-Färbung (1)..... 13

Zusammenfassung

Hintergrund: Q-Fieber ist eine Zoonose, die durch das Bakterium *Coxiella burnetii* ausgelöst wird und weltweit verbreitet ist. Bei einer rezenten österreichischen Studie lag die Seroprävalenz bei etwa 500 Gesunden bei 2% (Tobudic S, 2014). In Österreich gehört Q-Fieber nicht zu den meldepflichtigen Erkrankungen, daher ist die genaue Zahl der Erkrankungen unbekannt. Im Jahr 2009 wurden im Rahmen einer Erhebung drei Q-Fieber Fälle in Westösterreich identifiziert (Allerberger F, 2009). Ziel unserer Studie war, die Anzahl der Q-Fieber Fälle in Österreich im Jahr 2013 zu erheben.

Methoden: Es wurden 124 internistische Abteilungen in Österreich per Email kontaktiert und befragt, ob im Jahr 2013 stationäre oder ambulante Patienten/innen mit Q-Fieber diagnostiziert bzw. behandelt wurden.

Ergebnisse: Wir erhielten von 75 der 124 Abteilungen (60,5%) eine Rückmeldung. In keiner der Abteilungen wurden 2013 ambulante oder stationäre Patienten/innen mit Q-Fieber diagnostiziert bzw. behandelt.

Conclusio: Im Jahr 2013 konnten keine Q-Fieber Fälle nachgewiesen werden. Die Seroprävalenz von 2% legt den Verdacht nahe, dass Q-Fieber in Österreich unterdiagnostiziert oder bei den Patienten klinisch inapparent verlaufen ist.

Abstract

Background: Q-fever which is caused by *Coxiella burnetii* is a world wide spread disease. In 2013, an Austrian survey of 500 healthy participants found a seroprevalence of 2% (Tobudic S, 2014). The reason why there is no official count of patients with Q-fever, is that cases of Q-fever is not a notifiable disease in Austria. In 2009 a survey identified three cases of Q-Fever in the west of Austria. The aim of our survey is now to find the total number of Q-fever cases in Austria during 2013.

Methods: 124 departments of internal medicine were contacted by emails, asking them if there have been some cases of Q-fever, inpatient or outpatient, during the year 2013.

Results: 75 of the 124 departments of internal medicine (60,5%) answered our request. In the year 2013 no single case of Q-fever was diagnosed or treated in the departments.

Conclusions: During the year 2013, no case of Q-fever could be verified. The seroprevalence of about 2% suggests that there are many patients with Q-fever which are never diagnosed or simply don't develop clinical symptoms.

1. Einleitung:

1.1. Geschichte des Keimes:

Die Entdeckung des Bakteriums begann im Jahre 1937, als Edward Holbrook Derrick (1898-1976) bei Schlachthausarbeitern in Brisbane, Queensland, Australien, eine neue ausgebrochene Epidemie mit Fieber unklarer Genese untersuchte. Dadurch entstand auch der Name, der von *Coxiella burnetii* verursachten Krankheit, Q-Fieber. Das Q steht für „query“, was „fraglich“ oder „zweifelhaft“ bedeuten soll. Im gleichen Jahr waren MacFarlane Burnet und Marvis Freeman in der Lage, mittels Hämatoxilin-Eosin-Färbung das Bakterium aus Proben von Milzen aus infizierten Mäusen, Meerschweinchen und Affen unter dem Mikroskop zu entdecken und ordneten es fälschlicherweise zu den Rickettsia-Spezies ein. Den Namen bekam das Bakterium im folgenden Jahr von Cornelius B. Philip, der als erster eine neue Gattung vermutete und den Keim, zu Ehren von Herald Rea Cox und Burnet Macfarlane, *C. burnetii* nannte. Herald Rea Cox schaffte es als erster den Erreger in embryonierten Hühnereiern heranzuzüchten (1). In Europa beobachtete man erste Ausbrüche dieser Krankheit nach dem 2. Weltkrieg in Deutschland und 1956 in den Niederlanden (2).

1.2. Mikrobiologie:

C. burnetii ist ein Gram-negatives, aerob lebendes Bakterium. Aufgrund seiner geringen Größe, 0,2-0,4 Mikrometer breit und 0,4-1,0 Mikrometer lang, wirkt es unter dem Mikroskop fast wie ein kokkoides Bakterium, obwohl es zu den Stäbchen-Bakterium zählt. Zusätzlich ist *C. burnetii* ein strikt intrazelluläres Bakterium, was wiederum große Auswirkungen auf Therapie und Diagnose hat. Das Bakterium ist in der Lage eine sporen-ähnliche Hülle auszubilden, um sich dadurch von äußeren Umweltschäden zu schützen. Dadurch ändert sich ebenfalls sein Äußeres. Es nimmt dort seine kleinzellige-sporenähnliche Variante an. Durch

diese Fähigkeit ist *C. burnetii* äußerst widerstandsfähig gegen Hitze, Druck und chemischen Noxen. Damit ist der Keim in der Lage für Monate in der Umwelt zu überleben. Dieses kleinzellige Aussehen (=Small Cell Variant(SCV)) nimmt der Erreger auch an, wenn er intrazellulär liegt und in ein inaktives Stadium eingetreten ist. Wie genau dieser Prozess zur SCV-Form vonstattengeht, ist bislang noch nicht geklärt (1). Ein bestimmtes Protein, ein Porin namens P1, könnte diesen Prozess induzieren (3). Nur wenn das Bakterium in der Wirtszelle aktiv wird, kann man sein großzelliges Aussehen (=Large Cell Variant(LCV)) finden. *C. burnetii* ist nur in der LCV-Form in der Lage sich zu reproduzieren.

Aufgrund seines pleomorphen Aussehens wurde *C. burnetii* früher zu den *Rickettsien* gezählt, aber dank einer 16S rRNA Sequenzanalyse, wird der Keim heutzutage zur eigenen Gattung der *Coxiella*, einer Subgruppe der *Proteobacteria* gezählt. *C. burnetii* ist nahe zu den *Legionellen* und *Franzisellen* verwandt.

Früher wurde vermutet, dass eine geringe genetische Vielfalt bei *C. burnetii* Stämmen vorliegt, aber mittels RFLP (=Restriction Fragment Length Polymorphism) und PFGE (=Pulsed Field Gel Electrophoresis) konnte schließlich eine große genetische Heterogenität von *C. burnetii* Isolaten unterschiedlicher Herkunft gefunden werden (1). Die Genomgröße unter den verschiedenen Stämmen unterlag großer Vielfalt (4). Ebenfalls konnten Plasmide im Erreger gefunden werden. Ob diese Plasmide eine Rolle für die Entwicklung des akuten oder chronischen Verlauf führt, konnte nicht bewiesen werden(5).

Ein Kennzeichen von *C. burnetii* ist der rapide Wechsel des Erregers vom hochinfektiösen Phase I Antigen zum Phase II Antigen durch Änderung von physiochemischen und biologischen Eigenschaften des Antigens und ebenfalls eine schnelle Veränderung der Lipopolysaccharide (=LPS). Vermutet wird eine chromosomale Deletion in den LPS (6). Bei genauerer Betrachtung fehlen dem Phase II Antigen, im Vergleich zum Phase I Antigen,

einige Oberflächenproteine und deren LPS ist eindeutig kürzer. Auch die Zuckerverbindungen sind in beiden Antigenen unterschiedlich. Das Phase I Antigen enthält Zuckerverbindungen wie L-Virenose, Dehydrohydroxystreptose und GalactosamineUronyl-Alpha-(1,6)-Glucosamine, während diese beim Phase II Antigen fehlen (1).

1.3. Übertragung:

Im folgenden Kapitel werden die natürlichen Reservoirs, die üblichen, aber auch die unüblichen Übertragungswege zum Menschen und die größten Risikogruppen erklärt.

1.3.1.Natürliche Reservoirs:

Grundsätzlich sind Säugetiere, Vögel und viele Arthropoden die möglichen Reservoirs. Vor allem muss aber die, zu den *Arthropoden* zählende, Zecke als Hauptreservoir gezählt werden. Dabei kommt auch jede möglich Zeckenart in Betracht. Die Übertragung des Erregers an die Zecke verläuft entweder vertikal, damit meint man die Infektion der Eier über die Mutter(=transovariale Übertragung), sowie als auch horizontal, mittels Biss an Wildtieren wie Rotwild, Vögel, etc. Vor allem Zecken der Gattung *Rhipicephalus*, *Amblyomma* und *Dermacentor* sind die häufigsten Träger von *C. burnetii*. Wichtig ist noch zu erwähnen, dass Zecken nicht die Überträger dieser Krankheit auf den Menschen direkt sind, sondern dass sie damit Tiere, vor allem Nutztiere, anstecken können (7).

Es stellt sich die Frage, ob auch viele Wildtiere, wie zum Beispiel Rothirsch, Wildschwein, Mäuse, Wildvögel, etc., ebenfalls als natürliche Reservoirs von *C. burnetii* sind. Diese Frage konnte bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt werden. Ob diese Tiere mögliche Überträger für den Menschen sind, ist umstritten (8). Viele weitere Tiere, wie Katzen (9), Hunde (10), Huftiere, Beuteltiere, Affen, Fledermäuse, alle möglichen Vogelarten, Meerschweinchen, und

sogar Reptilien und Fische gelten als mögliche, aber seltene Infektionsquellen (11). Man erkennt, dass beinahe alle möglichen Tierarten als Reservoir für *C. burnetii* dienen können.

Der mit Abstand häufigste Infektionsweg zum Menschen ist der über landwirtschaftlich genutzten Tierarten, wie Ziegen, Schafe und Kühe (12). Hier ist der Erreger normalerweise in einer Art Ruhezustand. Die Tiere zeigen keinerlei Symptomatik. Nur bei erhöhten Zahlen von Aborten bei Ziegen und Schafen, könnte der Keim eine Rolle spielen (13).

Im Vereinigten Königreich wurden Ratten verdächtigt, dem Erreger ein ideales Reservoir zu bieten und als Beutetiere von Hauskatzen den Keim bis zum Menschen zu bringen (14). Weiters könnten Vögel und deren mitreisenden Parasiten den Erreger verbreiten (11).

1.3.2. Übertragungswege zum Menschen:

Die infizierten Säugetiere scheiden den Keim über ihren Urin, Kot, Milch und vor allem über ihre Geburtsrestprodukte, wie die Plazenta, aus (13). Der typische Übertragungsweg auf den Menschen, ist die Inhalation von Aerosolen. Die Aerosole stammen wiederum von kontaminierten und getrockneten Überresten von Urin, Kot und Geburtsprodukten (1). Aufgrund der Tatsache, dass *C. burnetii* gegenüber von Umweltnoxen sehr widerstandsfähig ist, kann der Erreger von den Tierweiden, mittels entsprechender Windstärke und Windrichtung, bis hin zu urbanen Gebieten des Menschen vordringen (15).

Weitere Übertragungsmöglichkeiten auf den Menschen sind transplazentar zum Fetus (16), der Konsum von unpasteurisierter Milch (17), Bluttransfusionen und über starke Verunreinigung von Wunden (18). Diese möglichen Infektionsquellen sind noch nicht vollständig bewiesen. Nur die Infektion über den Luftweg mittels Aerosolen gilt als gesichert. Diese Widersprüchlichkeit ergibt sich zum Beispiel dadurch, dass bei einem Versuch

Freiwillige kontaminierte Milch zu sich genommen haben und dabei nicht an Q-Fieber erkrankten (4).

Umstrittene Infektionswege sind die Übertragung von Mensch zu Mensch über Geschlechtsverkehr (19) und der Kontakt zu kontaminiertem, stehendem Wasser (8). Die Frau eines Q-Fieber Patienten entwickelte selbst die gleiche Krankheitssymptomatik, nachdem sie 15 Tage zuvor Geschlechtsverkehr mit ihrem Mann hatte. Es konnten keine anderen Infektionsquellen bei ihr gefunden werden und mithilfe einer PCR fand man im Samen ihres Mannes die DNA von *C. burnetii* (19). Bezüglich der Theorie über kontaminiertes Wasser gibt es 2 Studien. Bei der ersten fiel den Forschern bei einer Fall-Kontroll Studie in Französisch Guyana auf, dass ihre Q-Fieber Patienten keinen Kontakt zu infizierten Tieren hatten und die nahe liegendste Infektionsquelle verschmutztes Wasser sein musste (8). Eine zweite Studie zeigte, dass Kontakt mit Kühen, Schweinen, Wildtieren und mit natürlichem Teichwasser, ein Risikofaktor für die Seropositivität auf *C. burnetii* für Tierärzte waren (20).

Viele Mikroorganismen, speziell intrazelluläre Mikroorganismen, nützen verschiedene eukaryote Rezeptoren, wie Integrins, um einen Zugang zu ihren Zielzellen zu erlangen. Wie *Legionella pneumophila* und *Mycobacterium tuberculosis* nutzt auch *C. burnetii*, im Stadium mit dem Phase I Antigen, den CR3-Rezeptor, um in Makrophagen oder Monozyten des Wirtes einzudringen. Im Stadium von Phase II Antigen nutzt der Keim wiederum LRI (=Leucocyte Response Integrin α -v/ β -3) und IAP (=Integrin Associated Protein) um in Monozyten oder Makrophagen des Wirtes einzudringen. Der Erreger fusioniert, nachdem er in die Wirtszelle eingedrungen ist, mit den Lysosomen des Makrophagen und bildet dadurch eine einzelne, lange, säurehaltige Vakuole aus, in der er sich durchgehend aufhält und vermehrt (1).

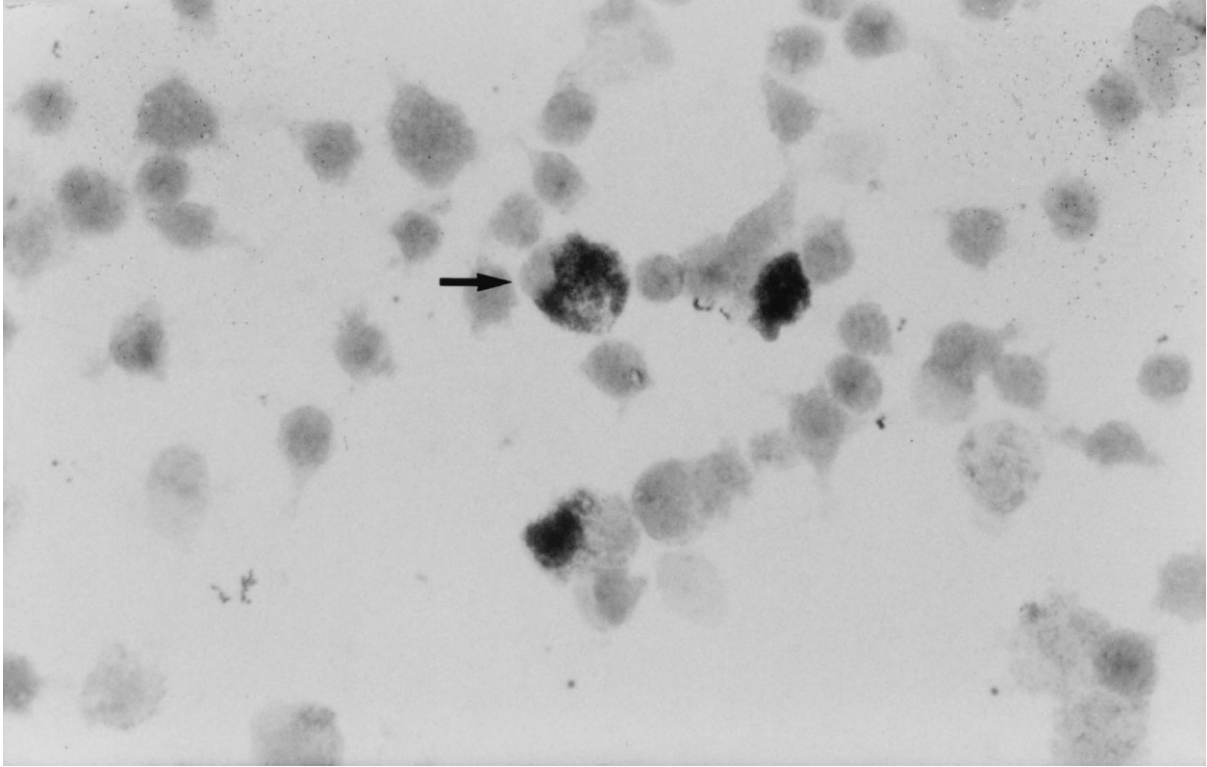


Abbildung 1: Hier konnte mittels Immunfluoreszenz *C. burnetii* in einem Makrophagen dargestellt werden. Man erkennt intrazellulär liegende große Vakuolen voller Bakterien (1)

1.3.3. Risikogruppen:

Hochrisikogruppen sind:

- Personen, die in Kontakt mit Tieren von landwirtschaftlichen Betrieben sind (21)
- Personen, die in Windrichtung von Farmen und kontaminiertem Dünger, Stroh und Staub leben
- Forscher, die im Labor mit *C. burnetii* arbeiten
- Schlachthofarbeiter
- Arbeiter in Wollfabriken (22)
- Veterinärmediziner (19).

Grundsätzlich sind am meisten Personen bedroht, die beruflich bedingt dem Keim ausgesetzt sind. Bei den vorher erwähnten, untersuchten 508 Tierärzten, waren 22 Prozent seropositiv (19). Es gibt auch auf den ersten Blick ungewöhnliche berufliche Expositionen. Das zeigt

auch der Fall von vier an Q-Fieber erkrankten Mitarbeiter einer Kosmetikfirma, die mit fetalen Schafsprodukten arbeiteten (23).

Normalerweise kann jede Altersgruppe an Q-Fieber erkranken. Am häufigsten Betroffen sind Männer vom 30. bis zum 70. Lebensjahr (24). Männer sind häufiger betroffen als Frauen und Kinder, denn Männer arbeiten häufiger in Berufen mit hoher Ansteckungsgefahr (wie Schlachthausarbeiter, etc.). Frauen und Kinder entwickeln eher asymptomatische Infektionen als Männer (25). Ebenfalls verdächtigt man bestimmte Sexualhormone, die eine Erkrankung durch *C. burnetii* begünstigen (26). Ethnische Hintergründe spielen keine Rolle im Verlauf der Infektion (1).

1.4. Epidemiologie:

C. burnetii ist weltweit verbreitet. Eine Ausnahme ist Neuseeland. Neuseeland dürfte frei von Q-Fieber sein, weil diese Insel sehr abgelegen liegt und dort strikte Kontrollen bei der Einfuhr von Lebensmitteln und Tieren gelten (27). Größere Ausbrüche wurden bis jetzt in Großbritannien (28), Deutschland (29), Bulgarien (30), Südfrankreich (31), und vor allem in den Niederlanden beobachtet (32). Auch in Nordamerika wurden schon einige kleinere Epidemien dokumentiert (33). In Französisch-Guyana ist der Erreger *C. burnetii* für 28 Prozent aller Pneumonien verantwortlich (34). Die meisten Ausbrüche treten im Frühling oder frühen Sommer auf (24). Ein mögliche Erklärung ist das Austreiben der Nutztiere auf die Weiden und die dadurch erhöhte Staubbelastung (Kot der Tiere, etc.) kontaminiert mit *C. burnetii*. (24) (20).

Weltweites Aufsehen erregten die Ausbrüche in den Niederlanden im Jahre 2007 mit 168 (35), 2008 mit 1000 und 2009 mit 2300 an Q-Fieber erkrankten Patienten (36). Die verantwortlichen Behörden waren auch deshalb alarmiert, weil die Niederlande noch im Jahre 1955 als *C. burnetii* – frei galten. Laut Kaplan konnte sich der Erreger, aufgrund des weltweit

steigenden Transportes von Nutztieren ausbreiten (37). Warum sich ausgerechnet in den Niederlanden derart große Ausbrüche entwickeln konnten, wird in den besonderen Gegebenheiten dort vermutet. Die Niederlande ist einer der am dichtest besiedelten Staaten der Welt. Der Aufbau eines Bauernhofes ist in den Niederlanden völlig anders als zum Beispiel in Österreich. Während in den Niederlanden 1.2 Millionen Schafe und 400 000 Ziegen auf nur 350 Farmen verteilt sind, sind es in Österreich 389.379 Schafe auf 15.276 Bauernhöfe und 77.655 Ziegen auf 10.278 Bauernhöfe. Obwohl Österreich die doppelte Größe der Niederlande aufweist, leben in Österreich nur 8,3 Millionen Einwohner, während in den Niederlanden 16 Millionen Einwohner leben. Vergleicht man nun diese zwei Länder, kommt man in Österreich auf sieben Ziegen pro Bauernhof und in den Niederlanden auf 1142 Ziegen pro Bauernhof. Diese Massentierhaltung könnte ein Hauptgrund für die Epidemie gewesen sein. Jedoch gibt es auch Sorge in Österreich, denn die Suburbanisierung könnte in den nächsten Jahrzehnten immer mehr Menschen in Kontakt mit dem Erreger bringen (38).

1.4.1. Österreich speziell:

Die ersten Fälle von Q-Fieber in Österreich wurden 1948 in Kärnten, von Dr. Hintermann beobachtet. Er konnte fünf Fälle nachweisen und sie beschreiben. Vier Jahre später entdeckte Dr. Lass 360 Fälle von Q-Fieber Patienten in Tirol (39). Heutzutage wird zwar die von Dr. Lass entwickelte Technik der Diagnosestellung angezweifelt, aber dank eines Gutachtens der WHO, aus dem Jahre 1951, konnten vier von neun, als positiv getestete Sera, als tatsächlich positiv gewertet werden (37).

Um das natürliche Reservoir von *C. burnetii* rauszufinden, untersuchten slowakische Wissenschaftler Zecken, der Gattung *Ixodes ricinus*. Bei zwei in der alpinen Region Tirols gesammelten Zecken, konnte der Erreger entnommen und kultiviert werden (40). Weiters konnte eine Gruppe der Medizinischen Universität Wien mittels PCR *C. burnetii* in zwei von

900 in Österreich gesammelte Zecken nachweisen. Dieses Ergebnis konnte aber nicht mittels DNA-Sequenzierung überprüft werden. Diese zwei Zecken wurden in der Region Salzburg gesammelt (41).

Es wurden in den letzten 20 Jahren vermehrt Herden von Schafen, Kühen und Ziegen in Österreich auf Kontakt zu *C. burnetii* getestet. Im Jahr 1994 wurden Antikörper gegen den Erreger bei 6 Prozent von 1026 Schafen verteilt auf 435 Bauernhöfen gefunden. In einer weiteren Studie fand man eine Seroprävalenz von 0,4 – 9,9 Prozent bei 70 Schafen aus der Steiermark (39).

Aufgrund von älteren Studien wird die Seropositivität gegen *C. burnetii* in Österreich auf rund 0,6 – 6 Prozent geschätzt. Dies bestätigt nun auch die Studie aus dem Jahre 2009, die eine Seropositivität von 3,1 – 6,4 Prozent zeigte (37). Diese Vermutung wird auch durch Studien in unseren Nachbarländern wie aus dem südlichen Deutschland bestätigt. Dort war die Seroprävalenz 7,5 Prozent (38).

Im Jahre 2010 wurde an neun verschiedene Laboratorien aus allen neun Bundesländern eine Anfrage verschickt, um alle Daten von angeordneten Q-Fieber Tests, aus dem Jahre 2009 anonymisiert darzulegen. Gleichzeitig wurden alle Abteilungen für Infektionskrankheiten in Österreich nach dokumentierten Q-Fieber Fällen, ebenfalls aus dem Jahre 2009 befragt. Es wurden 5361 Antikörpertests durchgeführt, wobei 166 Proben positiv waren. Dies entsprach 3,1 Prozent. Im gleichen Jahr wurde eine Infektion durch *C. burnetii* bei drei Patienten diagnostiziert. Bei zwei Patienten konnte ein engerer Kontakt zu Nutztieren, wie Kühen festgestellt werden. Zwei Wochen vor Ausbruch des Q-Fiebers, konnten am Bauernhof, an dem einer der Patienten arbeitete, vermehrt Fehlgeburten an Kühen beobachtet werden. Unverzüglich nach Diagnosestellung der Krankheit wurden alle Tiere an diesem Bauernhof in Vorarlberg auf *C. burnetii* getestet. Aber der Erreger konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch bei der zweiten Person, die in engem Kontakt zu Schafen auf einem Bauernhof in Tirol stand, konnte der Erreger nicht bei den Tieren festgestellt werden (39).

Im Jahr 2013 wurde eine Studie unter der Leitung von Dr. Tobudic unternommen, die die Seroprävalenz von *C. burnetii*, *Francisella tularensis* und *Brucella abortus* und *Brucella melitensis* an Berufssoldaten des österreichischen Bundesheeres und an österreichischen Zivilisten darstellen sollte (42). Warum der Fokus dieser Studie sich ausgerechnet auf militärisches Personal richtete, war die historisch belegte häufige Erkrankung von Soldaten an diesen Erregern (43). Insgesamt nahmen 546 Personen an dieser Studie teil, davon waren 226 Berufssoldaten (41,4%) und 320 Zivilisten (58,6%). Das mediane Alter war 26 Jahre. 534 Teilnehmer waren männlich (97,8%). Richtet man die Aufmerksamkeit nur auf die Ergebnisse über *C. burnetii*, so wurden IgA- und IgG-Antikörper auf das Phase I-Antigen und IgM- und IgG-Antikörper auf das Phase II-Antigen gesucht. Die Tests wurden mittels ELISA durchgeführt. Bei elf Studienteilnehmern konnten Antikörper gegen *C. burnetii* gefunden werden. Das mediane Alter war 23 Jahre. Antikörper gegen das Phase II-Antigen wurden bei drei Personen gefunden, während fünf Personen grenzwertig positive Ergebnisse hatten. Eine Person zeigte grenzwertig positive Ergebnisse auf Antikörper gegen Phase I- und Phase II-Antigene. Zwei Teilnehmer hatten Antikörper gegen das Phase I-Antigen in ihrem Serum. Es konnte keine Verbindung zwischen militärischen Operationen im In- und Ausland gefunden werden. Rechnet man diese Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung Österreichs auf, so ergibt sich eine Seroprävalenz von 0-2% (42). Auf die gleichen Ergebnisse kam eine Studie aus den frühen 1990er Jahren (44). Die Studie von Tobudic konnte mögliche Auslandsreisen der Teilnehmer nicht beobachten, was als mögliche Fehlerquelle gewertet werden kann. Auch war die Anzahl der Antikörper-positiven zu gering, um etwaige Risiken zu erkennen (42).

In Österreich ist Q-Fieber eine nicht meldepflichtige Erkrankung. Dadurch wird die Überwachung des Erregers deutlich erschwert (39). Um aber das Q-Fieber eindeutig zu

diagnostizieren, sind vor allem der nötige Verdacht und speziell ausgerüstete Labore essentiell (45). Weil aber bei den vielen Patienten die Krankheit subklinisch verläuft, wird damit gerechnet, dass viele Fälle unerkannt bleiben (46). Im Raum der EU wiederum müssen Ausbrüche registriert und überwacht werden.

1.5. Klinik:

Die klinische Symptomatik ist meist subklinisch, oder mild. Als Beispiel könnte man eine Epidemie heranziehen, die in der Schweiz genauestens untersucht wurde. Von den 415 Q-Fieber Patienten, waren 224 (das wären 54 Prozent) asymptomatisch und nur 2 Prozent mussten, aufgrund von klinischen Symptomen stationär aufgenommen werden (46). Wie vorhin schon erwähnt, zeigen Männer, im Vergleich zu Frauen und Erwachsene, im Vergleich zu Kindern, mehr typische Symptome (25). Der Verdacht erhärtet sich immer mehr, dass der Genotyp von *C. burnetii* ebenfalls eine Rolle dabei spielt (47). Mittels bestimmter RFLP Muster wird derzeit versucht, die unterschiedlichen *C. burnetii* – Isolate ihrer jeweiligen Pathogenität, akut oder chronisch, zuzuordnen (48). Man erkennt somit, dass der Ablauf der Infektion noch nicht vollständig geklärt ist. *C. burnetii* kann ebenso ein chronisches Erschöpfungssyndrom verursachen. Diese Krankheit wird möglicherweise durch eine Zytokin-Dysregulation und Immunzell-Hypersensitivität, aufgrund der Persistenz des Erregers, verursacht (49).

Grundsätzlich wird das Q-Fieber in einen akuten und einen chronischen Verlauf eingeteilt (25):

1.5.1. Akuter Verlauf:

Die Inkubationszeit beträgt im Durchschnitt 20 Tage (46). Es gibt 3 mögliche Erscheinungsformen im akuten Verlauf.

Diese wären:

1. Selbst limitierende grippe-ähnliche Symptome
2. Atypische Pneumonie
3. Hepatitis

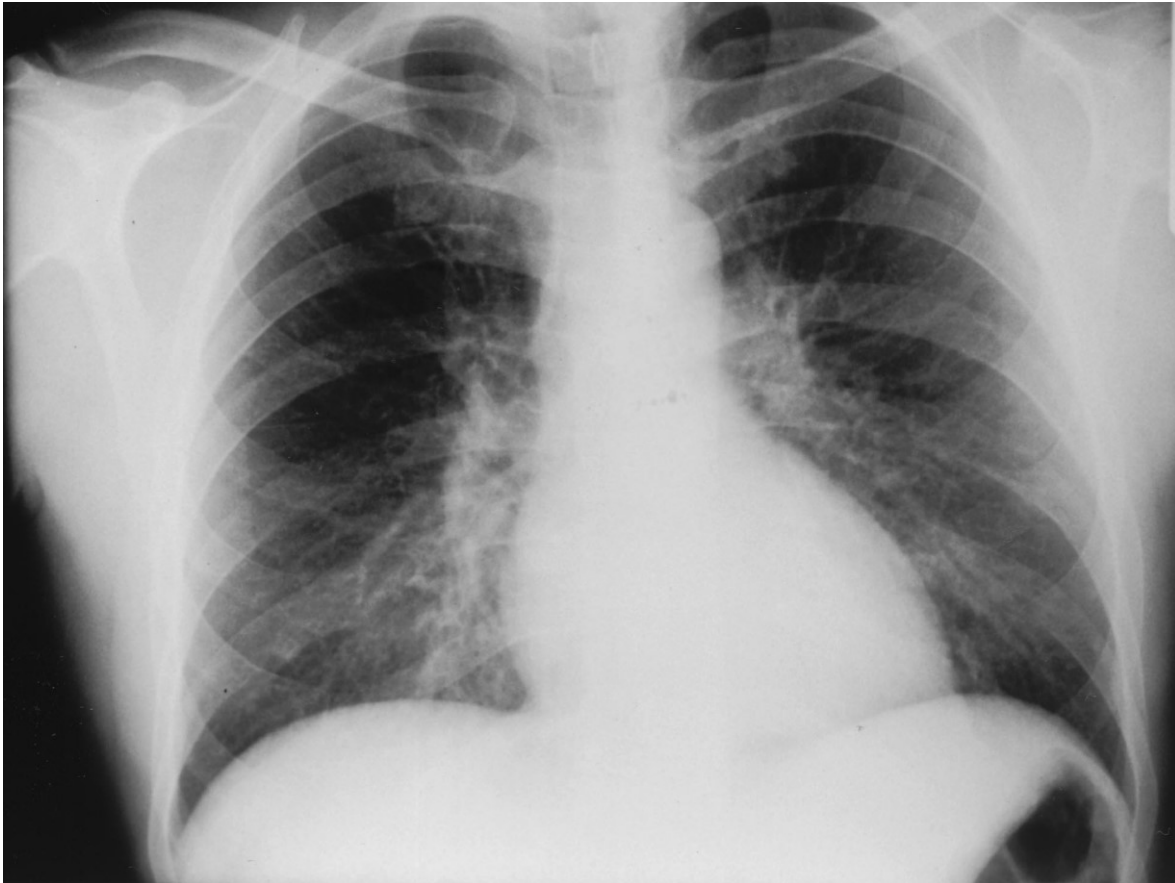


Abbildung 2: Thoraxröntgen eines Patienten mit Q-Fieber-Pneumonie (1)

1. Selbst limitierende grippe-ähnliche Symptome: Diese Erscheinungsform ist mit Abstand die häufigste. Die Symptome reichen von hohem Fieber und Schwäche, über Kopfschmerzen und Myalgien. Thoraxröntgen sind normalerweise negativ, obwohl die Infektion meist durch Aerosole übertragen wird.
2. Pneumonie: Während erstere die häufigste Symptomatik dieser Krankheit ist, ist die Pneumonie der häufigste Grund für eine klare Diagnose von Q-Fieber. Denn durch die grippe-ähnlichen Symptome werden diese Patienten oft nicht diagnostiziert,

geschweige denn hospitalisiert und/oder therapiert. Ganz im Gegenteil zur Pneumonie. Diese fasst einen nicht-produktiven Husten, Fieber und minimale auskultatorische Pathologien als übliche Symptomatik. Pleuraergüsse sind ebenfalls möglich. Die Symptome können von 10 bis 90 Tagen andauern. Einige Patienten aber entwickeln ein ARDS. Dadurch kann man sich die Mortalitätsrate von 0.5-1.5 Prozent erklären (25).

3. Hepatitis: Hier existieren wiederum 3 mögliche Formen:

- Eine Hepatitis, mit Hepatomegalie und Ikterus, die sich einer viralen Hepatitis ähnelt
- Eine Hepatitis mit Fieber und eine Erhöhung der Serumtransaminasen
- Ein anhaltendes Fieber unklarer Genese mit charakteristischen Granulomen in der Leberbiopsie. Einige Pathologen beschreiben diese Granulome als Doughnut-ähnlich aussehend, weil diese Granulome eine Lipidvakuole mit einem fibrinösen Randsaum beinhalten (50).

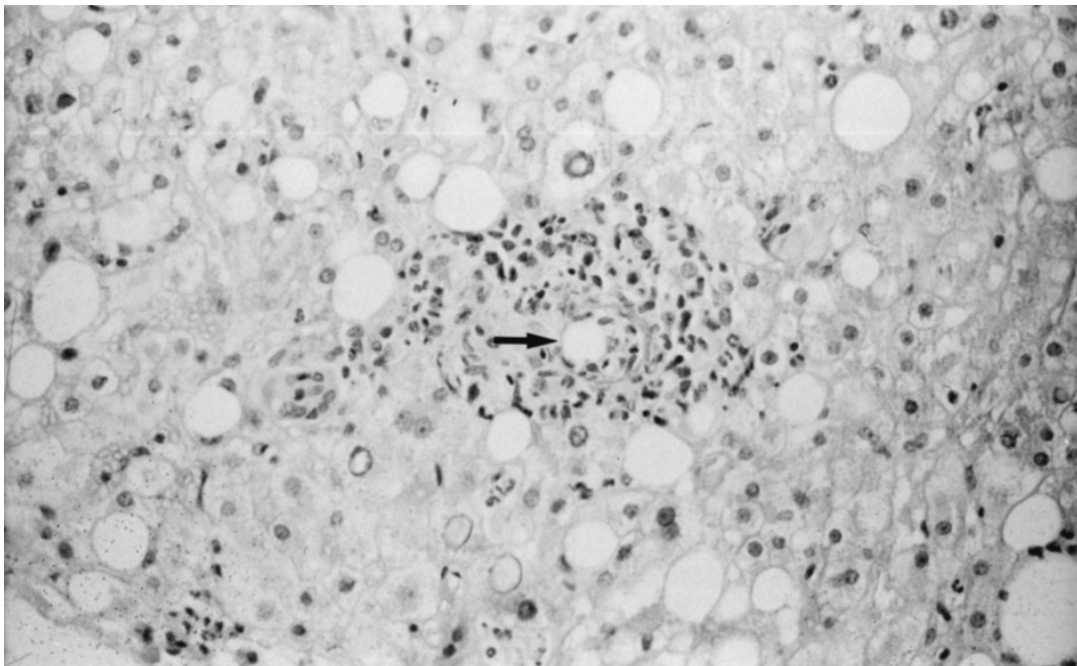


Abbildung 3: Doughnut Granulom (siehe Pfeil) in einer Gewebprobe der Leber. Entnommen aus einem Patienten mit akuter Q-Fieber-Hepatitis. Hämatoxylin-Eosin-Färbung (1).

Seltene Erscheinungsformen des akuten Q-Fiebers sind ein makulopapulärer Ausschlag (10 Prozent), Pericarditis und/oder Myokarditis (1 Prozent), aseptische Meningitis und/oder Encephalitis (1 Prozent) (51). Die Manifestation einer Myokarditis ist zwar ausgesprochen selten, aber es sollte erwähnt werden, dass bei einer Studie von 1276 Patienten mit Q-Fieber innerhalb von 15 Jahren, nur 8 davon eine Myokarditis entwickelten. Jedoch unter den insgesamt 12 Todesopfern waren 2 mit einer Myokarditis (52).

Weitere seltene Symptome sind Krämpfe, Koma, Polyradiculitis, Neuritis des Nervus opticus, Hämophagozytose, hämolytische Anämie, Gastroenteritis, Pankreatitis, vorübergehende hypoplastische Anämie, eine Lymphadenopathie, die einem Lymphom ähnelt, Erythema nodosum, Knochenmarknekrose, verringerte Sekretion von Antidiuretischen Hormon, mesangioproliferative Glomerulonephritis aufgrund von Antiphospholipid Antikörper, Orchitis, Epididymitis, Milzruptur und eine akalkulöse Cholezystitis (53).

Die klinische Manifestation hängt oft sehr von der geographischen Region ab, wo die Patienten sich infiziert haben. Zum Beispiel ist die Pneumonie häufiger im Osten von Kanada und im südlichen Spanien ist die Hepatitis weit häufiger (1). Welche klinischen Manifestationen ein Patient entwickelt hängt zum Teil von der jeweiligen betroffenen Person ab. Denn in einer großen retrospektiven Studie, die in 14 Jahren 1383 Fälle in Frankreich untersucht hat, war die häufigste klinische Manifestation eine Hepatitis bei jungen Patienten, während eine atypische Pneumonie häufiger bei älteren, oder HIV-positiven Patienten vorkam (25).

1.5.2. Chronischer Verlauf:

Die Definition einer chronischen Infektion von *C. burnetii* wird erst bei einer Dauer der Krankheit von mehr als 6 Monate benutzt (1). Dabei kann die Krankheit sich als symptomatisch, oder sich als klinisch stumm zeigen. Diese chronische Form kann sich auch

erst Jahre nach der Infektion zeigen (53). Im chronischen Verlauf vermehrt sich der Erreger über Jahre hinweg in den Makrophagen des Wirtes. Aufgrund seiner zunehmenden Zahl, reagiert auch das Immunsystem der betroffenen Person immer stärker. Das Resultat zeigt sich in einer übermäßigen Produktion von Antikörpern und Immunkomplexen. Diese Immunkomplexe und Antikörper, in Kombination mit der wachsenden Anzahl des Erregers, greifen schließlich auch die körpereigenen Organe an, wie das Herz, arterielle Gefäße, Knochen und die Leber (54).

Die häufigste Pathologie im chronischen Verlauf ist die Endokarditis. In einer großen retrospektiven Studie von Q-Fieber Patienten in den Jahren 1985 bis 1998, entwickelten 23 Prozent der Untersuchten eine chronische Infektion und 77 Prozent dieser wiederum eine Endokarditis (25). Weitere weniger häufigere Pathologien sind Infektionen von Prothesen, vor allem vaskuläre Prothesen, wie Stents (54), chronische Hepatitis mit darauffolgender Zirrhose, Osteoarthritis und Osteomyelitis. Dazu existieren noch weit seltenere Krankheitsbilder, wie Perikarderguss, pulmonale interstitielle Fibrose, Pseudotumor in der Lunge, Lymphom-ähnliche Symptome, Amyloidose und Kryoglobulinämie (53).

Endokarditis: Der klassische Endokarditis-Patient aufgrund von Q-Fieber ist männlich und um die 40 Jahre alt (37). Die meisten der Betroffenen mit einer Endokarditis durch *C. burnetii* hatten bereits bestehende Herzklappenschäden (25). Diese Schäden waren entweder schon diagnostiziert oder wurden erst im Rahmen der chronischen Q-Fieber Erkrankung entdeckt (55). Meist waren die Aorten-, Mitral-, oder auch künstliche Klappen betroffen. Deshalb ergibt sich die Empfehlung, dass bei allen Q-Fieber Patienten eine Echokardiographie durchgeführt werden soll (56). Falls diese Untersuchung eine Pathologie der Herzklappen feststellen kann, sollte prophylaktisch eine antimikrobielle Behandlung gestartet werden (57). Diese Klappenpathologien können kongenitalen, degenerativen, rheumatischen und selbst syphilitischen Ursprungs sein. Nicht zu vergessen sind auch die Klappenprothesen. In einer

Studie waren 55 Prozent der Endokarditis-Patienten Träger einer Klappenprothese. Am häufigsten ist die Aorten- und/oder die Mitralklappe betroffen (58). Der zweite mögliche Grund für das Entstehen einer Endokarditis war eine Immunsuppression insbesondere wenn die T-Zell Abwehr des Wirtes beeinträchtigt ist. Zwar ist bekannt, dass die T-Zell Abwehr nicht in der Lage ist, den Keim vollständig zu eradizieren, aber damit kann der Wirt die Ausbreitung des Erregers kontrollieren oder auch stoppen (1).

Untersucht man histologisch die betroffenen Areale des Herzens, so ist das histologische Bild sehr unspezifisch. Man findet häufig Konglomerate aus Thrombozyten und Fibrin, nekrotische Anteile mit oder ohne kalzifizierte oder ossifizierte Areale an der betroffenen Herzklappe, fokale Mikroabszesse, Lymphozyten, Histiocyten, Plasmazellen und schaumige Makrophagen. Ansammlungen von *C. burnetii* zeigen sich erst mit Hilfe der Immunhistochemie und zwar als intrazytoplasmatische Masse in den vorhin erwähnten schaumigen Makrophagen oder in Histiocyten. Im Rahmen der Endokarditis kommt es häufig zu Infarkten in der Milz, der Niere und des Gehirns. Aufgrund der durch die Q-Fieber induzierten Endokarditis entstehen zusätzlich noch Immunkomplexe, die im Körper zirkulieren und eine Immunkomplexglomerulonephritis verursachen können (1).

In einer retrospektive Studie mit 302 Patienten, die unter dem Q-Fieber litten wurden 102 Patienten mit Endokarditis identifiziert. 93 Prozent hatten eine klappendegenerative Erkrankung. Nur sieben Patienten mit einer Endokarditis konnten vollkommen normale Klappen vorweisen. Fünf von diesen Patienten aber litten zu dieser Zeit an einer aktiven Krebserkrankung (55).

Die eigentliche Klinik der Endokarditis ist zum größten Teil unspezifisch. Zwei Drittel der Betroffenen leiden unter wechselhaften Fieber. Weitere Symptome sind Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Schüttelfrost, Anorexie und Nachtschweiß. Nicht vergessen sollte man auch

die klassischen Symptome der eigentlichen Pathologien der Herzklappen wie Synkopen, Atemnot, etc. (59).

Zusätzlich wurde in den Studien beobachtet, dass periphere Manifestationen bei Q-Fieber Endokarditis häufiger vorkommen, als im Vergleich zu Endokarditiden anderer infektiöser Genese. Die häufigsten Symptome sind Splenomegalie (in 50 Prozent der Fälle), Trommelschlägelfinger (33 Prozent) und Pupura (20 Prozent). Die Pupura bildet sich am häufigsten an den Extremitäten und an der Mukosa, vor allem an den Konjunktiven, aus. Würde man diese Läsionen biopsieren, würde man eine Immunkomplexvaskulitis finden. Weiters ist auch eine Hepatomegalie häufig ein Teil des Krankheitsbildes (59).

Die Hälfte aller Endokarditis-Patienten entwickelt eine mikroskopische Hämaturie (59) aufgrund einer Immunkomplexglomerulonephritis. Falls dieses Symptom auftritt, sollte schnell gehandelt werden, denn die Entwicklung einer Niereninsuffizienz kann schnell eintreten. In der Studie von Korman, wurde der Patient umgehend mit einer Kombinationstherapie von Ceftriaxon und Metronidazol behandelt. Die zuvor unternommene Therapie mit Vancomycin wurde frühzeitig beendet. Nach Gabe dieser Kombinationstherapie besserte sich der Zustand des Patienten rapide (60). Unbedingt sollte auch erwähnt werden, dass diese Form der Nephritis auch beim akuten Stadium der Krankheit auftreten kann (60).

Embolische Geschehen treten ebenfalls regelmäßig auf (20 Prozent) und können im Verlauf der Krankheit rezidivieren. Die klassischen betroffenen Gebiete wären das Gehirn, Arm und Beinarterien. Akute Behandlungen wie eine Embolektomie oder sogar eine Amputation sind keine Seltenheit (59). Neurologische Symptome sind, bis auf die embolische Ischämie, sehr selten (59).

Leberbeteiligung bei chronischem Q-Fieber: Eine granulomatöse Hepatitis ist die häufigste Form der Q-Fieber induzierten chronischen Hepatitis. Man findet eher unspezifische

Symptome vor, wie eine Fettleber, eine Entzündung im Bereich der Glisson-Trias und eine Kupffer-Zell Hyperplasie. *C. burnetii* befällt in der Leber die Kupffer Zellen. Dies führt zu einer chronischen, lokalen Entzündung und im weiteren Verlauf zur Entstehung von Granulomen. Eine histologische Untersuchung gewisser Bereich der Leber zeigen fokale hepatozelluläre Nekrosen mit Fibrineinlagerung und Infiltrationen von Makrophagen, Lymphozyten und auch Granulozyten. Die Makrophagen können sich zu mehrkernigen Riesenzellen entwickeln. Ein typisches histologisches Bild wäre das Vorfinden von sogenannten Doughnut Granulomen. Diese Granulome zeigen einen zentralen freien Raum, der von einem Fibrinring umschlossen ist. Diese Doughnut Granulome findet man auch bei an Morbus Hodgkin-, Typhus-, Cytomegalie- Erkrankten und Patienten, die unter einer Allopurinol-Überempfindlichkeit leiden und mit diesem Medikament behandelt werden. *C. burnetii* selbst konnte in der Leber nur mittels Immunfluoreszenz dargestellt werden.

Grundsätzlich ist, dank der immer schnelleren Diagnose der Krankheit und neuen und modernen Antibiotikaregime, die Anzahl von fatalen Erscheinungsbildern von Q-Fieber immer seltener (61).

1.5.3. Q-Fieber und Schwangerschaft:

In Studien konnte bisher gezeigt werden, dass beim akuten Verlauf des Q-Fiebers bei Schwangeren, die Krankheit noch häufiger asymptomatisch verläuft, als es schon beim Durchschnittspatienten der Fall ist (62). Problematisch ist der Übergang ins chronische Stadium. Bei Tieren konnte bewiesen werden, dass die Infektion Ursache für Totgeburten, Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht ist. Beim Menschen wird die Erkrankung verdächtig intrauterinen Fruchttod, Oligohydramnion, Frühgeburten und Probleme bei der Geburt zu induzieren. Bei einer retrospektiven Studie von 53 Schwangeren mit Q-Fieber fand man heraus, dass eine Infektion im ersten Trimester das Risiko von Komplikationen während

der Geburt erhöht. Zusätzlich ist das Risiko für die Mutter, eine chronische Verlaufsform während der weiteren Schwangerschaft zu entwickeln, erhöht (62). In einer Studie aus Indien konnte bei 25 Prozent der an Q-Fieber erkrankten Frauen ein abrupter Schwangerschaftsabbruch beobachtet werden (63). Was die Pathogenität der Erreger beim Kind nach der Geburt betrifft, sind noch weitere Untersuchungen notwendig. Diskutiert wird derzeit, ob Schwangere, die in Risikogebieten von Q-Fieber leben, sich verpflichtend auf den Erreger testen lassen sollten (62). In der vorhin erwähnten retrospektiven Studie mit den 53 schwangeren Frauen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass durch eine Langzeitgabe von Cotrimoxazol für 35 Tage die Entwicklung zur chronischen Verlaufsform und alle Komplikationen während der Gravidität und der Geburt reduziert werden konnten (64).

1.6. Diagnose:

Die klinische Diagnose von Q-Fieber kann sehr schwierig sein, weil vor allem die akute Form der Krankheit anderen infektiösen Krankheiten sehr ähneln kann. Bei der chronischen Form des Q-Fiebers ist die schnelle Diagnose von entscheidender Bedeutung. Vor allem bei Patienten mit schon bekannten Herzklappenpathologien ist beim geringsten Verdacht die serologische Testung überaus wichtig.

Eine wichtige Eigenschaft von *C. burnetii* ist die Möglichkeit seine Antigene zu ändern. Man nennt dies auch „Phasen Variation“. Wenn der Erreger ausschließlich Antigene der Phase I produziert, ist ein *C. burnetii* - Bakterium in der Lage einen Menschen zu infizieren. Nachdem man den intrazellulären Keim in embryonierte Eiern oder bestimmten Zellen heranzüchtet, ändert sich durch Modifikation der LPS die Antigene vom Typ I zu Typ II. Keime mit Typ II – Antigenen sind nicht mehr infektiös. Diese Änderung der Antigene kann gemessen werden und kann für Unterscheidung zwischen einem akuten und chronischen Typ genutzt werden (1).

1.6.1. Kulturen:

C. burnetii kann außerdem noch in eigenen Versuchstieren isoliert, oder in Zellkulturen herangezüchtet werden (45). Am erfolgversprechendsten ist die Anlage einer Kultur mit eigenen Zellkulturen, die aus menschlichen Fibroblasten bestehen. In sogenannte „Shell Vials“ wird der Keim herangezüchtet und nach sechs Tagen kann man mittels Immunfluoreszenz die Antigene nachweisen. Zellkulturen sind leichter zu handhaben und ungefährlicher, als Versuchstiere mit dem Erreger zu infizieren. Der Nachteil besteht aber darin, dass nur wenige Labore die entsprechende Mittel dafür haben (65). Weiters benötigt man erfahrenes Laborpersonal, die im vorsichtigen Umgang mit Keimen dieser Art daran gewöhnt sind. Der Erreger *C. Burnetii* darf nur in Sicherheitslaboren der Stufe 3 aufbewahrt und wissenschaftlich getestet werden, denn er gilt als hochinfektiös (50).

1.6.2. Diagnostische Tests:

1.6.2.1. Polymerase Kettenreaktion:

Eine erfolgreiche Methode zur Detektion der DNA von *C. burnetii* und damit zur Unterscheidung der unterschiedlichen Stämme, ist die PCR (66). Diese Methode verspricht hoch sensitive, sowie auch hoch spezifische Ergebnisse und die Proben können leicht durch Abstriche im Rachen gewonnen werden (59). Durch diese Methodik ist man in der Lage einfach und zuverlässig dieses Bakterium in klinischen Proben, Zellkulturen und Milch zu detektieren. Selbst wenn die Probe in Paraffin eingebettet oder eingefroren wurde, kann man den Erreger noch nachweisen (67). Auch kann man mittels PCR die Anfälligkeit von *C. burnetii* gegen bestimmte Antibiotika testen (68).

PCR Tests sind am besten dazu geeignet, Patienten zu testen, die in der akuten Infektionsphase noch keine oder wenige Antikörper gebildet haben (69). Um den Nutzen des PCR zu validieren, untersuchte man 191 Patienten. 48 von ihnen litten an einer Q-Fieber

Endokarditis, 100 an einer Endokarditis anderer Pathogenese, 30 litten an einer soeben behandelten Q-Fieber Endokarditis und bei 13 Probanden bestand der Verdacht, wegen widersprüchlichen Phase I Antigen-IgG-Titers, auf eine Q-Fieber induzierte Endokarditis. Es ergab sich, dass die Spezifität bei den unbehandelten Q-Fieber Endokarditiden 100 Prozent beträgt und dass alle Proben der Probanden mit den behandelten und den bereits abheilenden Q-Fieber Endokarditiden alle negativ waren. Weiters betrug die Sensitivität bei allen akuten Q-Fieber Endokarditiden 64 Prozent. Diese Sensitivität sank, wenn das Testserum bei mehr als minus 20 Grad für länger als einen Monat aufbewahrt wurde (70). Mittels des PCR-Verfahrens kann man chronische Q-Fieber Infektionen, durch die serologische Testung bei dauerhaft erhöhter IgG Anti-Phase I Titer, zusätzlich bestätigen (50).

1.6.2.2. Serologie:

Die Immunfluoreszenz Assay(=IFA) ist zurzeit die schnellste, einfachste und sicherste Technik zur Diagnose von Q-Fieber. Bei dieser Untersuchung wird zuerst eine Serumprobe auf Anti-Phase II Antikörper in einer Verdünnung von 1:50 untersucht. Ist diese Probe schließlich positiv, werden alle weiteren Proben verdünnt und auf Anti-Phase I und Anti-Phase II IgG, IgM und IgA, getestet (1).

Die Serokonversion beginnt im Durchschnitt 7 bis 15 Tage nach dem Beginn der Symptomatik. Bei rund 90 Prozent der Betroffenen finden sich Antikörper schlussendlich in der dritten Woche der Krankheit. Ein Titer von $\geq 1:200$ IgG und $\geq 1:50$ IgM gegen Phase II Antigen deuten auf eine akute Infektion durch *C. burnetii* hin, während ein IgG Titer von $> 1:800$ gegen Phase I Antigen auf eine chronische Q-Fieber Infektion schließen lässt (50).

Die IFA-Titer von Anti-Phase II Antikörper erreichen ihren Maximalpunkt vier bis acht Wochen nach dem Beginn der Symptome einer akuten Infektion und sinken langsam in den folgenden 12 Monaten ab. Falls aber ein hoher Titer von Phase I Antigen-Antikörper sechs

Monate nach der Therapie bestehen bleibt, oder wieder auftaucht, ist das vermutlich ein Zeichen, dass die Infektion in ein chronisches Stadium übergegangen ist.

Risikogruppen, wie Personen mit Herzklappenpathologien und/oder Herzklappenprothesen, Schwangere und Immuninsuffiziente, die in ihrer Krankengeschichte entweder eine akute Q-Fieber Infektion oder eine länger andauernde unerklärliche Fieberepisode vorweisen können, sollten unbedingt eine regelmäßige serologische Testung auf *C. burnetii* Antikörper bei sich machen lassen. Sollte bei einem Patienten dieser Risikogruppen eine akute Q-Fieber Infektion nachgewiesen werden, muss ein IFA-Test jeden Monat bis hin zu sechs Monate wiederholt gemacht werden (50).

Häufig werden auch Autoantikörper bei Q-Fieber Patienten gefunden, wie Antikardiolipin-Antikörper (50), Antimitochondriale Antikörper, Antikörper gegen glatte Muskelzellen und gegen Phospholipide. Ebenfalls gibt es Beobachtungen von positiven Coombs-Tests und das Vorhandensein von Rheumafaktoren, nachgewiesen mittels Latex Test (71).

1.6.2.3. Andere Testverfahren:

Weiter mögliche Testverfahren sind Komplementfixation, Mikroagglutinationstest, ELISA(=Enzym-linkedImmunosorbent Assay), Western blot, Dotblot und Radioimmunoassay (50).

1.6.3. Diagnose bei akutem Q-Fieber:

Oft sind die Laborbefunde bei einem akuten Fall von Q-Fieber sehr unspezifisch. Die Diagnose wird üblicherweise mittels Serologie gestellt. Eine Thrombozytopenie findet man in 25 Prozent der Fälle. Die Leukozytenzahl ist häufig im normalen Bereich, jedoch gibt es auch Studien mit einer Erhöhung in 25 Prozent der Fälle. Ebenso findet man eine Erhöhung der Creatinkinase bei 20 Prozent der Fälle. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist fast immer

erhöht. In 85 Prozent sind die Leberenzyme moderat erhöht, zumindest um das Doppelte bis Zehnfache der normalen Werte. Leidet ein Patient an länger andauerndem Fieber, ist die Leukozyten Zahl normal, liegen eine Thrombozytopenie und erhöhte Leberwerte vor, sollte man an die Möglichkeit eines Infektes mit *C. burnetii* denken (50).

1.6.4. Diagnose bei chronischem Q-Fieber:

Auch hier sind die Laborparameter speziell bei der Endokarditis sehr unspezifisch. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist bei den meisten Betroffenen erhöht. Anämie, Thrombozytopenie und eine Hämaturie finden sich bei 50 Prozent der Fälle. Selten zeigen sich hier erhöhte Werte von Serumaminotransferase, LDH (=Lactatdehydrogenase), und Creatinkinase. Besonders die Hyperglobulinämie, damit meint man mehr als 50 Prozent der totalen Proteinkonzentration besteht aus Globulinen, kommt häufig vor (59).

Die Diagnose einer, durch Q-Fieber verursachten, Endokarditis wird oft sehr spät gestellt. Der Grund dafür sind die unspezifischen Symptome der Endokarditis, schlechte Auffindbarkeit von Vegetationen in der Echokardiographie und durch mehrmalige negative Blutkulturen (25). In zwei Studien, wo bei einer Endokarditis alle Blutkulturen negativ waren, galt schließlich *C. burnetii* als der häufigste Verursacher. Bei der ersten Studie waren 7 von 15 Patienten und bei der zweiten 167 von 348 Patienten mit *C. burnetii* infiziert (72).

In einer Studie aus dem Jahr 1995 dauerte der Zeitraum vom Beginn der Symptome bis hin zur Diagnose 12 bis 24 Monate (59). In einer weiteren Studie wurden 15 Patienten aus Südfrankreich mit Q-Fieber Endokarditis während der Jahre 1999 und 2000 mit 15 Patienten aus der gleichen Region mit der gleichen Krankheit aus dem Jahre 1987 verglichen. Bei den Patienten aus dem Zeitraum 1999 – 2000 wurde die Krankheit um sechs Monate schneller diagnostiziert und bei der Diagnose litten diese dann unter weniger Symptomen als die Probanden aus der älteren Studie (61).

Lediglich das Bestehen eines Phase I Antigen-IgG-Titers von >1:800 beweist eine chronische Infektion. Die Titer von IgM können hoch oder auch niedrig sein. Sie sind somit äußerst variabel. Die Antikörpertestung ist eine gute Methode um den Verlauf einer behandelten, chronischen Infektion bestmöglich zu verfolgen (50).

1.6.4.1. Duke Kriterien:

Die Duke Kriterien werden normalerweise benutzt, um eine Diagnose einer infektiösen Endokarditis zu stellen. Die häufigsten Verursacher einer infektiösen Endokarditis sind *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, Enterokokken oder die HACEK-Gruppe (*Haemophilus aphrophilus* und *Haemophilus paraphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*) (58).

Es gibt Hauptkriterien und Nebenkriterien: Die Hauptkriterien sind mindestens zwei positive Blutkulturen vor einer antibiotischen Therapie und ein echokardiographischer Befund vereinbar mit Endokarditis. Die Nebenkriterien sind hohes Fieber, über 38 Grad, immunologische Symptome wie Osler-Knötchen, septische Infarkte – Embolien und Prädispositionen wie Herzvitien und Klappenprothesen. Um definitiv eine infektiöse Endokarditis beweisen zu können, benötigt man entweder das Vorliegen von zwei Hauptkriterien, oder einem Hauptkriterium und drei Nebenkriterien, oder einfach fünf Nebenkriterien (73).

MAJOR CRITERIA	
<p>Blood cultures positive for IE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typical microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures: Viridans streptococci, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK group, <i>Staphylococcus aureus</i>; or Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; <li style="text-align: center;">or • Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures: At least two positive blood cultures of blood samples drawn > 12 h apart; or All of three or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart) <li style="text-align: center;">or • Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titer > 1 : 800 	
<p>Evidence of endocardial involvement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Echocardiography positive for IE Vegetation - Abscess - New partial dehiscence of prosthetic valve • New valvular regurgitation 	
MINOR CRITERIA	
<ul style="list-style-type: none"> • Predisposition: predisposing heart condition, injection drug use • Fever: temperature > 38°C • Vascular phenomena: major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial haemorrhages, conjunctival haemorrhages, Janeway lesions • Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, rheumatoid factor • Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion or serological evidence of active infection with organism consistent with IE 	
<p>Diagnosis of IE is definite in the presence of 2 major criteria, or 1 major and 3 minor criteria, or 5 minor criteria</p>	<p>Diagnosis of IE is possible in the presence of 1 major and 1 minor criteria, or 3 minor criteria</p>

Diese Tabelle zeigt die modifizierte Form der Duke Kriterien für die Diagnose einer infektiösen Endokarditis (74).

Die transthorakale Echokardiographie versagt häufig bei der Suche nach Vegetationen im Blutstrom des Herzens, während die transösophageale Echokardiographie bessere, aber trotzdem noch unbefriedigende Ergebnisse liefert (58). Häufig ist die Vegetation klein und schwer zu entdecken.

Die Duke Kriterien sind normalerweise hoch sensitiv und spezifisch. Nur benötigen sie für die Diagnostik von *C. burnetii* eine gewisse Modifikation. Als Beispiel wurden bei einem Versuch 20 Fälle, von Q-Fieber Endokarditis, nach den normalen Duke Kriterien untersucht und dabei wurden nur vier Fälle als „möglich“ eingestuft. Würde man aber eine positive Blutkultur von *C. burnetii* und einen Phase II Antigen-IgG Antikörper Titer von >1:800 zu

einem Hauptkriterium anheben, so würden alle Fälle richtig diagnostiziert werden (73). Daher wurden die Duke Kriterien entsprechend angepasst (74). Andere Möglichkeiten in der Diagnose von Q-Fieber Endokarditis ist die Untersuchung von Gewebeprobe aus Herzklappen, Leber und embolischen Material. Diese Proben werden mittels PCR oder mittels Elektronenmikroskop untersucht (75).

1.7. Behandlung von Q-Fieber:

Ob und falls nötig, wann therapiert werden sollte, bleibt in Fachkreisen umstritten. Denn die meisten Fälle von Q-Fieber verlaufen mild und sind oft selbstlimitierend. Viele Patienten genesen von selbst innerhalb von zwei Wochen. Grundsätzlich gilt, dass Patienten, die Symptome von Q-Fieber zeigen, behandelt werden sollten. Eine weitere Frage ist, ob nach einem akuten Q-Fieber, der Patient nachbehandelt werden sollte, um den Übergang in das chronische Stadium zu verhindern (55).

Im folgenden Absatz wird auf einige Antibiotika, die auf *C. burnetii* getestet wurden, eingegangen: In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Tetrazykline gut wirksam gegen *C. burnetii* sind (1) / (55). Speziell Doxycyclin wurde dabei als Mittel der Wahl in der Gruppe der Tetrazykline aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften empfohlen. Diese wären zum Beispiel, weniger gastrointestinale Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Antibiotika. Bei Kindern bis zum achten Lebensjahr, sollte aber Doxycyclin nur bei lebensbedrohlichen Fällen eingesetzt werden, denn dieses Antibiotikum kann durch die Einlagerung in den Zahnschmelz dort zu lebenslangen Verfärbungen bis hin zu Zahnschmelzschäden führen. Auch eine Verzögerung des Knochenwachstums ist möglich.

Weiters wird Ofloxacin aus der Gruppe der Fluorchinolone empfohlen. Ofloxacin sollte mit 200 mg dreimal gegeben werden, um die volle Wirkung zu erzielen. Dabei sollte aber

unbedingt darauf geachtet werden, dass Fluorchinolone grundsätzlich kontraindiziert bei Kindern und Schwangeren sind (55) (76).

Makrolide, vor allem Erythromycin, gelten als gute Alternative zur Behandlung von Q-Fieber. Trotzdem wird Erythromycin selten benutzt, denn es existiert ein geringes Risiko an einen plötzlichen Herztod zu versterben. Diese gefährliche Nebenwirkung entsteht durch einen verlängerten QT- Intervall. Man nennt dies auch QT-Syndrom. Durch eine verzögerte Repolarisation können irreguläre Nachdepolarisationen entstehen, die dann in die vulnerable Phase der Herzerregung eintreten können und somit länger anhaltende Arrhythmien verursachen. In Kombination mit anderen Medikamenten, die ebenfalls vom CYP3A4 metabolisiert werden, kann die Gefahr dieser Nebenwirkung erhöht werden (77). Es sollte aber erwähnt werden, dass mittlerweile neue Makrolide entwickelt wurden, die in den in vitro-Tests eine bessere Wirkung erzielt haben als Erythromycin und weniger Nebenwirkungen haben (78). Diese wären unter anderem Clarithromycin, oder Roxithromycin (1).

Eine durch Q-Fieber verursachte Pneumonie wird in einigen Berichten mit einer Kombination aus Trimethoprim(Diaminopyrimidine) und Sulfamethoxazole(Sulfonamide), oder als Reservemittel mit Chloramphenicol behandelt. Die Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazole kennt man unter den Namen Cotrimoxazol. Cotrimoxazol erwies sich bei in vitro – Tests als es eine erfolgreiche Alternative für Patienten, bei denen Tetracycline und Fluorchinolone kontraindiziert sind. Eine umstrittene Empfehlung, um den langsamen Rückgang der Symptome der Q-Fieber Hepatitis zu beschleunigen ist, eine kombinierte Therapie von Prednisolon und einen Antibiotikum. Es wird befürchtet, dass diese Kombination vielleicht den Übergang in einen chronischen Verlauf begünstigen kann (1).

1.7.1. Schwangerschaft:

Die Behandlung einer Schwangeren, die an Q-Fieber erkrankt ist, ist kompliziert. Der Grund sind die häufigen Kontraindikationen vieler Antibiotikagruppen, wie zum Beispiel Fluorchinolone oder Doxycyclin. Derzeit wird, wie im Kapitel „Symptome“ bereits erwähnt, eine Langzeittherapie von Cotrimoxazol empfohlen. Dieses Therapieregime soll eine Plazentitis, Komplikationen während der Geburt und den Übergang vom akuten zum chronischen Stadium des Q-Fiebers bei der Mutter, verhindern. Nicht vergessen sollte man, dass Cotrimoxazol nur einen bakteriostatischen Effekt hat (64). Deshalb empfiehlt sich die Gabe von 320 mg Trimethoprim und 1600 mg Sulfamethoxazol für mindestens 35 Tage (79).

1.7.2. Therapie im Fall einer chronischen Entwicklung:

Ich werde hier vor allem auf die Therapie der von Q-Fieber induzierten Endokarditis eingehen, denn dieser Zweig der chronischen Erkrankung ist der mit Abstand häufigste und ist akut lebensbedrohlich. Die allgemeine Therapie wäre die Gabe von einem Tetracyclin. Aber dieses Medikament wirkt, aus rein symptomatischer Sicht, nur solange es gegeben wird. Es wurde beobachtet, dass Patienten mit Herzklappenvitien, die eine Monotherapie mit Tetracycline bekamen, nach rund vier Jahren ein Rezidiv der Krankheit erlitten. Somit stand fest, dass Tetracycline allein nicht in der Lage sind, eine Q-Fieber Endokarditis zu heilen.

Deshalb gilt als heutige Therapie der Wahl eine Kombination aus einem Doxycyclin(200 mg/d) und Hydroxychloroquin(600mg/d). In vitro konnte festgestellt werden, dass 1 mcg/ml Chloroquin, die bakteriostatische Wirkung von Doxycyclin in eine bakterizide ändert (79). Diese Wirkung beruht darauf, dass Chloroquin den pH-Wert der Lysosomen, in den Makrophagen, noch weiter verringert (80). Dieses Therapieregime hat sich durchgesetzt, nachdem man es in einer retrospektiven Studie, im Jahr 1991, als das Beste beweisen konnte. Bei dieser Studie wurden 35 Patienten beobachtet. 21 von ihnen bekamen Doxycyclin und

Hydroxychloroquin, während 14 von ihnen ein Doxycyclin und ein Fluorquinolon bekamen. Von der ersten Gruppe wurden 17 als geheilt eingestuft, nachdem sie 18 Monate lang therapiert wurden. Bei der zweiten Gruppe wurden nur fünf geheilt, obwohl sie sogar für 55 Monate die Antibiotika einnahmen (79).

Vorsicht ist geboten, bei der längeren Einnahme von Hydroxychloroquin, denn die chronische Einnahme kann zu einer Retinopathie oder zu kornealen Einlagerungen führen. Deshalb sollte die Serumkonzentration dieses Medikaments regelmäßig untersucht werden und es sollte alle sechs Monate eine ophthalmologische Untersuchung veranlasst werden. Der Zielwert wäre eine Konzentration von $1 \pm 0,2$ mcg/ml (81). Bei Doxycyclin hingegen sind eher höhere Serumkonzentrationen erwünscht. In einer retrospektiven Studie von 24 Patienten mit Q-Fieber Endokarditis, die mit dem empfohlenen Therapieregime behandelt wurden, erholten sich diejenigen schneller, die eine hohe Konzentration von Doxycyclin im Serum hatten. Verglichen wurden diejenigen mit dem höchsten Wert von 5,3 mcg/ml zu den niedrigeren mit 3,1 mcg/ml. Als Überwachungseinheit wurde die sinkende Zahl der Phase I Antigen-Antikörper gemessen. Der Zielwert wäre hier eine Serum-Konzentration von ≥ 5 mcg/ml (82).

Weitere mögliche Therapievorschläge sind: Doxycyclin (200mg/d) kombiniert mit Rifampicin (900 mg/d) sollte wirksam sein, dies ist aber noch nicht vollständig bestätigt. Zu beachten ist, dass Rifampicin mit Vitamin K Antagonisten interagiert. Falls Rifampicin abrupt abgesetzt werden muss, muss daher verstärkt auf Blutungen geachtet werden (83). Ob ein Cotrimoxazol in Kombination mit einem Tetracyclin oder einem Rifampicin ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden kann, bleibt umstritten (84).

Eine serologische Testung auf Antikörper-Titer sollte während der Therapie regelmäßig vorgenommen werden. Im ersten Jahr sollte jeden Monat und in den darauffolgenden zwei Jahren alle drei Monate der Titer geprüft werden. Zusätzlich wird empfohlen, nach diesen drei

Jahren noch weitere Testungen alle sechs Monate vorzunehmen, um eventuelle Rezidive rechtzeitig erkennen zu können. Grundsätzlich senkt sich der Antikörper-Titer jedoch nur sehr langsam. Logischerweise verschwinden zuerst die IgM und erst nach einigen Jahren, auch die IgG Antikörper. Grundsätzlich kann eine Therapie gegen eine chronische Q-Fieber Infektion nach drei Jahren beendet werden. Es muss aber dafür auch der Titer von IgG-Antikörper gegen Phase I Antigene unter 1:120 sein (85).

Falls man durch eine transthorakale Echokardiographie ein Klappenitium feststellen kann, stellt sich die Frage ob diese während einer Q-Fieber Endokarditis behoben werden sollte. Um die Hämodynamik deutlich zu verbessern, wird empfohlen, die betroffenen Herzklappen zu ersetzen (55). Mindestens drei Wochen vor der Intervention sollte eine antibiotische Therapie begonnen werden, um das Blut bestmöglich zu sterilisieren und um die neue Klappe vor einer Infektion durch *C. burnetii* zu bewahren(86). Die empfohlene Therapie besteht aus einer einjährigen Gabe von Hydroxychloroquine und Doxycycline (55).

Wenn der Verdacht auf Q-Fieber sich bestätigt hat, sollte man mittels einer transthorakale Echokardiographie die Herzklappen nach möglichen Pathologien untersuchen. Falls aber die transthorakale Echokardiographie keine Pathologien darstellt, sollte nach drei und noch einmal nach sechs Monaten eine serologische Testung auf IgG-Antikörper gemacht werden. Falls diese beiden serologischen Tests nun unter 800 liegen, ist die Gefahr einer Q-Fieber Endokarditis ausschließbar (55). Beträgt aber der IgG-Antikörper Titer mehr als 800, sollte eine transösophageale Echokardiographie gemacht werden, denn sie bietet eine größere Sensitivität als die transthorakale Variante (57). Weiters sollte auch eine PCR veranlasst werden, um eventuell den Erreger selbst nachweisen zu können. Falls einer dieser Tests positiv verläuft, wird an diesen Patienten eine Q-Fieber induzierte Endokarditis diagnostiziert. Befolgt man den vorhergesehenen Therapieplan sollte der Patient nach einer Woche afebril

werden. Die mögliche Hepatosplenomegalie sollte sich nach ca. zwei bis 12 Wochen zurück bilden (55).

1.7.3. Allgemeine Empfehlung:

Doxycyclin, 100 mg p.o.(=per oral) zweimal am Tag für 14 Tage, ist das Mittel der Wahl bei einer symptomatischen akuten Q-Fieber Erkrankung. Leidet der Patient jedoch schon an einer Q-Fieber Endokarditis, sollte zusätzlich zu Doxycyclin ein Hydroxychloroquin gegeben werden. Die Verabreichung dieser Kombination sollte mindestens 18 Monate dauern. Litt der Patient an einer akuten Q-Fieber Infektion und es sind Klappenvitien bei ihm bekannt, sollte die gleiche Kombination als Prophylaxe für 12 Monate gegeben werden (55).

Als Ersatzantibiotikum sollte immer als erstes an ein Fluorchinolon gedacht werden. Es sollte aber immer als erstes gegeben werden, falls beim Patienten einer Q-Fieber induzierte Meningoenzephalitis vorliegt, denn Fluorchinolone sind in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (86). Als zweites Ersatzmedikament hat man Makrolide (87) und Cotrimoxazol (79) zur Auswahl. Es gibt leider bis heute keine offizielle Antibiotikaregime bei an Q-Fieber erkrankten Kinder. Einige Studien empfehlen die Gabe von Cotrimoxazol (88).

1.8. Prävention:

1.8.1. Impfung:

Tatsächlich existiert bereits eine Impfung für den Menschen gegen den Erreger. Genauer gesagt existieren weltweit sogar drei verschiedene Arten der Impfung: Die erste ist eine zelluläre Impfung gegen das Phase I – Antigen. Diese Vakzination ist aber, bis jetzt nur in Australien erhältlich. Deren Wirksamkeit ist mittels einer retrospektiven Kohorten Studie bewiesen worden. Dabei wurden alle Mitarbeiter eines Schlachthauses geimpft und von 1985 bis 1990 beobachtet. Von den 2555 Mitarbeitern erkrankten nur zwei, das sind 0,08 Prozent,

an Q-Fieber. Im Vergleich dazu erkrankten 55 von 1365 Mitarbeitern eines Schlachthauses, das sind vier Prozent, in dem niemand geimpft wurde. Der Grund, warum diese 0,08 Prozent trotz Impfung erkrankten, liegt darin, dass sie wenige Tage nach der Impfung die Symptome einer Infektion aufwiesen. Dies bedeutet, dass deren Immunsystem noch nicht in der Lage war, Antikörper gegen *C. burnetii* zu bilden (89).

Die zweite mögliche Impfung ist ebenfalls eine zelluläre, gegen Phase I Antigen gerichtete Impfung, die aber mit Chloroform und Methanol behandelt wurde (90) und die dritte und letzte Variante ist eine lösliche chemische Impfung, ein LPS-Protein Komplex, extrahiert aus Phase I Zellen mittels Trichloressigsäure (91). Die zweite Impfung ist nur in den USA erhältlich (90), während die letzte in der Slowakei angewendet wird (91).

Man fand ebenso heraus, dass eine erfolgreiche Impfung gegen *C. burnetii* nur aus Phase I Zellen bestehen soll (92). Eine Vakzination bestehend aus Teilen der Phase II Zellen, zeigte hingegen keine Wirkung. Die geimpften Ziegen konnten weiterhin Menschen mit dem Erreger infizieren (93). Andererseits konnte ebenso gezeigt werden, dass Bestandteile einer Phase I – Zelle von *C. burnetii* aus einem einzigen Stamm in der Lage sind, gegen vier andere Stämme zu schützen. Dadurch konnte das gesamte labormedizinische Personal vom Forschungsinstitut für medizinische Forschung Bratislava für insgesamt 30 Jahre vor einer Ansteckung bewahrt werden (22).

Es wird geraten, dass Personen die geimpft werden sollen, zuvor auf frühere *C. burnetii* – Infektionen überprüft werden, denn es können verschiedene lokale Reaktionen durch die Vakzination auftreten (90).

1.8.2. Andere Möglichkeiten der Prävention:

- Geburtsprodukte von Nutztieren, wie Plazentas, Totgeburten, etc. sollten zügig und mit angemessenen Schutzvorkehrungen entsorgt werden. Mit Nutztieren meint man vor allem Schafe und Ziegen aus großen Massentierhaltungen.
- Die Bevölkerung sollte über alle möglichen Quellen, der Infektion von *C. burnetii*, aufgeklärt werden. Insbesondere gilt dies für Personen, die vermehrt durch den Keim bedroht sind, wie, zum Beispiel, Einwohner einer Siedlung, die in der Nähe einer großen Nutztierhaltung leben.
- Mitarbeiter von Laboren, die mit dem Erreger arbeiten, sollten sich streng an die Sicherheitsvorkehrungen halten.
- Es sollten nur pasteurisierte Milch und Milchprodukte konsumiert werden.
- Importierte Tiere sollten immer zuvor in Quarantäne gehalten werden.
- Tiere sollten regelmäßig auf *C. burnetii* – Antikörper getestet werden.
- Falls eine Person an Q-Fieber erkrankt oder diese Person in einer Gegend mit einem erhöhten Risiko lebt, sollte diese auf eventuelle Herzklappenvitien, Gefäßprothesen und auf eine Schwangerschaft getestet werden (94).

1.9. Benutzung als Biowaffe:

Aufgrund seiner Fähigkeit sich in eine Sporenform zu verwandeln und durch seinen Übertragungsweg per Aerosole bietet sich *C. burnetii* als perfekte Biowaffe an. Der Keim konnte noch bis zu zwei Kilometer von seinem Ursprungsort nachgewiesen werden. Für eine Infektion sind nur 1-10 Organismen von Nöten. Der Keim wird in der Kategorie B des Biowaffenregisters eingeordnet. Dies bedeutet, dass Erreger aus dieser Kategorie leicht auszubringen sind, eine hohe Morbidität, aber eine geringe Mortalität, einen hohen

Behandlungs- und Therapieaufwand vorweisen und nur spezielle Laboratorien den Keim nachweisen können.

Laut militärischen Berechnungen würden 50 Kilogramm von *C. burnetii*, verstreut entlang einer zwei Kilometer langen Linie, in einer Stadt mit 500.000 Einwohnern, bis zu 125.000 Erkrankte, 9000 chronisch Erkrankte und ca. 150 Tote geben. Auch der Großteil aller Nutztiere würde infiziert werden. Es würde zu einer rasanten Anzahl von Fehlgeburten kommen und die Bevölkerung würde den Verzehr dieser Tiere ablehnen (95). Laut einer anderen Studie würde eine militärische Einheit, die mit dem Keim in Berührung kommt, Ausfälle von 23 – 77% erleiden. Die Mortalität wäre gering, aber die Einheit wäre in ihrer Handlungsfähigkeit stark eingeschränkt. Genau dies wäre aus militärischer Sicht erwünscht.

In den Vereinigten Staaten wurde Q-Fieber ab 1942 als mögliche Biowaffe eingestuft und 1954 wurden sogar Versuche an Freiwillige durchgeführt. Dieser Versuch wurde „Project Whitecoat“ genannt. In Russland wurde *C. burnetii* schon vor dem zweiten Weltkrieg für militärische Zwecke gezüchtet. Bis zum Ende der Sowjetunion wurde der Keim als Biowaffe hergestellt. Auch diverse terroristische Gruppen versuchten im letzten Jahrhundert mehrmals *C. burnetii* als Waffe einzusetzen (96).

2. Aktuelle Lage in Österreich:

2.1 Ziele:

Das Ziel dieser Studie war, möglichst alle klinischen Fälle von Infektionen an *C.burnetii* in einem Zeitraum von einem Jahr zu erfassen und statistisch aufzuarbeiten. Der Zeitraum wurde von Jänner bis Dezember 2013 gesetzt. Der Grund für diese Studie war das auffällige Zunehmen von Epidemien des Erregers in ganz Europa vor allem in den Niederlanden, Deutschland und England.

2.2: Methoden:

Für die Studie wurde ein Ethikvotum der Ethikkommission der Stadt Wien eingeholt. Im Zeitraum von September bis Dezember 2014 wurden 124 Abteilungen für Innere Medizin per Mail kontaktiert, ob im Jahr 2013 an der jeweiligen Abteilung ambulante oder stationäre Fälle von *C. burnetii* behandelt wurden. Die Emails (Text siehe Anhang) wurden direkt an die Primarärztinnen und Primärärzte der Abteilungen für Innere Medizin geschickt. Falls nach 6 Wochen noch keine Rückmeldung gekommen war, wurde ein weiteres Email verschickt. Insgesamt wurden 59 Abteilungen zweimal kontaktiert.

2.3 Ergebnisse:

75 von 124 Primarärztinnen und Primärärzten beantworteten die Anfrage, das sind 60,5% (siehe Tabelle 1). Es konnte für das Jahr 2013 kein Q-Fieber Fall ausfindig gemacht werden.

	Mails	Antworten	Prozent
V	7	6	85,7
T	10	8	80,0
St	22	16	72,7
S	10	5	50,0
OÖ	19	16	84,2
NÖ	25	11	44,0
K	9	5	55,6
B	6	3	50,0
W	16	5	31,3
	124	75	60,5

Tabelle 1: Anzahl der versendeten Emails und Anzahl der Antworten

Im Rahmen der Befragung wurde uns ein Fall aus dem Jahr 2012 aus Oberösterreich bekannt. Es folgt nun der klinische Verlauf des Patienten. Der 64 jährige männliche Patient kam am 8. April 2012 in die Akutaufnahme der Barmherzigen Schwestern in Linz mit heftigen Kopfschmerzen und Fieber bis über 39 Grad C, seit 4 Tagen. Er gab einen mäßigen Hustenreiz mit geringfügiger Produktion eines glasigen Sputums an. Primär wurde er vom Neurologen untersucht, der aufgrund der Begleitsymptome Durchfall und Erbrechen und der fehlenden Besserung durch eine Antibiotikatherapie, mittels Cephalosporine p.o., einen viralen Infekt vermutete und eine Untersuchung des Liquors anordnete. Da im Thorax Röntgen eine Lobärpneumonie im rechten OL beschrieben wurde, wurde der Patient an die Interne Abteilung für Gastroenterologie, Hämatologie und Onkologie der Barmherzigen Schwestern verlegt und mit einer erneuten Antibiotikatherapie mit Tazobactam, später ergänzt durch Azithromycin, therapiert. Nach 2 Tagen hatte der Patient weiterhin hohes Fieber, Kopfschmerzen und ein schweres Krankheitsgefühl. Aufgrund der erweiterten Anamneseerhebung und der unauffälligen Laborergebnisse, wie Legionellen- und

Pneumokokken-Ag im Harn, Influenza A,B-Screening, Mykoplasmen-serologie und einem Quantiferon-Test, wurde die Verdachtsdiagnose einer *Coxiellen*pneumonie klinisch gestellt und die Antibiotikatherapie auf Vibravenös umgestellt. Innerhalb von 24 Stunden ließ das Fieber nach und es zeigte sich eine rasche klinische Besserung des Allgemeinbefindens und der Kopfschmerzen. Nach zwei weiteren Tagen, am 12.04.2012, bestätigte die Serologie auf *C.burnetii* die Q-Fieber Pneumonie. Die IgG Antikörper waren grenzwertig positiv, IgM klar positiv. Die Anamneseerhebung hatte ergeben, dass der Patient einige Tage vor Auftreten der Krankheitssymptome sich sechs Monate lang in Bosnien Herzegowina aufhielt. Seine Frau hatte in einer ländlichen Gegend, rund 25 km im Landesinneren von Banja Luka entfernt, ein Haus geerbt. Der Schwager des Patienten, ein Tierarzt, betreibt in unmittelbarer Nachbarschaft zu diesem Wohnsitz eine Schafzucht. Bei der ambulant durchgeführten Kontrolluntersuchung nach 4 Wochen, am 08.05.2012, zeigte die serologische Bestimmung auf *C. burnetii* des Hygieneinstitutes der Uni Wien, bei dem nun wieder vollkommen beschwerdefreien Patienten, positive IgG und IgM- Antikörper. Sämtliche Laborwerte inkl. Blutgase und Thoraxröntgen zeigten bei der ambulanten Kontrolluntersuchung eine fast vollständige Normalisierung.

Tabelle 2 Laborwerte während des stationären Aufenthaltes

CRP 36,0 mg/dl	Normalwert < 1,0
PCT 2,62 mg/dl	< 0,5
Leukozyten 7,2 Tsd./mikrol	4,4 - 11,3
GOT 94 U/L	< 35
GPT 121 U/L	< 45
Fe 21,0 µg/dl	60 - 160
Ferritin 6270 ng/ml	20 - 400

2.4. Diskussion:

Im Laufe des Jahres 2013 konnten keine Fälle von Q-Fieber in Österreich gefunden werden. Im Jahre 2010 konnte eine von Professor Allerberger unternommene Studie drei Patienten nachweisen, die im Jahr zuvor an Q-Fieber erkrankten (39). Verglichen zu manchen anderen Staaten, ist dies eine sehr geringe Anzahl. Für weltweites Aufsehen sorgten die Ausbrüche der Krankheit in den Niederlanden. Von bis zu 32 Fällen in der Zeitspanne von 1978 bis 2006, stieg die Anzahl der Erkrankten dramatisch auf bis zu 2,354 im Jahre 2009 (97). Vor allem war die Region Noord-Brabant betroffen, die bekannt ist für ihre großen Viehbetriebe (36). In Deutschland wird die jährliche Inzidenz auf rund 1,1% geschätzt (98). Weitere betroffene Staaten waren Frankreich (Département Savoyen mit 88 Fällen im Jahre 2002) (99), oder Bulgarien (1000 Fälle verteilt auf die Regionen Knezja, Sopot, Etropole, Troyan, Botevgrad im Zeitraum von 1984 bis 2006) (30).

Es stellt sich somit zwangsläufig die Frage, warum in Österreich eine Erkrankung an Q-Fieber weit seltener auftritt. Mögliche Gründe liegen entweder in bestimmten ökologischen Ursachen, wie dem weitgehenden Fehlen von Massentierhaltung in Österreich und eine geringere Bevölkerungsdichte als zum Beispiel in den Niederlanden. Wie im Kapitel Epidemiologie bereits erwähnt wird, werden in den Niederlanden rund 1.2 Millionen Schafe und 400,000 Ziegen in 350 Betrieben gehalten, während in Österreich rund 389,000 Schafe in 15,200 Betrieben und 77,600 Ziegen in 10,200 Betrieben gehalten werden. Zusätzlich kommen in den Niederlanden 405 Einwohner auf einem Quadratkilometer, während es in Österreich 100 Einwohner sind (38).

Eine andere Möglichkeit ist, dass Q-Fieber in Österreich wegen Problemen bei der Diagnostik oder wegen fehlender Wahrnehmung von behandelnden Ärzten unterdiagnostiziert ist. Zum Beispiel könnten einige atypische Pneumonien, verursacht durch Mykoplasmen, in

Wirklichkeit durch *C.burnetii* entstanden sein und diese Patienten zufälligerweise mit den richtigen Antibiotika, wie Makroliden, Fluorchinolonen, oder Doxycyclin behandelt werden. Weiters wird vermutet, dass einige der kultur-negativen Endokarditis Fälle in Österreich in Wahrheit nicht diagnostizierte chronische Q-Fieber Fälle sind.

Während die Studie von Dr. Tobudic aus dem Jahr 2013 (42) und eine weitere aus den späten 1990'igern die Seroprävalenz in Österreich auf rund 2 % schätzt (44), berechneten andere Studien wie die von Prof. Allerberger eine Seroprävalenz von rund 3,1 – 6,4 % (39). Seit mehreren Jahrzehnten wird versucht an die Seroprävalenz in den verschiedensten Staaten, mit einer möglichst hohen Validität, zu gelangen. Jedoch müssen so gut wie alle Studien bestimmte Fehlerquellen eingestehen. Diese Bandbreiten der Ergebnisse liegen in der Auswahl der untersuchten Bevölkerungsgruppen. Es wurde entweder ein Patientengut untersucht, das an einer atypischen Pneumonie erkrankte oder an kardiovaskulären Erkrankungen insbesondere Endokarditiden litt oder es wurden bestimmte Risikogruppen untersucht, wie Veterinäre oder Schlachthausmitarbeiter. Die Ergebnisse schwanken von 2,6 - 71% (62, 100) in Frankreich, 38% in Bulgarien (30) und 83,8% in den Niederlanden (101). Zu einem vielversprechenden Ergebnis kamen einige Studien, die das Serum von Blutspendern in Deutschland, Frankreich, Bulgarien und den Niederlanden untersuchten. Die Ergebnisse ergaben eine positive Seroprävalenz auf *C. burnetii* von 1-4% (24, 99) in Frankreich, 12,2 - 24% (102) (101)% in den Niederlanden und 38% in Bulgarien (30).

Zusammenfassend konnte kein einziger klinischer Fall aus dem Jahr 2013 in Österreich gefunden werden.

3. Anhang – Fragebogen:

Sehr geehrter Herr Primarius XX,

Wir führen zusammen mit Prof. Franz Allerberger von der AGES Wien eine österreichweite Erhebung zum Auftreten von Q-Fieber (Coxiella burnetii Infektionen) im Jahr 2013 durch.

Sind an Ihrer Abteilung im Jahr 2013 ambulante oder stationäre Patienten/Patientinnen mit Q-Fieber bzw. Coxiella burnetii Infektionen diagnostiziert und behandelt worden? Wir bitten Sie höflich um eine kurze Rückmeldung per Mail.

Falls eine Q-Fieber Erkrankung aufgetreten ist, bitten wir Sie höflich um Übermittlung einiger klinischer Informationen (Alter, Geschlecht, Beschwerdesymptomatik, Kontakte mit Tieren).

Wir bedanken uns für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen,
Ines Zollner-Schwetz
Robert Krause

Sektion für Infektiologie, UKIM, Medizinische Universität Graz

4. Referenzen:

1. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(4):518-53.
2. Westra SA, Lopes Cardozo E, Ten Berg J. [The first cases of Q-fever in the Netherlands]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 1958;102(2):69-72.
3. Samuel JE, Kiss K, Varghees S. Molecular pathogenesis of *Coxiella burnetii* in a genomics era. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;990:653-63.
4. Willems H, Jager C, Baljer G. Physical and genetic map of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *Journal of bacteriology*. 1998;180(15):3816-22.
5. Samuel JE, Frazier ME, Mallavia LP. Correlation of plasmid type and disease caused by *Coxiella burnetii*. *Infection and immunity*. 1985;49(3):775-9.
6. Thompson HA, Hoover TA, Vodkin MH, Shaw EI. Do chromosomal deletions in the lipopolysaccharide biosynthetic regions explain all cases of phase variation in *Coxiella burnetii* strains? An update. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;990:664-70.
7. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(6):897-928.
8. Gardon J, Heraud JM, Laventure S, Ladam A, Capot P, Fouquet E, et al. Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. *The Journal of infectious diseases*. 2001;184(3):278-84.
9. Langley JM, Marrie TJ, Covert A, Waag DM, Williams JC. Poker players' pneumonia. An urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat. *The New England journal of medicine*. 1988;319(6):354-6.
10. Komiya T, Sadamasu K, Toriniwa H, Kato K, Arashima Y, Fukushi H, et al. Epidemiological survey on the route of *Coxiella burnetii* infection in an animal hospital. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2003;9(2):151-5.
11. Rehacek JVT. Q Fever. In *Acari-borne Rickettsiae and Rickettsioses in Eurasia*. 1988:Ed.: 204 - 343.
12. Stein A, Raoult D. Pigeon pneumonia in provence: a bird-borne Q fever outbreak. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(3):617-20.
13. Ben Amara A, Ghigo E, Le Priol Y, Lepolard C, Salcedo SP, Lemichez E, et al. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, replicates within trophoblasts and induces a unique transcriptional response. *PLoS one*. 2010;5(12):e15315.
14. Webster JP, Lloyd G, Macdonald DW. Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. *Parasitology*. 1995;110 (Pt 1):31-5.
15. Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezri M, Raoult D. Wind in November, Q fever in December. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(7):1264-9.

16. Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy--a risk for women, fetuses, and obstetricians. *The New England journal of medicine*. 1994;330(5):371.
17. Signs KA, Stobierski MG, Gandhi TN. Q fever cluster among raw milk drinkers in Michigan, 2011. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(10):1387-9.
18. Pantanowitz L, Telford SR, Cannon ME. Tick-borne diseases in transfusion medicine. *Transfusion medicine*. 2002;12(2):85-106.
19. Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP. Sexually transmitted Q fever. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(3):399-402.
20. Whitney EA, Massung RF, Candee AJ, Ailes EC, Myers LM, Patterson NE, et al. Seroepidemiologic and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among US veterinarians. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(5):550-7.
21. Notes from the field: Q fever outbreak associated with goat farms--Washington and Montana, 2011. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2011;60(40):1393.
22. Kazar J. Q fever: current concept. In *Rickettsiae and Rickettsial Diseases at the Turn of the Third Millennium*. 1999:Eds.: 304 - 19.
23. Wade AJ, Cheng AC, Athan E, Molloy JL, Harris OC, Stenos J, et al. Q fever outbreak at a cosmetics supply factory. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(7):e50-2.
24. Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *The American journal of medicine*. 1992;93(4):427-34.
25. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine*. 2000;79(2):109-23.
26. Leone M, Honstetter A, Lepidi H, Capo C, Bayard F, Raoult D, et al. Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17beta-estradiol. *The Journal of infectious diseases*. 2004;189(2):339-45.
27. Hilbink F, Penrose M, Kovacova E, Kazar J. Q fever is absent from New Zealand. *International journal of epidemiology*. 1993;22(5):945-9.
28. Hawker JI, Ayres JG, Blair I, Evans MR, Smith DL, Smith EG, et al. A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? *Communicable disease and public health / PHLS*. 1998;1(3):180-7.
29. Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thierry R, Rodolakis A, et al. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2013;18(8).

30. Serbezov VS, Kazar J, Novkirishki V, Gatcheva N, Kovacova E, Voynova V. Q fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerging infectious diseases*. 1999;5(3):388-94.
31. King LA, Goirand L, Tissot-Dupont H, Giunta B, Giraud C, Colardelle C, et al. Outbreak of Q fever, Florac, Southern France, Spring 2007. *Vector borne and zoonotic diseases*. 2011;11(4):341-7.
32. Hackert VH, van der Hoek W, Dukers-Muijers N, de Bruin A, Al Dahouk S, Neubauer H, et al. Q fever: single-point source outbreak with high attack rates and massive numbers of undetected infections across an entire region. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(12):1591-9.
33. Marrie TJ, Pollak PT. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia: evidence for age dependent cohorts and geographical distribution. *European journal of epidemiology*. 1995;11(1):47-54.
34. Edouard S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Comparison between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2014;90(5):915-9.
35. Karagiannis I, Morroy G, Rietveld A, Horrevorts AM, Hamans M, Francken P, et al. Q fever outbreak in the Netherlands: a preliminary report. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2007;12(8):E070809 2.
36. Schimmer B, Dijkstra F, Vellema P, Schneeberger PM, Hackert V, ter Schegget R, et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2009;14(19).
37. Kaplan MM, Bertagna P. The geographical distribution of Q fever. *Bulletin of the World Health Organization*. 1955;13(5):829-60.
38. Brockmann SO W-WC, Kompauer I, Eichners M, Kimming P, Piechotowski I. Seroprevalence, risk factors and clinical manifestations of Q fever in Germany. *Epidemiology and Infection* in press. 2010.
39. Allerberger F AP, Aspöck C, Bellmann-Weiler R, Daghofer E, Grund E, Hartmann G, Maass M, Silberbauer K, Thalhammer F, Walder G, Stanek G. Q Fever, Austria 2009. *Publication fo the AGES* 2010:7.
40. Rehacek J, Kaaserer B, Urvolgyi J, Lukacova M, Kovacova E, Kocianova E. Isolation of *Coxiella burnetii* and of an unknown rickettsial organism from *Ixodes ricinus* ticks collected in Austria. *European journal of epidemiology*. 1994;10(6):719-23.
41. M. Blaschitz MG, M. Kanzler, J. Walochnik, G. Stanek. Molecular detection of pathogens in ticks from Austria. submitted at the Medical University of Vienna, Clinical Institute of Hygiene and Medical Microbiology. 2007.
42. Tobudic S, Nedomansky K, Poepl W, Muller M, Faas A, Mooseder G, et al. Seroprevalence for *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Brucella abortus* and *Brucella melitensis* in Austrian adults: a cross-sectional survey among military personnel and civilians. *Ticks and tick-borne diseases*. 2014;5(3):315-7.

43. Bossi P, Garin D, Guihot A, Gay F, Crance JM, Debord T, et al. Bioterrorism: management of major biological agents. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2006;63(19-20):2196-212.
44. Deutz A, Fuchs K, Nowotny N, Auer H, Schuller W, Stunzner D, et al. [Sero-epidemiological studies of zoonotic infections in hunters--comparative analysis with veterinarians, farmers, and abattoir workers]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2003;115 Suppl 3:61-7.
45. Raoult D. Q fever: still a query after all these years. *Journal of medical microbiology*. 1996;44(2):77-8.
46. Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *International journal of epidemiology*. 1987;16(2):282-7.
47. Glazunova O, Roux V, Freylikman O, Sekeyova Z, Fournous G, Tyczka J, et al. *Coxiella burnetii* genotyping. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(8):1211-7.
48. Jager C, Willems H, Thiele D, Baljer G. Molecular characterization of *Coxiella burnetii* isolates. *Epidemiology and infection*. 1998;120(2):157-64.
49. Penttila IA, Harris RJ, Storm P, Haynes D, Worswick DA, Marmion BP. Cytokine dysregulation in the post-Q-fever fatigue syndrome. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1998;91(8):549-60.
50. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(7):1823-34.
51. Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, Martinez P, Brouqui P, et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Archives of internal medicine*. 2002;162(6):693-700.
52. Fournier PE, Etienne J, Harle JR, Habib G, Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(10):1440-7.
53. Rolain JM, Lepidi H, Harle JR, Allegre T, Dorval ED, Khayat Z, et al. Acute acalculous cholecystitis associated with Q fever: report of seven cases and review of the literature. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2003;22(4):222-7.
54. Fournier PE, Casalta JP, Piquet P, Tournigand P, Branchereau A, Raoult D. *Coxiella burnetii* infection of aneurysms or vascular grafts: report of seven cases and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;26(1):116-21.
55. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(3):312-6.
56. Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(10):1337-40.

57. Fenollar F, Thuny F, Xeridat B, Lepidi H, Raoult D. Endocarditis after acute Q fever in patients with previously undiagnosed valvulopathies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(6):818-21.
58. Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Leport C, et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Archives of internal medicine*. 1993;153(5):642-8.
59. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *European heart journal*. 1995;16 Suppl B:19-23.
60. Korman TM, Spelman DW, Perry GJ, Dowling JP. Acute glomerulonephritis associated with acute Q fever: case report and review of the renal complications of *Coxiella burnetii* infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;26(2):359-64.
61. Houpijian P, Habib G, Mesana T, Raoult D. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(5):E28-31.
62. Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(2):232-7.
63. Vaidya VM, Malik SV, Kaur S, Kumar S, Barbuddhe SB. Comparison of PCR, immunofluorescence assay, and pathogen isolation for diagnosis of q fever in humans with spontaneous abortions. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(6):2038-44.
64. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(5):548-55.
65. Musso D, Raoult D. *Coxiella burnetii* blood cultures from acute and chronic Q-fever patients. *Journal of clinical microbiology*. 1995;33(12):3129-32.
66. Mallavia LP, Whiting LL, Minnick MF, Heinzen R, Reschke D, Foreman M, et al. Strategy for detection and differentiation of *Coxiella burnetii* strains using the polymerase chain reaction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990;590:572-81.
67. Yuasa Y, Yoshiie K, Takasaki T, Yoshida H, Oda H. Retrospective survey of chronic Q fever in Japan by using PCR to detect *Coxiella burnetii* DNA in paraffin-embedded clinical samples. *Journal of clinical microbiology*. 1996;34(4):824-7.
68. Brennan RE, Samuel JE. Evaluation of *Coxiella burnetii* antibiotic susceptibilities by real-time PCR assay. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(5):1869-74.
69. Brouqui P, Dumler JS, Raoult D. Immunohistologic demonstration of *Coxiella burnetii* in the valves of patients with Q fever endocarditis. *The American journal of medicine*. 1994;97(5):451-8.
70. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(11):4919-24.

71. Levy P, Raoult D, Razongles JJ. Q-fever and autoimmunity. *European journal of epidemiology*. 1989;5(4):447-53.
72. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, Etienne J, Briancon S, Leport C, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1995;20(3):501-6.
73. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2000;30(4):633-8.
74. Gilbert Habib (Chairperson) (France)* BHF, Pilar Tornos (Spain), Franck Thuny (France) BPU, Isidre Vilacosta (Spain), Philippe Moreillon (Switzerland), Manuel de Jesus Antunes (Portugal) UTS, John Lekakis (Greece), Maria Lengyel (Hungary), Ludwig Müller (Austria) CKNG, Petros Nihoyannopoulos (UK), Anton Moritz (Germany), (Spain) JLZ. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *European Society of Cardiology*. 2009.
75. Muhlemann K, Matter L, Meyer B, Schopfer K. Isolation of *Coxiella burnetii* from heart valves of patients treated for Q fever endocarditis. *Journal of clinical microbiology*. 1995;33(2):428-31.
76. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever--United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2013;62(RR-03):1-30.
77. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *The New England journal of medicine*. 2004;351(11):1089-96.
78. Boulos A, Rolain JM, Maurin M, Raoult D. Measurement of the antibiotic susceptibility of *Coxiella burnetii* using real time PCR. *International journal of antimicrobial agents*. 2004;23(2):169-74.
79. Raoult D, Houpiqian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Archives of internal medicine*. 1999;159(2):167-73.
80. Raoult D, Drancourt M, Vestris G. Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1990;34(8):1512-4.
81. Martinez-Costa L, Victoria Ibanez M, Murcia-Bello C, Epifanio I, Verdejo-Gimeno C, Beltran-Catalan E, et al. Use of microperimetry to evaluate hydroxychloroquine and chloroquine retinal toxicity. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 2013;48(5):400-5.
82. Rolain JM, Mallet MN, Raoult D. Correlation between serum doxycycline concentrations and serologic evolution in patients with *Coxiella burnetii* endocarditis. *The Journal of infectious diseases*. 2003;188(9):1322-5.

83. O'Reilly RA. Interaction of chronic daily warfarin therapy and rifampin. *Annals of internal medicine*. 1975;83(4):506-8.
84. Levy PY, Drancourt M, Etienne J, Auvergnat JC, Beytout J, Sainty JM, et al. Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35(3):533-7.
85. Kokkini S, Chochlakis D, Vranakis I, Angelakis E, Tselentis Y, Gikas A, et al. Antibody kinetics in serological indication of chronic Q fever: the Greek experience. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2013;17(11):e977-80.
86. Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993;37(9):1733-6.
87. Kersh GJ. Antimicrobial therapies for Q fever. *Expert review of anti-infective therapy*. 2013;11(11):1207-14.
88. Delsing CE, Warris A, Bleeker-Rovers CP. Q fever: still more queries than answers. *Advances in experimental medicine and biology*. 2011;719:133-43.
89. Ackland JR, Worswick DA, Marmion BP. Vaccine prophylaxis of Q fever. A follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. *The Medical journal of Australia*. 1994;160(11):704-8.
90. Fries LF, Waag DM, Williams JC. Safety and immunogenicity in human volunteers of a chloroform-methanol residue vaccine for Q fever. *Infection and immunity*. 1993;61(4):1251-8.
91. Kazar J, Brezina R, Palanova A, Tvrda B, Schramek S. Immunogenicity and reactogenicity of a Q fever chemovaccine in persons professionally exposed to Q fever in Czechoslovakia. *Bulletin of the World Health Organization*. 1982;60(3):389-94.
92. Kazar J, Rehacek J. Q fever vaccines: present status and application in man. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene Series A, Medical microbiology, infectious diseases, virology, parasitology*. 1987;267(1):74-8.
93. Fishbein DB, Raoult D. A cluster of *Coxiella burnetii* infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1992;47(1):35-40.
94. www.cdc.gov/ncidod/dvrd/qfever/index.htm#prevention1.
95. Oyston PC, Davies C. Q fever: the neglected biothreat agent. *Journal of medical microbiology*. 2011;60(Pt 1):9-21.
96. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *The Lancet Infectious diseases*. 2003;3(11):709-21.
97. Van der Hoek W. The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands: risk factors and risk groups. 2012.
98. Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947-1999. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(5):789-96.

99. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Veterinary research*. 2005;36(3):327-49.
100. Thibon M, Villiers V, Souque P, Dautry-Varsat A, Duquesnel R, Ojcius DM. High incidence of *Coxiella burnetii* markers in a rural population in France. *European journal of epidemiology*. 1996;12(5):509-13.
101. Richardus JH, Donkers A, Dumas AM, Schaap GJ, Akkermans JP, Huisman J, et al. Q fever in the Netherlands: a sero-epidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983. *Epidemiology and infection*. 1987;98(2):211-9.
102. Hogema BM, Slot E, Molier M, Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, et al. *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands. *Transfusion*. 2012;52(1):144-50.