

Brucellose wird häufig zu spät erkannt

Therapeutische Unsicherheiten bleiben

Weltweit gesehen ist die Brucellose wahrscheinlich die häufigste anthroozoonotische Infektion. *Brucella melitensis* ist bei humanen Erkrankungen der häufigste Vertreter dieser Gruppe (Maltafieber), gefolgt von *B. abortus* (Morbus Bang) und *B. suis*. Nach kontinuierlichem Rückgang der Brucellose in Deutschland zwischen 1962 und 1980 ist in den letzten Jahren die Inzidenz leicht steigend. Die Erkrankung hat vielfältige Symptome und wird häufig zu spät diagnostiziert. In der antibiotischen Therapie bestehen noch Unsicherheiten.

ARZNEIMITTELBRIEF

Epidemiologie

In Deutschland betrug die Inzidenz der humanen Brucellose zwischen 1962 und 1965 0,6/100 000 und ging dann kontinuierlich bis auf den niedrigsten Stand von 0,03/100 000 in den Jahren 1998 bis 2001 zurück. Seither steigt die Inzidenz wieder langsam (1). Im Beobachtungszeitraum von 1962 bis 2005 wurden 58 Todesfälle ans Robert-Koch-Institut gemeldet. Früher waren hauptsächlich Bauern und Metzger betroffen, die mit der Zucht oder mit der Verarbeitung von Kälbern zu tun hatten. Daher war der häufigste Erreger in dieser Zeit *B. abortus*. Programme zur Eliminierung der Tierbrucellose in Deutschland waren erfolgreich und führten zu einer Verringerung humaner Infektionen. Im Jahr 2000 wurde Deutschland offiziell als frei von Haustierbrucellose (Schafe, Ziegen, Rinder) erklärt (2, 3). Trotzdem kamen weiterhin Infektionen beim Menschen vor. Die meisten der neu gemeldeten Infektionen betreffen derzeit Mitbürger, die aus der Türkei stammen (1). Diese Infektionen werden zu 98 Prozent durch *B. melitensis* verursacht, die über Nahrungsmittel, besonders Milch und

Milchprodukte, übertragen werden (3). Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der definitiven Diagnose vergehen in Deutschland im Durchschnitt 2,5 Monate (1). Das ist deutlich zu lange.

Klinische Symptome

Die Inkubationszeit der Brucellose ist sehr variabel und reicht von wenigen Tagen bis zu 24 Monaten, im Median vier Monate (1). In Endemiegebieten verlaufen viele Infektionen subklinisch. Sie lassen sich aber durch spezifische Antikörper nachweisen, die dafür sprechen, dass das Immunsystem in vielen Fällen die Infektion erfolgreich abwehren kann. Bei anderen manifestiert sich die Infektion. Die Symptome sind dabei sehr vielfältig, da jedes Organ betroffen sein kann. Dies erklärt auch zum Teil, warum die Diagnose in der Regel so spät gestellt wird. Hauptsymptome sind Fieber (manchmal undulierend), Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust und Nachtschweiss. Die Symptomatik ist also unspezifisch und erfordert daher eine umfangreiche Differenzialdiagnostik (4). Wie so oft kann eine gute Anamnese den entscheidenden Hinweis geben. Häufig ist auf den ersten Blick keine Organmanifestation zu erkennen. Bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens können aber eine vergrößerte

Merksätze

- **Hauptsymptome bei Brucellose sind Fieber (manchmal undulierend), Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust und Nachtschweiss.**
- **Die unspezifische Symptomatik erfordert eine umfangreiche Differenzialdiagnostik.**
- **Das Material, das mit dem Verdacht auf Brucellose ins Labor gesandt wird, muss entsprechend gekennzeichnet sein, da es sich um einen hochansteckenden Erreger handelt und besondere Vorsichtsmassnahmen eingehalten werden müssen.**
- **Nach einer Konsensuskonferenz im Jahr 2007 sollte eine unkomplizierte Brucellose sechs Wochen lang mit Doxycyclin, kombiniert mit Streptomycin in den ersten zwei bis drei Wochen, behandelt werden.**

Tabelle: **Therapieschemata der Brucellose – Empfehlungen für Erwachsene** (nach 8)

| Therapie | Dosierung | Grad* | Kommentar |
|---------------------------------|--|-------|---|
| Doxycyclin plus Streptomycin | Doxycyclin: 2 × 100 mg/Tag oral für 6 Wochen Streptomycin: 15 mg/kg/Tag i.m. für 2–3 Wochen | A I | Gilt als «Goldstandard» |
| Doxycyclin plus Rifampicin | Doxycyclin: 2 × 100 mg/Tag oral für 6 Wochen Rifampicin: 600–900 mg oral in einer Dosis morgens für 6 Wochen | A I | Rifampicin senkt die Doxycyclinserumspiegel; im direkten Vergleich mit Doxycyclin plus Streptomycin etwas schlechter wirksam, aber orale Therapie möglich |
| Doxycyclin plus Gentamicin | Doxycyclin: 2 × 100 mg/Tag oral für 6 Wochen Gentamicin: 5 mg/kg/Tag parenteral in einer Dosis für 7 Tage | B I | Erforderliche Dauer der Gentamicintherapie nicht gut durch Studien belegt; Nephrotoxizität von Gentamicin |
| Cotrimoxazol | TMP-SMX: (800 mg–160 mg) 2 ×/Tag für 6 Wochen | C II | Studien zeigen unterschiedliche Rückfallquoten (0%–30%); in der Regel ist die Rückfallquote höher als bei Doxycyclin plus Streptomycin |
| Chinolone | Ofloxacin: 400 mg 2 ×/Tag oral für 6 Wochen Ciprofloxacin: 500 mg 2 ×/Tag oral für 6 Wochen | C II | Die wenigen Vergleichsstudien sind nicht eindeutig; insgesamt erhöhte Rückfallquote; allgemein zunehmende Resistenz gegen Chinolone |

* = Empfehlungsgrad: A = gute Evidenz für eine Empfehlung; sollte immer empfohlen werden. B = mittlere Evidenz für eine Empfehlung; sollte generell empfohlen werden. C = schlechte Evidenz für eine Empfehlung; sollte nicht zwingend empfohlen werden. Evidenzgrad: I Evidenz von ≥ 1 gut randomisierten, kontrollierten Studie. II Evidenz von ≥ 1 gut angelegten klinischen Studie ohne Randomisierung, Kohorten- oder Fallkontrollstudie.

Milz und/oder vergrößerte Lymphknoten den Weg weisen. Eine schwerwiegende Brucellosemanifestation ist die Endokarditis, die neben adäquater antibiotischer Therapie meist einen Klappenersatz erfordert (5). Auch schwere Verläufe in der Schwangerschaft mit massiver vaginaler Blutung und Infektion der Ärzte, die in dieser Situation eine Notentbindung mittels Kaiserschnitt durchgeführt hatten, sind beschrieben (6). Eine Beteiligung der Knochen und Gelenke, besonders der Wirbelsäule (Lumbosakralregion), bis hin zur chronischen Osteomyelitis ist möglich (7). Die Brucellose kann auch auf den Urogenitaltrakt begrenzt sein und sich dabei als therapie-refraktäre Prostatitis äussern. Leber und Milz (Abszesse) sowie die Lunge (u.a. mit Pleuraerguss) können betroffen sein. Als neurologische Manifestationen sind Meningitis, Myelitis und Radikulitis beschrieben. Die Erkrankung verläuft undiagnostiziert und unbehandelt chronisch über Jahre (7). Sind kritische Organe betroffen, zum Beispiel die Herzklappen, kann sie tödlich sein.

Diagnostik

Das Material, das mit dem Verdacht auf Brucellose in das entsprechende Labor gesandt wird, muss entsprechend gekennzeichnet sein, da es sich um einen hochansteckenden Erreger handelt und besondere Vorsichtsmassnahmen (Risikogruppe 3 gemäss Biostoffverordnung) eingehalten werden müssen. Falls Patienten nicht antibiotisch vorbehandelt sind, kann man den Erreger innerhalb von ein bis drei Wochen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent aus dem Blut anzüchten. Manchmal bringt die Kultur aus dem Knochenmark eine höhere Ausbeute. Im späteren Verlauf der Erkrankung ist der Erreger aus Blut und Knochenmark kaum noch anzuzüchten. In dieser Situation muss versucht werden, Material aus den betroffenen Organen zu gewinnen. Häufig wird man aber auf indirekte Methoden angewiesen sein, zum Beispiel serologische Testsysteme zum Nachweis spezifischer Antikörper, die etabliert und standardisiert sind (5). Die Erkrankung ist im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes meldepflichtig.

Therapie

Primäre Therapie mit Doxycyclin/Streptomycin oder Doxycyclin/Rifampicin: Im Dezember 2007 wurden nach einer Konsensuskonferenz mit internationalen Spezialisten klare Empfehlungen (Empfehlungs- und Evidenzgrad) zur Therapie der Brucellose publiziert (*siehe Tabelle*). Danach sollte eine unkomplizierte Brucellose sechs Wochen lang mit Doxycyclin, kombiniert mit Streptomycin in den ersten zwei bis drei Wochen, behandelt werden (*Tabelle*). Aufgrund neuerer Studien wird die Kombinationstherapie Doxycyclin/Rifampicin jetzt als etwas schwächer wirksam eingestuft. Die neue Erkenntnis beruht auf drei Einzelstudien (9–11) und einer Metaanalyse (12). Dieser Unterschied wird hauptsächlich auf pharmakokinetische Interferenzen zwischen Doxycyclin und Rifampicin zurückgeführt: Rifampicin senkt offensichtlich die Serumspiegel von Doxycyclin (13, 14). Als zusätzliches Problem wird angesehen, dass Rifampicin, als ein essenzieller Bestandteil der Tuberkulosetherapie, durch Einsatz bei der Brucellose zur Resistenzentwicklung bei Mycobacterium tuberculosis beitragen könnte. In Regionen, wo Brucelleninfektionen häufig vorkommen, sind auch (Ko-)Infektionen mit Mykobakterien nicht selten, sodass dieses Problem relevant werden könnte. Darüber hinaus kann eine Resistenzentwicklung bei Mykobakterien auch zur Kreuzresistenz gegenüber anderen Antibiotika führen (15). Trotz der Kenntnis dieser Problematik wird von Ärzten und Patienten die Kombination Doxycyclin/Rifampicin bevorzugt, weil sie oral eingenommen werden kann. Da die Compliance bei einer Therapie, die sechs Wochen lang strikt durchgehalten werden muss, sehr wichtig ist, wurde sie in der Gesamtbeurteilung genauso stark bewertet wie die evidenzbasierten Daten aus den oben genannten Studien, die für die Kombinationstherapie Doxycyclin/Streptomycin sprechen (*Tabelle*).

Spezielle Situationen

Brucellenspondylitis

Die Behandlung der Brucellenspondylitis ist schwierig. Eine neuere Metaanalyse ergab, dass die Dauer der Therapie wichtiger ist als die Art der Kombinationstherapie (16). Zur Beurteilung des Therapieerfolgs sind neben den Symptomen die Veränderungen im Befund der MRT-Untersuchung wichtig. Die verfügbaren Daten und eine neuere Studie sprechen bei dieser Manifestation für eine längere Therapie von mindestens drei Monaten (16, 17). Bei manchen Patienten muss zusätzlich zur adäquaten Antibiotikatherapie die Wirbelsäule chirurgisch stabilisiert werden.

Brucellenendokarditis

Sie ist die Manifestation mit der höchsten Letalität. Trotz adäquater antibiotischer Therapie ist meistens zusätzlich ein operativer Klappenersatz notwendig. Bisher gibt es zu dieser Manifestation keine randomisierte Therapiestudie (18). ■

Literatur:

1. Al Dahouk, S., et al.: Emerg. Infect. Dis. 2007, 13, 1895.
2. Godfroid, J., und Käsbohrer, A.: Vet. Microbiol. 2002, 90, 135.
3. Pappas, G., et al.: Lancet Infect. Dis. 2006, 6, 91.
4. Pappas, G., et al.: N. Engl. J. Med. 2005, 352, 2325.
5. Al Dahouk, S., et al.: Can. J. Cardiol. 2006, 22, 971.
6. Mesner, O., et al.: Clin. Infect. Dis. 2007, 45, e135.
7. Franco, M. P., et al.: Lancet Infect. Dis. 2007, 7, 775.
8. Ariza, J., et al.: PLoS Med. 2007, 4, e317.
9. Colmenero Castiño, J.D., et al.: Chemotherapy 1989, 35, 146.
10. Cisneros, J.M., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1990, 34, 881.
11. Ariza, J., et al.: Ann. Intern. Med. 1992, 117, 25.
12. Solera, J., et al.: Med. Clin. (Barc.) 1994, 102, 731.
13. Colmenero, J. D., et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1994, 38, 2798.
14. Garraffo, J. M., et al.: Pathol. Biol. (Paris) 1987, 35, 746.
15. Marianelli, C., et al.: J. Clin. Microbiol. 2004, 42, 5439.
16. Pappas, G., et al.: Int. J. Antimicrob. Agents 2004, 24, 502.
17. Colmenero, J. D., et al.: Clin. Infect. Dis. 2008, 46, 426.
18. Reguera, J.M., et al.: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2003, 22, 647.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief», März 2008. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W. Thimme.