

Q-Fieber – eine andauernde Herausforderung für Wissenschaft und Öffentliches Gesundheitswesen

Professor Dr. med. vet. Heinrich Neubauer
Institut für bakterielle Infektionen und Zoonosen, Jena

TMF Jahreskonferenz

Jena, 2-3. April 2014



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Steckbrief des Erregers des Q Fiebers : *Coxiella burnetii*

Infektiosität: **Extrem hoch (ein Keim inhalativ)**

Vorkommen: **Weltweit (außer NZ)**

Wirte: **Säugetiere und Arthropoden**

Ausbreitung: **Ausscheidung mit allen Körperflüssigkeiten**



Klinisches Bild beim Tier

Verlauf meist klinisch inapparent

fiebrhafte Allgemeinerkrankungen, Pneumonie

In der Trächtigkeit: Aborte oder Frühgeburten

Differentialdiagnose: Chlamydien



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Q-Fieber beim Menschen: Klinisches Bild

Symptome:

Fieber (teilweise biphasisch),
Cephalgien (retroorbital),
Schüttelfrost, Myalgien,
unproduktiver Husten,
neurologische Symptome

},Sommergrippe‘

Inkubationszeit

3-20 Tage (dosisabhängig),
bis zu **40%** der Infizierten erkranken **akut**

Übertragung:

- **Inhalation** getrockneter Sekrete bzw. Exkrete
- Mensch-zu-Mensch selten



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Q-Fieber beim Menschen: Akute vs. chronische Erkrankung

Akut

Rö-Thorax: **Atypische Pneumonie** (50%) mit unproduktivem Husten
Rundherde
DD: Virus-, Mykoplasmen-, Chlamydieninfektion

Chronisch

Endokarditis (1% aller akuten Fälle)
Hepatitis
Vaskulitiden
Pulmonale Infektionen
Osteomyelitis
"Chronic Fatigue Syndrome"
asymptomatisch



Warum Forschen an Q-Fieber in Deutschland?

Ausbreitung seit 1948 in BRD, DDR war weitgehend frei

Ausbrüche beim Menschen mit 100 oder 1000den von Erkrankten

Epidemiologie trotzdem weitgehend unbekannt

- Verbreitung in den Tierbeständen und der Umwelt
- Spannungsfeld ‚Demographischer Wandel‘
- der Mensch als Patient



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Der Verbund 2006-2013

Prof. Dr. Kimmig/Prof. Dr. Fischer, NKL LGA, Baden-Württemberg



Prof. Dr. Straube / Dr. Pletz und Dr. Boden, FSU



Universitätsklinikum
Jena

Prof. Dr. Ganter - Tierärztliche Hochschule Hannover
Prof. Dr. Runge, LAVES, Niedersachsen



Prof. Dr. Neubauer/Dr. Menge und Dr. Henning NRL, FLI



Dr. Frangoulidis, Inst. für Mikrobiologie der Bundeswehr, München, Bayern



Dr. Heydel, Justus-Liebig-Universität, Gießen, Hessen



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Tierart	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Gesamt
	Seren	Organproben	Tupfer	Milch	DNA	sonstige	
Rind	1423	209	1701	3747	1	62	7143
Schaf	1687	798	1379	60	57	126	4107
Ziege	212	70	141	115	9	46	593
Schwein	146	262	503	0	0	21	932
Wildschwein	1231	185	0	0	0	0	1416
Pferd / Esel	271	31	2	0	47	64	415
Zootiere	82	0	20	0	0	0	102
Kleintiere	36	3	5	0	3	6	53
Maus	0	380	0	0	0	0	380
andere Tierarten*	334	279	0	0	142	0	755
Umweltproben	0	0	31	0	0	242	273
Humanproben	2201	26	0	0	0	25	2252
Gesamtprobenanzahl	7623	2243	3782	3922	259	592	18421

Serum, Vaginal- und Kottupfer, Nachgeburten, Gewebe, Umweltproben
 *Zebus, Lama, Alpaka, Frettchen, Fuchs, Hund, Reh, Mufflon etc
 Zecken (1500)



seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
 Federal Research Institute for Animal Health

Tierart	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Gesamt
	Seren	Organproben	Tupfer	Milch	DNA	sonstige	
Rind	1423	209	1701	3747	1	62	7143
Schaf	1687	798	1379	60	57	126	4107

75 Isolate tierischen Ursprungs, 2 Isolate humanen Ursprungs, 1 Umweltisolat 2006-2013

Gesamtprobenanzahl	7623	2243	3782	3922	259	592	18421
---------------------------	------	------	------	------	-----	-----	--------------

Serum, Vaginal- und Kottupfer, Nachgeburten, Gewebe, Umweltproben
 *Zebus, Lama, Alpaka, Frettchen, Fuchs, Hund, Reh, Mufflon etc
 Zecken (1500)



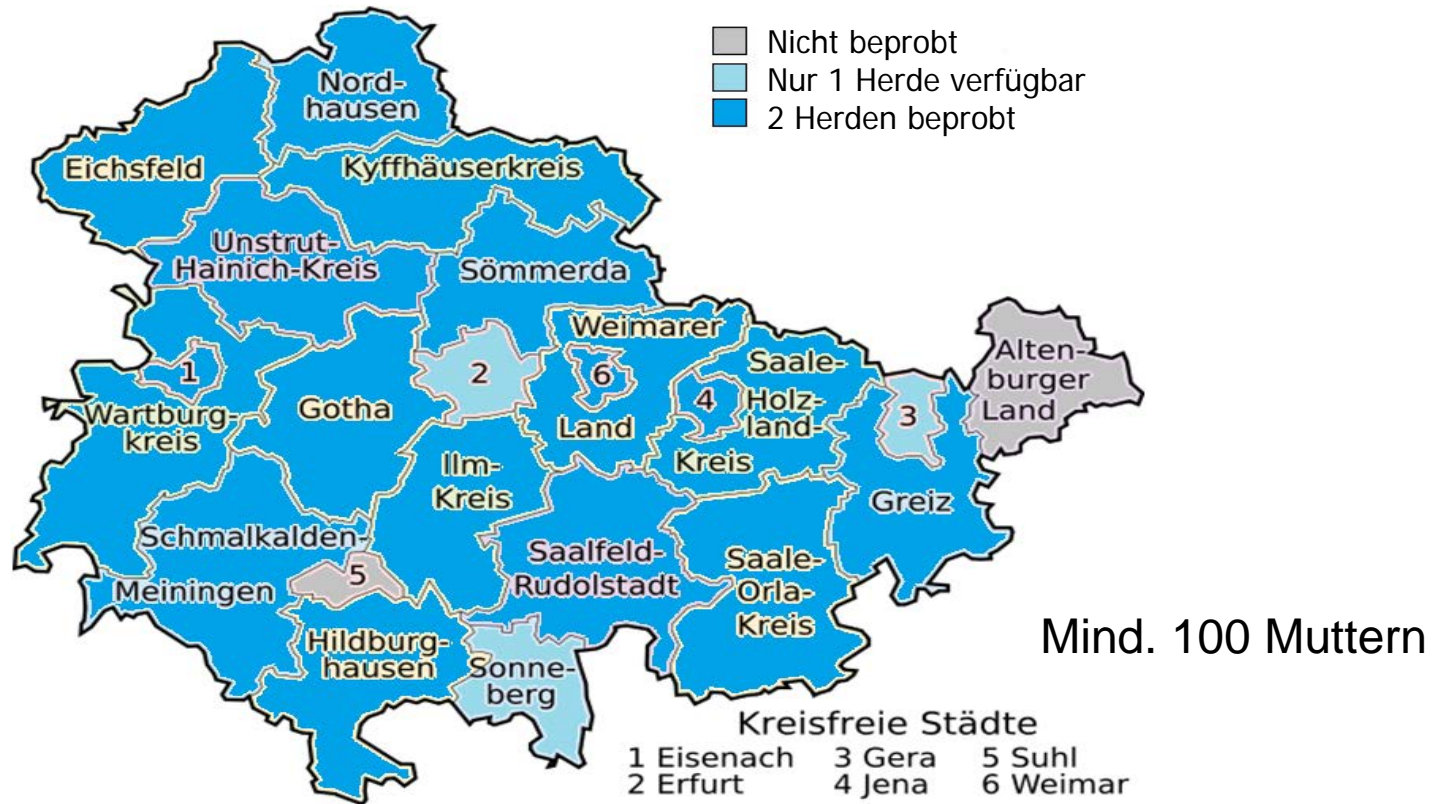
seit 1910

FLI

Bundforschungsinstitut für Tiergesundheit
 Federal Research Institute for Animal Health

Die Thüringische Schaf-Studie

40 / 202 Herden aus 16 Landkreisen und 5 Städten



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

positive samples vs. # of samples taken

flock #	flock size (ewes)	abortion rate (%)	serum	vaginal swab	rectal swab	afterbirth	foetus/ foetal swab
1	500	0	1/28	0/11	0/11	-	-
2	1000	0	0/29	0/11	0/11	0/9	-
3	1800	< 1	4/29	0/11	0/11	0/11	-
4	1300	0	0/29	0/11	0/11	-	-
5	1200	3	4/29	0/11	0/11	0/3	0/4
6	500	0	0/29	0/11	0/11	-	-
7	450	0	0/29	0/11	0/11	0/9	-
8	1100	< 1	3/30	0/11	0/11	-	-
9	1800	0	1/29	0/11	0/11	-	-
10	550	0	4/29	0/11	0/11	0/3	-
11	700	< 1	2/29	0/11	0/11	-	-
12	330	0	0/30	0/11	0/11	0/2	-
13	2500	2	7/30	11/11	11/11	7/11	-
14	400	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
15	700	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
16	750	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
17	900	< 1	0/29	0/11	0/11	0/3	0/2
18	250	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
19	450	< 1	0/29	0/11	0/11	0/1	-
20	1000	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
21	500	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
22	406	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
23	700	< 1	3/29	0/11	0/11	-	-
24	700	0	0/29	0/11	0/11	-	-
25	550	< 1	5/29	0/11	0/11	-	-
26	1000	1	0/29	0/11	0/11	-	-
27	317	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
28	350	6	0/29	0/11	0/11	0/1	-
29	420	0	0/29	0/11	0/11	-	-
30	1178	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
31	500	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
32	120	0	0/29	0/11	0/11	0/4	-
33	115	< 1	17/29	1/11	4/11	1	-
34	400	< 1	0/29	0/11	0/11	0/1	-
35	650	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
36	133	0	0/29	0/11	0/11	-	-
37	377	< 1	0/29	0/11	0/11	0/2	-
38	409	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-
39	25	0	0/25	0/11	0/11	-	-
40	460	< 1	0/29	0/11	0/11	-	-

1158 / 1281 Serum-Proben
 440 / 477 Vaginaltupfer
 440 / 451 Rektaltupfer
 71 / 188 Nachbeburten
 6 / 15 Foetentupfer

28 % (11) Herden seropositiv
 5 % (2) Herden PCR positiv

* *Coxiella burnetii* Isolate



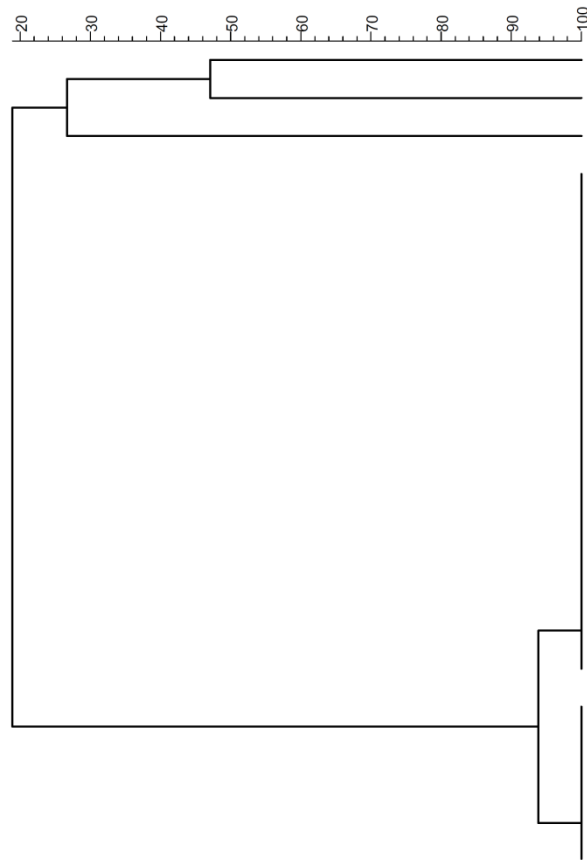
FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
 Federal Research Institute for Animal Health

Typisierung von mitteldeutschen *C. burnetii* Isolaten



Strain	Year	Host	Origin
Dugway (5J108-111)	1957	rodent	USA
NineMile (RSA 493)	1935	tick	USA
Priscilla (Q177)	1980	goat	USA
isolate 10	2003	human	NW, Germany
isolate 12	2003	sheep	NW, Germany
isolate 14	2004	sheep	NW, Germany
isolate 15	2004	sheep	NW, Germany
isolate 16	2004	sheep	NW, Germany
isolate 20	2008	sheep	TH, Germany
isolate 28	2009	sheep	TH, Germany
isolate 29	2009	sheep	TH, Germany
isolate 30	2009	sheep	TH, Germany
isolate 31	2009	sheep	TH, Germany
isolate 32	2009	sheep	TH, Germany
isolate 33	2009	sheep	TH, Germany
isolate 35	2009	sheep	TH, Germany
isolate 36	2009	sheep	TH, Germany
isolate 02	1997	fallow deer	BW, Germany
isolate 04	1998	tick	BW, Germany
isolate 05	1998	tick*	BW, Germany
isolate 07	1999	sheep	BW, Germany
isolate 08	2001	sheep	NI, Germany

Soest

Jena

(Hilbert et al., 2012)



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Diagnostik des **akuten** Q Fiebers beim Menschen

- Ziel der Untersuchung:
Testung des ubiquitär einsetzbaren kommerziellen ELISA im klinischem Kontext und Untersuchung eines Benefits durch zusätzl Einsatz einer nested PCR aus Serum
- n = 22 stationäre Q Fieber-Patienten des Jenaer Ausbruches 2005
- Ergebnis:
Insgesamt zeigt der **ELISA** eine gute Sensitivität. Er sollte aber in der **ersten Erkrankungswoche durch die PCR aus Serum** oder eine Verlaufskontrolle ergänzt werden.

Boden K et al., Diagn Microbiol Infect Dis. 2010



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Welche Rolle spielt das Q Fieber bei **ambulant erworbenen Pneumonien** in Deutschland?

- Untersuchung von 255 CAP-NETZ-Proben gesammelt deutschlandweit während der Sommersaison
- Kombination von PCR aus Rachenspülwasser und Serum mit Antikörpernachweis
- Insgesamt 9 positive Fälle (**3,4%**) (Berlin: 4; Ulm: 5)
 - 6 pos. PCRs in Rachenspülwasser
 - 1 pos. PCR im Serum
 - 2 Antikörpernachweise (einer mit pos. PCR aus RSW)

Schack M, et al., Epidemiol Infect. 2013

Maternofetale Konsequenzen bei Q Fieber in der Schwangerschaft

Dogma:

Komplikationsrate von **81%** bei Frauen ohne Cotrimoxazol-Therapie in Frankreich [Carcopino 2007]

Deutschland: 11 Schwangere mit Infektion bestätigt (Soest: 5; Jena: 6)

Ergebnis: 1 Todesfall anderer Genese, 1 Geburt in 35. SSW (3250 g), alle weiteren Geburten/Schwangerschaften ohne Komplikationen

Schlussfolgerung:

Indikation für Cotrimoxazol-Behandlung strenger stellen, dabei Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und des Titerprofils

Boden K et al. BMC Infect Dis. 2012



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Bestimmung des Anteils von Q Fieber assoziierten Endokarditiden

- Kooperationen mit Herzzentren in Berlin, München, Freiburg
- Verfolgung Therapieverlauf chronischer Q-Fieber-Fälle

1066 fixierte Proben (Berlin) in Real-time-PCR negativ



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Welche Lebensgewohnheiten beeinflussen das Risiko einer *C. burnetii*-Infektion in der akuten Ausbruchssituation? (Jena 2005)



Welche Lebensgewohnheiten beeinflussen das Risiko einer *C. burnetii*-Infektion in der akuten Ausbruchssituation ? (Jena 2005)

Erhöhtes Risiko in der Multivariaten Analyse bei:

- Wohnortdistanz zur Weide (OR bei 60 m: 14,7; OR bei 275m: 7,6)
- Schichtarbeit (OR: 2,4)
- outdoor-Aktivitäten mehr als 4 h/ Tag (OR: 2,5)
- häufiges Lüften



Boden K et al., Int J Hyg Environ Health. 2014



FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

Methodenplattform

Etablierung einer **neuen Zelllinie** zur Anzucht von *Coxiella burnetii*

F3 „bovine placental trophoblast“ Zelllinie (Prof. Dr. Christiane Pfarrer)

Pflege der Zellkultur etwas aufwendiger als bei BGM-Zellen

Anzuchtzeiten konnten verkürzt werden

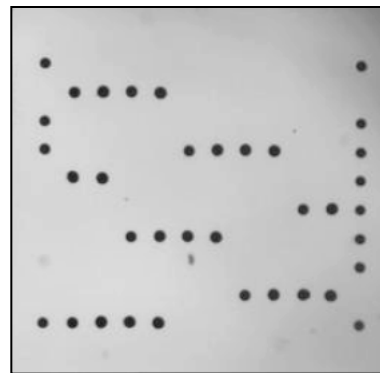
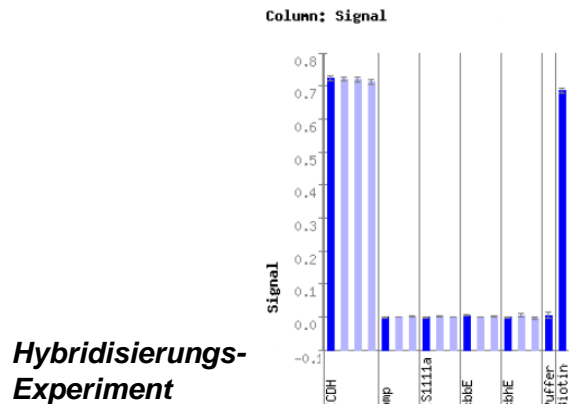
Gut geeignet für Milchproben



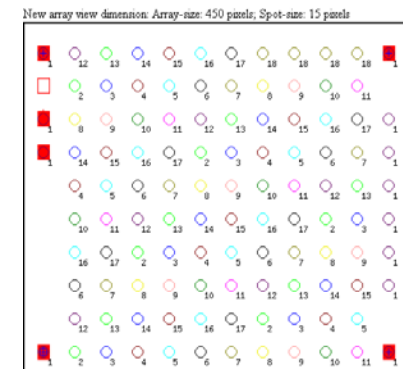
Methodenplattform

Coxiella AT (Clondiag ArrayTube) Chip

- Pilot-Array (Auf dieser Basis soll die 'Untersuchung von Virulenzfaktoren' aufbauen)
- 5 verschiedene Marker
- Array-Layout: 12x10 mit 3-4 Sonden je Marker
- Etablierung & Optimierung der PCR sowie des Biotin-Labelings
- Erste Hybridisierungs-Experimente mit Referenzstämmen



AT-Layout





FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT

seit 1910

FLI

Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit
Federal Research Institute for Animal Health

1. Einrichtung zweier humanmedizinischer **S3 Spezialdiagnostik-labors** (Konsiliarlabor Stuttgart und FSU Jena). Die diagnostische Sicherheit wurde somit deutlich erhöht.
2. Relativierung des bisher als hoch eingeschätzten Risikos für **Schwangere** mit Q-Fieber und Erarbeitung verbesserter, **minimiert toxischer Therapieempfehlungen**.
3. Relativierung des Risikos bei **Herzklappeninfektionen** bzw. der Operationen zum Herzklappenersatz sowie bei **ambulant erworbenen Pneumonien**.
4. Ermittlung der **Risikofaktoren, Durchseuchungsmuster und Risikogebiete** durch umfangreiche Prävalenzstudien.
5. Eine deutsche **Sammlung aktueller und genau charakterisierter Isolate** (n=80) von *Coxiella burnetii* wurde generiert.



6. Grosse Human- und tiermedizinischen **Probenbanken** wurden generiert und stehen zur Verfügung.
7. Durch die weltweit erste, auf statistischen Kriterien beruhende Prävalenzstudie bei Schafherden wurde gezeigt, dass *C. burnetii* auch **in klinisch unauffälligen Herden weit verbreitet** ist.
8. Die Abschätzung der **Wirtschaftlichkeit einer Herdensanierung** (Impfung, Therapie und Hygiene) ist erfolgt.
9. Es wurden **keine weiteren natürlichen (Arthropoden-) Reservoirs** bestätigt.
10. Eine **europaweite Zusammenarbeit** von Spezialisten hat gezeigt, dass nur eine Grenzen überschreitende Bekämpfung des Q-Fiebers zur Ausrottung führen kann.

