

UNKLARES

FIEBER



So finden Sie die Ursache



*Ihr Patient hat in den letzten
Wochen häufiger Fieber gehabt?
Dann liegt ein FUO vor.
Dahinter können sich klinisch
bedrohliche Ursachen verbergen.
Wir zeigen Ihnen, wie Sie den
Auslöser finden können.*

Fieber unklarer Genese ist ein ernst zu nehmendes klinisches Problem, denn in mehr als der Hälfte der Fälle liegt eine potenziell tödliche Erkrankung zugrunde. Eine ätiologische Abklärung sollte daher intensiv angestrebt werden, vorzugsweise im Rahmen eines stationären Aufenthaltes.

1. Grenzwerte und Messorte

Als Fieber wird bekanntlich eine Erhöhung der Körperkerntemperatur bei oraler Messung $>37,6^{\circ}\text{C}$ und rektal $>38^{\circ}\text{C}$ bezeichnet, die durch eine Veränderung im thermoregulatorischen Zentrum des vorderen Hypothalamus hervorgerufen wird. International wird in vielen Richtlinien ein Fiebergrenzwert von $38,4^{\circ}\text{C}$ als Standard angegeben, ohne dass ein Messort erwähnt würde.

Dabei hängt die gemessene Temperatur durchaus vom Ort der Messung ab (siehe Tabelle). So hat die axilläre Messung den Vorteil einer geringen Streubreite, die Messung im Ohr ist hingegen wiederum sehr schnell und hygienisch durchzuführen. Die größte Streuung findet sich bei der oralen Messung, rektal wird meist nur bei Kindern Fieber gemessen.

Das Fieber unklarer Genese, im Englischen als „fever of unknown origin“ (FUO) bezeichnet, wurde 1961 von den Internisten Robert Petersdorf und Paul Beeson definiert.

Als Kriterien versteht man eine mehrmals auftretende Temperatur von mehr als $38,3^{\circ}\text{C}$ über eine Dauer von >3 Wochen, deren Ursache auch nach 1 Woche stationären Krankenhausaufenthaltes nicht geklärt werden kann. Ein Messort wird bei dieser Definition auch nicht erwähnt.

2. Klassifikation

Nach der Klassifikation von Durack und Street werden vier Kategorien unterschieden: klassisches, nosokomiales, neutropenisches und HIV-assoziiertes FUO.

2.1 Klassisches FUO

Beim klassischen FUO gelten fast die gleichen Kriterien wie bei der Definition nach Petersdorf und Beeson. Da die Diagnostik heute aber viel besser als vor 50 Jahren ist, werden mittlerweile bereits 3 ambulante Untersuchungen oder 3 Tage Krankenhausaufenthalt als ausreichend angesehen, um von einem Fieber unklarer Genese sprechen zu können.

2.2 Nosokomiales FUO

Ein nosokomiales FUO liegt dann vor, wenn es bei einem Krankenhauspatienten, der zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht infiziert war und sich auch in keiner Inkuba-

tionsphase befand, zu einem mehrfachen Temperaturanstieg von über $38,3^{\circ}\text{C}$ kommt. Als Richtlinie zur Diagnosestellung gelten eine mindestens drei Tage dauernde Untersuchung sowie eine mindestens zweitägige Inkubation der Kulturen.

Als Ursachen kommen vor allem okkulte nosokomiale Infektionen, infizierte intravaskuläre Zugänge, Lungenembolien, transfusionsbedingte virale Infektionen und medikamenteninduziertes Fieber in Frage.

2.3 Neutropenisches FUO

Von neutropenischem FUO sind Patienten betroffen, bei denen im Blutbild weniger als 500 Neutrophile/ mm^3 festzustellen sind oder bei denen davon auszugehen ist, dass sie innerhalb von 1-2 Tagen unter diesen Wert fallen werden.

Die Diagnose wird gestellt, wenn nach zweitägigen Untersuchungen, die auch eine Blutkultur von 2 Tagen mit einschließen, keine Ursache für das Fieber gefunden wer-

den konnte. Häufig kommen bei neutropenischen Patienten fokale bakterielle und mykotische Infektionen, zum Beispiel mit *Candida* und *Aspergillus*, vor, die in Zusammenhang mit Kathetern stehen. Auch eine virale Genese, ausgelöst durch *Herpes simplex* (HSV) oder *Cytomegalovirus* (CMV), kann eine Ursache für FUO darstellen.

2.4 HIV-assoziiertes FUO

Bei ambulanten HIV-Patienten wird von FUO bei mehrmals auftretendem Fieber über $38,3^{\circ}\text{C}$ über einen Zeitraum von >4 Wochen gesprochen, bei stationären Patienten nach 3 Tagen Krankenhausaufenthalt, wenn nach dreitägiger entsprechender

Untersuchung und einer Blutkultur von 2 Tagen Dauer keine Ursache gefunden werden konnte.

Oft kann die HIV-Infektion als Auslöser für das Fieber gelten. Daneben kommen vor allem *Toxoplasmose*, *CMV*, *Tuberkulose*, *Pneumocystis carinii*, *Salmonellen*, *Kryptokokkose*, *Histoplasmose* oder *Malaria* als Ursache in Frage.

3. Ursachen für FUO

Die Differenzialdiagnosen, die hinter einem Fieber unklarer Genese stecken können, lassen sich in vier Gruppen unterteilen: Infektionen, Neoplasmen, Autoimmunerkrankungen und Verschiedenes.

Bei Kindern und jungen Menschen stehen vor allem Infektionen im Vordergrund, während mit zunehmendem Alter häufig rheumatische Erkrankungen, Vaskulitiden oder medikamenteninduziertes Fieber zugrundeliegen. Bei 10-20% der FUO ist eine

Als wichtigste Ursache für FUO gelten Infektionen. Am häufigsten steckt eine Tuberkulose dahinter, vor allem die extrapulmonale Manifestation

hämatologische oder onkologische Erkrankung als Auslöser zu finden.

Während zwar nicht von einem typischen Risikoprofil für ein Fieber unklarer Genese ausgegangen werden kann, ist doch ein genetisch bedingtes Risiko zu finden, aufgrund spezifischer HLA-Typen eine immunologische Systemerkrankung zu entwickeln.

3.1 Infektionen

Als wichtigste Ursache für FUO gelten Infektionen. Am häufigsten steckt eine Tuberkulose, vor allem eine extrapulmonale Manifestation dahinter. Schwer zu diagnostizieren sind neben intraabdominellen Abszessen auch renale, retroperitoneale und paraspinale Abszesse.

Wurde in der Vergangenheit prothetisches Material implantiert, sollte an eine *Osteomyelitis* oder eine infektiöse *Endokarditis* gedacht werden. Okkultes Fieber kann außerdem durch eine *Prostatitis*, *Cholangitis*, *Sinusitis* oder *Zahnabszesse* hervorgerufen werden. Als weitere Ursachen sind Pilzerkrankungen wie die *Histoplasmose* zu nennen, bei der das retikulo-endotheliale System beteiligt ist, oder *Malaria*.

Je länger das Fieber dauert, desto unwahrscheinlicher ist aber eine infektiöse Ursache. ▶

Temperatur-Normalwerte

Messort	Mittelwert	Streuung
axillär	$36,3^{\circ}\text{C}$	(35,5-37,0)
aurikulär	$36,5^{\circ}\text{C}$	(35,5-37,5)
rektal	$37,0^{\circ}\text{C}$	(36,7-37,5)
oral	$36,5^{\circ}\text{C}$	(33,2-38,1)

Quelle: Normalwerte der Körpertemperatur bei Erwachsenen (Sund-Levander M et al, Scand J Caring Sci 2002;16:122)

3.2 Neoplasmen

Bei Patienten mit länger anhaltendem Fieber sollte auch an einen malignen Prozess gedacht werden. So kommen vor allem schwer zu diagnostizierende Erkrankungen wie die *chronische Leukämie*, *Lymphome*, *Nierenzellkarzinome*, *Darm- oder Pankreaskrebs* oder Metastasen von Tumoren als Ursache in Frage.

3.3 Autoimmunerkrankungen

Während die rheumatoide Arthritis und das rheumatische Fieber meist rasch diagnostiziert werden, gibt es eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen, die sich schwieriger feststellen lassen. Dazu gehören das *Still-Syndrom*, der *systemische Lupus erythematoses (SLE)*, die *Arteriitis temporalis*, die *Riesenzellarteriitis*, die *Takayasu-Arteriitis* oder die *Wegener'sche Granulomatose*.

Medikamente, Analgetika, Barbiturate und Antihistaminika besonders häufig als Auslöser zu finden.

Komplikationen einer *Leberzirrhose* oder *Hepatitis* sind weitere potenzielle Verursacher eines FOU, ebenso wie tiefe *Venenthrombosen* oder entzündete *Hämatome*. In seltenen Fällen kann auch ein *Münchhausen-Syndrom* vorliegen, bei dem Fieber vorgetauscht oder aber selbst induziert wird.

4. Diagnostisches Vorgehen

Aufgrund des großen Spektrums an Ursachen, die einem FOU zugrunde liegen können, sollte in der Diagnostik möglichst breit angesetzt werden. Neben der Dokumentation des Fiebers ist eine ausführliche Anamnese durchzuführen, eine genaue körperliche Untersuchung, eine

4.1 Dokumentation des Fiebers

So sollte die Messung zumindest einmal in Gegenwart einer Pflegeperson durchgeführt werden, um ein selbstinduziertes Fieber auszuschließen.

4.2 Anamnese

Zur Anamnese gehören auf jeden Fall Fragen nach einem Gewichtsverlust als Hinweis auf eine chronisch entzündliche Erkrankung, Tuberkulose oder eine Neoplasie, Gelenk- und Hautbeschwerden (Kollagenosen, systemische Infektionen), Medikamenteneinnahme, Drogenmissbrauch, vorausgegangene Operationen, Zahneingriffe, Beruf, Kontakte mit Erkrankten, Sexualkontakte, Tierkontakte inklusive Zeckenbisse oder Mückenstiche, Ernährungsgewohnheiten (rohes Fleisch, roher Fisch, unpasteurisierte Milch) und Fieberverlauf.

Wichtig ist auch die Frage nach vorausgegangenen Reisen und nach Baden in freien Gewässern. Vorerkrankungen wie eine *COPD*, eine *rheumatoide Arthritis* oder *HIV* sind zu bedenken, bei einem vorangegangenen Insult sollte auch eine *Aspirationspneumonie* in Betracht gezogen werden.

Ein großes Risiko stellen auch Fremdmaterial wie Katheter, Herzklappen und Stents dar, weiters ein Krankenhausaufenthalt als Möglichkeit eines nosokomial erworbenen Fiebers.

4.3 Klinische Untersuchung

Bei der genauen Untersuchung sollte besonderes Augenmerk auf die Haut, den Bewegungsapparat, die Lymphknoten, die Augen (um zum Beispiel eine *Uveitis* bei einer Kollagenose auszuschließen) und die Nebenhöhlen gelegt werden.

Eine rektale und vaginale Untersuchung sowie eine wiederholte Auskultation des Herzens, um einen Hinweis auf eine *Endokarditis* oder ein *Vorhofmyxom* zu erhalten, sind ebenfalls unbedingt erforderlich.

Merke: „Listen, look and feel – and put a finger in every hole“ sollte beachtet werden.

4.4 Labor-Untersuchungen

Zur Abschätzung der Entzündungsaktivität, der Organfunktionen sowie zur Gewinnung erster ätiologischer Hinweise sind ein Blutbild, eine Blutkultur, Urin-Analyse, Urin-Kultur, CRP, BSG, Leberenzyme, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte sowie antinukleäre Antikörper und Komplementfaktoren als Screeningtest bei Kollagenosen notwendig. Ein Tuberkulintest sollte immer durchgeführt werden.

Zusätzlich ist bei anamnestisch erhobenen Risikofaktoren oder einer generalisierteren *Lymphadenopathie* ein HIV-Test durchzuführen. Eine deutliche Erhöhung der Blutsenkung und eine Anämie werden oft in Verbindung mit einer *Riesenzellarteriitis* oder für eine *Polymyalgia rheumatica* gesehen. Bei BSG-Erhöhung, Leukozytose und Anämie sollte auch an einen *Morbus Still*

FUO-Ursachen bei Patienten ohne Prädisposition

1) Infektionen

- Abszesse
- Tuberkulose
- Infektionen der Gallenwege
- Infektionen der Harnwege
- Sinusitis
- Endokarditis
- Osteomyelitis
- Infektionen von Fremdkörpern, vor allem von intravenösen Kathetern
- Seltene systemische Infektionen (Toxoplasmose, Brucellose, Infektionen mit EBV oder CMV, Lues, Lyme-Krankheit, Tularämie, M. Whipple)

2) Neoplasien

- Lymphome
- Leukämien
- Solide Tumore (Nierenkarzinom, Pankreaskarzinom, Hepatozelluläres Karzinom, Vorhofmyxom, Kolonkarzinom)

3) Autoimmunerkrankungen

- Kollagenosen
- Vaskulitiden
- Systemischer Lupus erythematoses
- Panarteriitis nodosa
- Arteriitis temporalis
- M. Still

4) Andere Ursachen

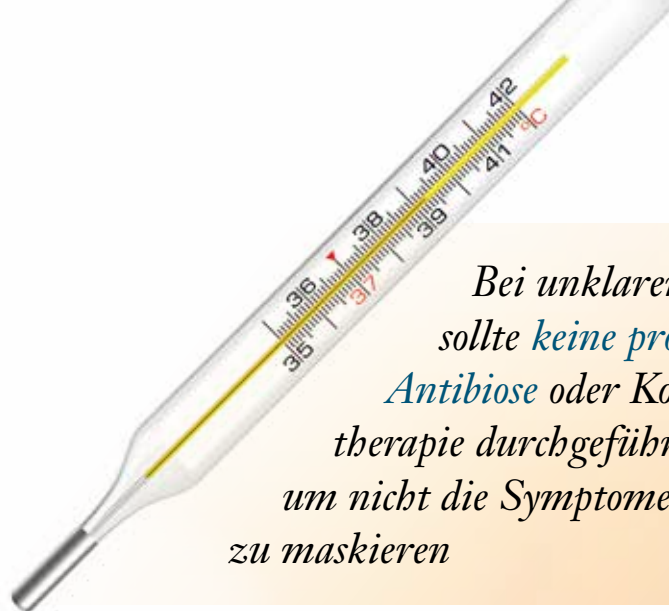
- Medikamente (Allopurinol, Captopril, Cimetidin, Clofibrat, Erythromycin, Heparin, Hydralazin, Hydrochlorothiazid, Isoniazid, Methyldopa, Nifedipin, Nitrofurantoin, Penicillin, Phenytoin, Procainamid, ...)
- Komplikationen einer Zirrhose
- Sarkoidose
- Tiefe Venenthrombose
- Münchhausen-Syndrom

3.4 Sonstige Ursachen

Bei den sogenannten „vermischten“ Ursachen sind als häufigste Auslöser für ein Fieber Medikamente zu nennen. Prinzipiell kann jedes Medikament zu einem Hypersensitivitätssyndrom führen. Allerdings sind antimikrobiell wirksame Stoffe, speziell β -Laktam-Antibiotika, kardiovaskuläre

Laboruntersuchung sowie eine mikrobiologische Diagnostik mit Blutkulturen und Harnkulturen.

Außerdem sind bildgebende Verfahren wie Abdomensonografie, Thoraxröntgen, eine transösophageale Echokardiografie und gegebenenfalls CT-, MRT- oder PET-Untersuchungen erforderlich.



Bei unklarer Ursache sollte keine probatorische Antibiose oder Kortisontherapie durchgeführt werden, um nicht die Symptome zu maskieren

gedacht werden, der oft von Arthralgien, Polyserositis, Lymphadenopathie, Splenomegalie und einem Ausschlag begleitet ist.

Während bereits ein großes Blutbild wegweisend sein kann, zum Beispiel durch Feststellung einer Leukozytose, sind nicht alle Blutuntersuchungen immer sinnvoll. So wird häufig vom Labor ein Virusstatus gefordert, der allerdings in etwa 99 Prozent der Fälle kein Ergebnis aufweist. Es wäre daher sinnvoller, bei einem Verdacht eine PCR-Diagnostik zur Detektion bestimmter Keime durchführen zu lassen.

4.5 Bildgebende Verfahren

Routinemäßig werden bildgebende Verfahren des Thorax sowie der Nebenhöhlen und eine Sonografie des Abdomens zur Untersuchung des Leber- und Gallentraktes, der Nieren, der Milz und des Beckens durchgeführt. Kann aufgrund dieser Untersuchungen kein Herd entdeckt werden, sollte ein CT des Thorax und des Abdomens angeschlossen werden.

Ein MRT ist bei einem Verdacht auf eine spinale oder paraspinale Läsion sowie zur Detektion von intraabdominellen Abszessen angezeigt. Zur Diagnose von Endokarditis, Perikarditis und von atrialen Myxomen dient ein Echokardiogramm.

5. Therapie

Fiebersenkende Maßnahmen sind bei einer Erhöhung der Temperatur über 38,5°C und bei einer subjektiv starken Beeinträchtigung des Allgemeinzustands oder bei einer Gefährdung des Patienten durch die kardiopulmonale Belastung angezeigt.

5.1 Klassisches FUO

Bei der Behandlung von Patienten mit klassischem FUO sollte eine empirische Schrottschuss-Therapie vermieden werden. Wesentlich ist die Untersuchung zum Nachweis oder Ausschluss einer Tuberkulose.

Bei einem positiven PPD-Hauttest oder einer *granulomatösen Hepatitis* ist über einen Zeitraum von 6 Wochen ein therapeutischer Versuch mit *Isoniazid* und *Rifampicin* zu unternehmen. Spricht das Fieber nicht auf die Behandlung an, muss eine alternative Diagnose erwogen werden.

Bei *Morbus Still* und rheumatischem Fieber ist eine gute Reaktion auf ASS und andere NSAID zu beobachten, Glukokortikoide sind effektiv bei *Arteriitis temporalis*, *Polymyalgia rheumatica* und bei der granulomatösen Hepatitis.

5.2 Neutropenisches FUO

Bei einem neutropenischem FUO steht eine Vielzahl empirischer Behandlungskonzepte zur Verfügung. Bei Niedrigrisikopatienten, bei denen von einer Neutropenie von <500/µl für <5 Tage auszugehen ist, ist eine orale Therapie mit *Ciprofloxacin* in Kombination mit *Amoxicillin* indiziert. Bei Penicillinallergie ist auch die Gabe von *Clindamycin* möglich. Bei ausbleibendem Therapieerfolg nach 3-5 Tagen ist eine weiterführende diagnostische Abklärung angezeigt und eine parenterale Therapie erforderlich.

Bei Hoch- und Standardrisikopatienten, bei denen eine Neutropenie von <500/µl für >5 Tage besteht, kommen *Piperacillin*, *Cefepim* oder bei Penicillin- und Cephalosporinallergie auch die Kombination von *Aztreonam* und *Clindamycin* in Frage. Verschlechtert sich der Patient nach dem 4. Tag weiterhin, sollte ein Carbapenem gegeben werden, kommt es auch dann zu keiner Stabilisierung, ist ab dem 7. Tag ein Antimykotikum zu verabreichen.

5.3 Nosokomiales FUO

Die empirische Therapie des nosokomialen Fiebers unklarer Genese richtet sich nach der klinischen Situation. Es sollte daran gedacht werden, dass auch Komplikationen einer medikamentösen Therapie, zum Beispiel eine *Colitis* durch *Clostridium difficile*, oder Nebenwirkungen von Medikamenten als Ursache in Frage kommen.

6. Keine Ursache gefunden?

Trotz einer akribisch durchgeführten Diagnostik ist es nicht immer möglich, eine Ursache für das anhaltende Fieber zu entdecken. In einer österreichischen Studie an 100 Patienten wurden in 46% Infektionen gefunden, Krebs und Kollagenosen sowie Autoimmunerkrankungen je in 10% und andere Erkrankungen in 20%.

Bei 14 Patienten ließ sich keine Ursache für das Fieber ermitteln.

Eine niederländische Studie wiederum mit 167 Patienten mit FUO stellte bei 25,7% eine Infektion als Auslöser fest, 12,6% wiesen Neoplasmen auf und bei 24% wurde eine nichtinfektiöse entzündliche Erkrankung diagnostiziert. Bei 29,9% ließ sich hingegen kein Grund für das lange anhaltende Fieber ausmachen. Schließlich erholten sich von diesen 50 betroffenen Patienten 37 spontan und ohne Therapie, sodass bei den unentdeckten FUO insgesamt von einer guten Prognose ausgegangen werden kann.

Wesentlich ist es, in diesen Fällen keine probatorische Antibiotika- oder Kortisontherapie durchzuführen, da dadurch nur eine Maskierung der Symptome erfolgt, aber eine im weiteren Verlauf eventuell doch noch mögliche Diagnostik erschwert wird.

Eine Ausnahme bilden immungeschwächte und septische Patienten, bei denen auch ohne gesicherte Diagnose mit einer Therapie begonnen werden muss. ■

Korrespondierender Autor:

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger,
Facharzt für Innere Medizin und Labormedizin
mit dem Zusatzfach Infektions- und Tropenmedizin,
MedUni Wien, Univ.-Klinik für Innere Medizin I
wolfgang.graninger@meduniwien.ac.at

Redaktion: DDr. Isabella Wessig

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Österreichische Gesellschaft für Allgemein-
und Familienmedizin (ÖGAM)

Lecture Board:

- Dr. Erwin Kepplinger
- Dr. Ingrid Novotna

Literatur:

Wolf H., Graninger W., Cost-effectiveness in diagnosis of patients with long-standing fever, *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2003; 153: 202-207
De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW, Fever of unknown origin. A prospective multi-center study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria.
Alan R. Roth, Approach to the adult patient with fever of unknown origin, *Jamaica, New York*
Burgmann H., Bericht der ABS-Group, *Jatros Infektiologie* 1/2008.
Harrisons Innere Medizin.
Basislehrbuch Innere Medizin.

Kurzlink zum Online-Fragebogen auf
medONLINE.at:mma.ac/dfp0716-2

DFP-Punkte online buchen!



Bisher gebuchte Punkte: 14.760.042
Zahl der Fortbildungskonten: 38.709