

Krankheitsbild im Wandel der Zeit

# FUO – Fieber mit unbekannter Ursache

Seit der ersten FUO-Definition vor mehr als 50 Jahren werden Allgemeinmediziner, Internisten und Spezialisten weiterhin durch dessen Komplexität herausgefordert. Mit den verbesserten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten hat sich die FUO-assoziierte Mortalität deutlich verringert (von >30% auf <10%). Ausserdem hat sich dessen Definition und die Verteilung der ursächlichen Erkrankungen verändert. Während früher hauptsächlich Infektionskrankheiten gefunden wurden, sind in neueren Serien nicht infektiöse entzündliche Erkrankungen dominant, wobei 30-50% der FUO ätiologisch ungeklärt bleiben, letztere haben jedoch hinsichtlich des Überlebens eine sehr gute Langzeitprognose.



PD Dr. med. Urs Karrer  
Winterthur

Entscheidend im Prozess der FUO-Abklärung sind neben der gesicherten Dokumentation des Fiebers, ein strukturierter Abklärungsgang mit genauester Anamnese, detaillierter und wiederholter klinischer Untersuchung und gezieltem Einsatz von Labordiagnostik und Bildgebung. Ausserdem sollten keine empirischen antimikrobiellen oder immunmodulierenden Therapien eingesetzt werden, die eine ätiologische Klärung des FUO erschweren, solange der Patient nicht gefährdet ist. Der hier vorgestellte Abklärungsgang hat zum Ziel, mögliche diagnostische Fährten (PDCs=potential diagnostic clues) zu identifizieren, die durch weitere, gezielte Abklärungen zur definitiven Diagnose und Behandlung führen.

## Was ist ein FUO?

Die ursprüngliche Definition des FUO durch Petersdorf beinhaltet eine Krankheitsdauer von mindestens 3 Wochen mit dreimalig dokumentiertem Fieber  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  und fehlender ätiologischer Diagnose nach einer Woche Abklärungen im Spital (1). Im Verlauf wurde diese Definition bezüglich Dauer und Notwendigkeit einer stationären Abklärung wiederholt angepasst. Ausserdem werden inzwischen immunsupprimierte Patienten explizit ausgeschlossen, da diese aufgrund erhöhter Vulnerabilität andere Differentialdiagnosen aufweisen und ein aggressiveres Management benötigen (2). Auch deshalb sollten eine HIV-Infektion, ein Immunglobulinmangel oder eine Neutropenie bei jedem Patienten mit prolongiertem Fieber frühzeitig ausgeschlossen werden. Die aktuelle Definition des FUO verzichtet auf zeitliche und örtliche Abklärungsvorgaben, sondern fokussiert auf ein minimales diagnostisches Abklärungsprogramm, bevor ein Patient die FUO-Kriterien erfüllt (Tabelle 1). Erst wenn nach Durchführung dieser Basisabklärungen keine ätiologische Diagnose gestellt werden kann, kann von einem «echten» FUO gesprochen werden (3).

## Was sind heute die Ursachen eines FUO?

Die möglichen Ursachen eines FUO sind ausserordentlich vielfältig, was einen Teil seiner Faszination für den ambitionierten Diagnostiker ausmacht. Insgesamt sind spezielle Präsentationen «gewöhnlicher» Krankheiten bedeutend häufiger als medizinische Raritäten. Weil einzelne Diagnosen nicht in relevanter Häufigkeit vorkommen,

TAB. 1 Definition des FUO	
1	Erkrankungsdauer $\geq 3$ Wochen oder mehrere febrile Episoden verteilt über $\geq 3$ Wochen
2	Temperatur $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ , mindestens 2x dokumentiert
3	Keine Immunsuppression: <ul style="list-style-type: none"> <li>• negativer HIV-Test</li> <li>• normale Immunglobuline</li> <li>• keine Neutropenie</li> <li>• keine systemischen Immunsuppressiva (<math>\geq 10\text{mg}</math> Prednisonäquivalent)</li> </ul>
4	Keine Diagnose nach Durchführung folgender Abklärungen: <ol style="list-style-type: none"> <li>genaue Anamnese und vollständige körperliche Untersuchung</li> <li>Laboranalysen<sup>1</sup>:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• quantitatives Differentialblutbild (inkl. Eosinophile)</li> <li>• Blutsenkungsreaktion und CRP</li> <li>• Elektrolyte und Serumkreatinin</li> <li>• Enzyme: AST, ALT, AP, CK, LDH</li> <li>• Totalprotein und Proteinelektrophorese</li> <li>• Anti-nukleäre Antikörper, Rheumafaktoren</li> <li>• INR und D-Dimere<sup>2</sup></li> <li>• Ferritin</li> <li>• TSH<sup>2</sup></li> <li>• Urinstatus mit Sediment, Urinkultur</li> <li>• 3 Blutkulturen (verteilt über mind. 12h)</li> <li>• Tuberkulintest oder IGRA<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>Bildgebung<sup>1</sup>:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• konventionelles Thoraxröntgenbild</li> <li>• Abdomensonographie</li> </ul> </li> </ol>
<small>1 Im Text als Basisuntersuchungen bezeichnet                      2 In den meisten FUO-Definitionen nicht enthalten                      Abkürzungen: ALT: Alanin Aminotransferase; AP: alkalische Phosphatase; AST: Aspartat Aminotransferase; CK: Creatinkinase; CRP: C-reaktives Protein; IGRA: Interferon-gamma Release Assay (Tuberkulose Bluttest: TspotTB® oder Quantiferon®); INR: international normalized ratio; LDH: Lactat Dehydrogenase; TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon</small>	

werden die Ursachen des FUO in klinischen Studien üblicherweise in vier Kategorien eingeteilt: Infektionen, Neoplasien, nicht-infektiöse entzündliche Erkrankungen (non-infectious inflammatory diseases, NIID) und verschiedene Ursachen (2). Zu den NIID gehören unter anderem Autoimmunkrankheiten, Vaskulitiden, Polymyalgie, Kollagenosen oder granulomatöse Erkrankungen wie die Sarkoidose, zu «verschiedene Ursachen» werden Drug-Fieber,

periodische Fieber-Syndrome (z. B. familiäres Mittelmeerfieber), thrombo-embolische Ereignisse oder Hyperthyreosen gezählt. Während in Studien aus den 60er und 70er Jahren Infektionen dominant waren, präsentiert sich die Verteilung in grösseren Serien aus Mitteleuropa inzwischen folgendermassen: Infektionen: 10–20%; Neoplasien: 10–15%; NIID: 25–30%; Verschiedene: 5–10%. Die grösste Gruppe mit 30–50% bilden aber jene Patienten, bei denen trotz Einsatz modernster Diagnostik keine Ursache des Fiebers gefunden werden kann (3).

### Wie sollte ein FUO abgeklärt werden?

Tabelle 2 fasst einige Hinweise und Tipps zusammen, die sich bei der Abklärung eines unklaren Fiebers und/oder eines unklaren systemischen Entzündungszustandes bewährt haben.

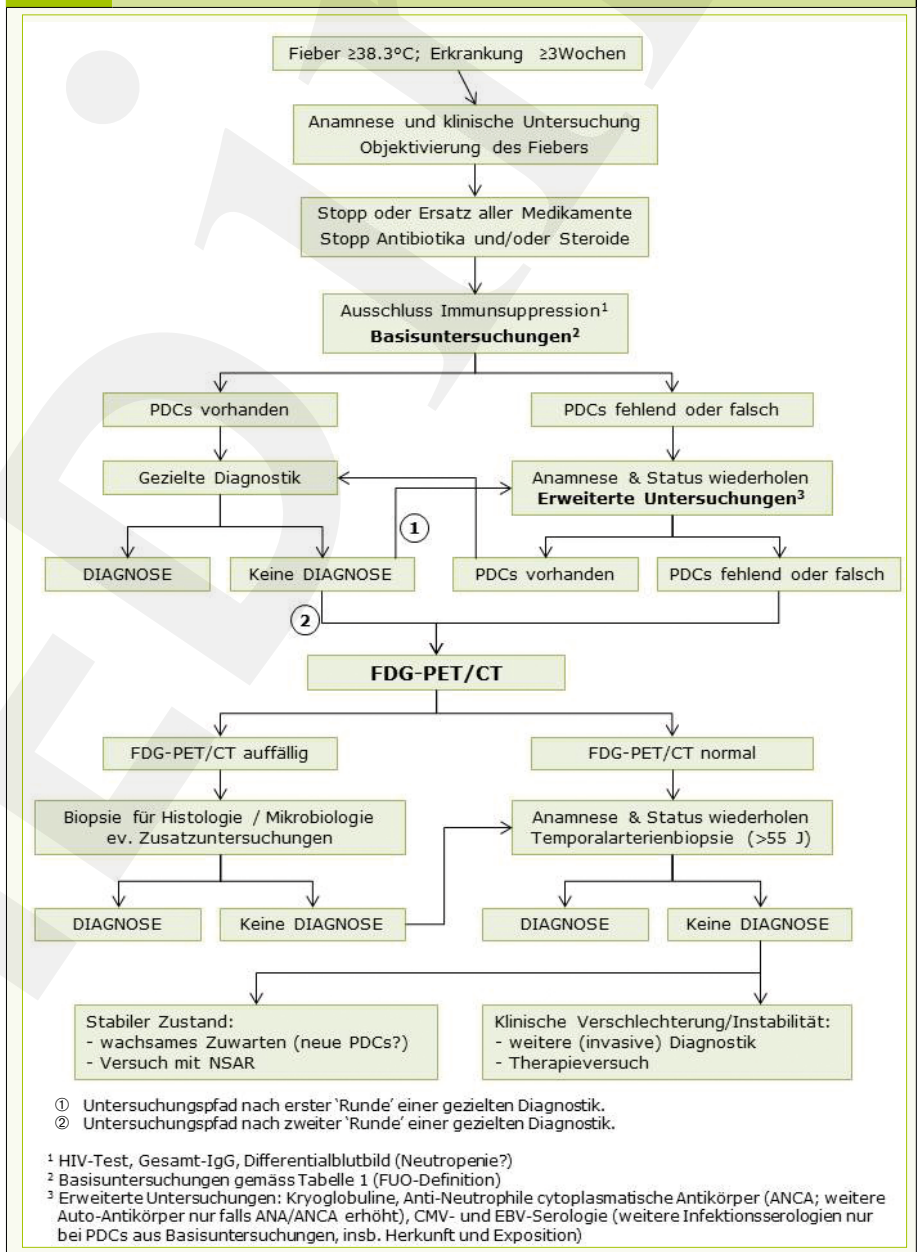
Da die möglichen Ursachen eines FUO ausgesprochen vielfältig sind, gibt es kaum je den direkten Weg zur Diagnose. Im Abklärungsgang sollte deshalb systematisch nach diagnostischen Fährten – in der englischen Literatur als «potential diagnostic clues» (PDCs) bezeichnet – gesucht werden, auf denen sich dann eine gezielte Diagnostik aufbauen lässt. PDCs sind eigentlich trivial und werden von jedem Arzt täglich im diagnostischen Prozess eingesetzt, denn es sind alle anamnestischen Angaben, klinischen Befunde, Laborwerte oder bildgebenden Auffälligkeiten, die auf eine mögliche Diagnose oder Lokalisation einer Erkrankung hindeuten und so die weiterführenden Abklärungen steuern können. Es liegt in der Natur der FUO-Komplexität, dass dabei mehr falsche Fährten (falsch positive/falsch negative PDCs) vorkommen, als solche, die zur ätiologischen Diagnose beitragen. In einer sorgfältigen niederländischen Studie mit 73 FUO-Patienten wurden pro Patient 14.5 PDCs gefunden, davon stammten 61% von der Anamnese, 12% von der klinischen Untersuchung und 27% von den laboranalytischen und bildgebenden Basisuntersuchungen (4). Es waren jedoch nur 19% aller PDCs diagnostisch hilfreich, dazu gehörten Gewichtsverlust, Muskelschwäche, Morgensteifigkeit, Arthralgien, Dyspnoe, Thorax- oder Bauchschmerzen in der Anamnese; Hautveränderungen oder eine pathologische Lungenauskultation bei der klinischen Untersuchung; Anämie, Leukozytose, erhöhte LDH und ein pathologischer Urinstatus im Labor; sowie bildgebend ein pathologisches Thoraxröntgenbild.

**TAB. 2** Dos and Don'ts bei Patienten mit prolongiertem Fieber

empfohlen	zu vermeiden
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektivieren des Fiebers (Ausschluss Faktitia)</li> <li>• Genaue, wiederholte Anamnese                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Familie, Herkunft (kindl. Exposition), Ethnie</li> <li>– alle Medikamente und Drogen (Alternativmedizin)</li> <li>– Exposition: Reisen, Arbeit, Hobbies, Tiere, Sex</li> </ul> </li> <li>• Detaillierte klinische Untersuchung, insbesondere:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– gesamte Haut und Schleimhäute</li> <li>– Gebiss, Rachen, NNH, Temporalarterien</li> <li>– alle Lymphknotenstationen, Leber, Milz</li> <li>– Genitale: Hoden, Prostata</li> <li>– Frauen: Rezente gynäkologische Untersuchung</li> </ul> </li> <li>• Stopp oder Ersatz aller Medikamente (auch bei langjährig guter Verträglichkeit)</li> <li>• Abnahme eines Nullserums (Serothek)</li> <li>• Interdisziplinäre Fallbesprechung erwägen: vor invasiver Diagnostik, vor Therapieversuch (Infektiologie, Rheumatologie/Immunologie, Hämato-Onkologie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine antimikrobielle oder immunmodulierende Therapie, solange Patient stabil</li> <li>• Keine antimikrobielle Therapie ohne vorgängige Materialentnahme für Diagnostik (auch invasiv, falls nötig)</li> <li>• Keine systemischen Kortikosteroide ohne gesicherte oder sehr wahrscheinliche Diagnose (vorher Histologie)</li> <li>• Keine serologische Infektionssuche (Block-Analysen!) ohne erhöhte Vor-testwahrscheinlichkeit aus Anamnese, Status oder Basisuntersuchungen</li> <li>• Kein pseudosystematisches Abarbeiten differential-diagnostischer FUO-Listen</li> </ul>

Abkürzungen: FUO, Fieber unbekannter Ursache; NNH, Nasennebenhöhlen

**ABB. 1** FUO Abklärungsalgorithmus (3, 4)



Basierend auf diesen Ergebnissen ist in Abbildung 1 ein rationaler FUO-Abklärungsgang dargestellt (3,4). Dieser Algorithmus basiert darauf, dass PDCs systematisch erfasst, beurteilt und gewichtet werden. Ein systematischer Ansatz bezüglich PDCs (und nicht bezüglich möglicher Diagnosen) sollte es erleichtern, PDC-Muster zu erkennen, die sich gegenseitig verstärken oder abschwächen können. Ob aufgrund einzelner PDCs eine weitere gezielte Diagnostik erfolgen soll, muss jeweils neu entschieden werden.

Falls es mit den Basisuntersuchungen, der erweiterten Diagnostik und der gezielten Abklärung allfälliger PDCs nicht gelingt, eine Ursache des Fiebers zu identifizieren, stellt sich die Frage nach der am besten geeigneten Bildgebung. Hier hat sich in den letzten Jahren eine klare Präferenz für den frühzeitigen Einsatz des Fluorodeoxyglucose (FDG) PET-CT herauskristallisiert, noch vor anderen Schichtbildgebungen (CT, MRI) insbesondere bei Patienten mit erhöhten humoralen und/oder zellulären Entzündungsparametern (5,6). Dabei ist von Vorteil, dass die Anreicherung von radioaktiv markierter Glucose sowohl in aktivierten Entzündungszellen als auch in vielen Neoplasien stattfindet. So können mit einer einzigen Untersuchung verborgene Infektionsherde (z. B. Abszesse, Osteomyelitis, Bronchiektasen, Tuberkulose), solide und lymphatische Neoplasien aber auch viele NIID wie die Grossgefässvaskulitis/Polymyalgie, Arthritis/Synovitis, Myositis oder Serositis lokalisiert und bei Bedarf mittels Biopsie weiter abgeklärt werden. Während gemäss neueren Studien in dieser Situation ein thorako-abdominales CT in 25–35% der Fälle diagnostisch hilfreich war, erhöht sich dieser Wert beim FDG-PET/CT auf 40–60%, dies bei einer etwas geringeren Rate an falsch positiven Befunden (6). Die höheren Kosten werden durch die höhere diagnostische Ausbeute mit entsprechend kürzerer Abklärungsdauer und geringerem Bedarf an zusätzlicher Bildgebung kompensiert. Um im ambulanten Setting eine Kostengutsprache für das FDG-PET/CT zu erhalten, führt als Begründung die Suche nach Lymphom am ehesten zum Erfolg.

### Keine Diagnose trotz strukturierter Abklärung – Was nun?

Kann trotz strukturierter und detaillierter Abklärung keine Diagnose gestellt werden, hängt das weitere Vorgehen von der subjektiven und objektiven Beeinträchtigung des Patienten ab. Ist der Patient klinisch stabil und bereit, eine Strategie des wachsamem Zuwartens mitzutragen, steht dieses Vorgehen klar an erster Stelle, da im Verlauf neue Hinweise auftauchen können und die Prognose auch bei fehlender Diagnose gut ist. Allenfalls kann ein Therapieversuch mit NSAR zur Symptomlinderung beitragen (3). Falls der Patient eine Behandlung einfordert, muss allenfalls ein Behandlungsversuch mit Doxycyclin über 2–4 Wochen, falls am ehesten eine infektiöse Ursache vermutet wird, oder mit Prednison in mittlerer Dosierung (ca. 0.5 mg/kg) durchgeführt werden. Ohne eindeutiges Ansprechen innert 10–14 Tagen sollten die Steroide wieder gestoppt werden.

Falls die Erkrankung eine Progredienz mit Gefährdung des Patienten zeigt, ist ein Behandlungsversuch unumgänglich. Auch in dieser Situation sollte Doxycyclin Bestandteil einer empirischen antibiotischen Therapie sein, falls überhaupt antimikrobiell behandelt wird, weil Doxycyclin schlecht kultivierbare bakterielle Erreger am besten abdeckt, und weil die meisten dieser Patienten bereits erfolglos mit Breitspektrum- $\beta$ -Lactam-Antibiotika behandelt worden sind. Ist eine antiinflammatorische Therapie notwendig, würde man bei progredienter Erkrankung initial höhere Steroiddosen von 1–1.5 mg/kg

Prednison einsetzen. Eine Alternative v.a. bei autoinflammatorischen Syndromen und beim M. Still des Erwachsenen stellt eine Interleukin-1 Rezeptorblockade mit Anakinra oder Canakinumab dar (3). Bei Wirksamkeit kommt es darunter zu einer raschen und eindrucksvollen Verbesserung der Symptome und der Entzündung.

### Wie ist die Prognose eines FUO?

Die Prognose des FUO hat sich in den letzten 50 Jahren stark verbessert. In einer retrospektiven Studie aus Belgien mit 436 FUO-Patienten lag die FUO-assoziierte Mortalität innert 6 Monaten nach Diagnose bei 6.9% (7). Klar die schlechteste Prognose hatten Patienten, bei denen eine Neoplasie als Ursache des FUO identifiziert wurde (38%). Bei infektiöser FUO-Ursache lag die Mortalität bei 5.4%, bei «verschiedene Ursachen» bei 4.7% und bei den NIID bei 1.9%. Bei der grossen Gruppe der FUO, wo keine Ursache des Fiebers gefunden werden konnte, starben 4/168 Patienten (2.4%) noch während der initialen Hospitalisation. Postmortem wurde bei einem Patienten ein intravasculäres Lymphom und bei einem anderen eine bilaterale Pneumonie gefunden, die anderen zwei Patienten blieben auch nach der Autopsie unklar. Dies unterstreicht, dass die Prognose von Patienten mit FUO, bei denen trotz einer strukturierten Abklärung keine Ursache gefunden wird, bezüglich Überleben sehr gut und bezüglich Symptome befriedigend ist, denn Spontanremissionen sind häufig.

#### PD Dr. med. Urs Karrer

LA Infektiologie, Departement Medizin  
Kantonsspital Winterthur  
Braucherstrasse 15, Postfach 834, 8401 Winterthur  
urs.karrer@ksw.ch

#### Take-Home Message

- ◆ Ein FUO ist eine febrile Erkrankung, die länger als 3 Wochen dauert und trotz Durchführung definierter Basisabklärungen unklar bleibt. Nicht-infektiöse entzündliche Erkrankungen sind inzwischen häufiger für ein FUO verantwortlich als Infektionen oder Neoplasien.
- ◆ Mittels strukturierter Abklärung sollten diagnostische Fährten (sog. PDCs) identifiziert werden, um eine gezielte Diagnostik zu ermöglichen. Aufgrund der hohen diagnostischen Ausbeute empfiehlt sich als weiterführende Bildgebung frühzeitig der Einsatz des FDG-PET/CT.
- ◆ Bei stabilen Patienten sollte auf probatorische antimikrobielle oder immunmodulierende Behandlungen verzichtet werden.
- ◆ Ausser bei Neoplasien ist die Prognose des FUO relativ gut, auch wenn die Ursache nicht geklärt werden kann.

☒ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat in Zusammenhang mit diesem Beitrag keine Interessenskonflikte deklariert.

**Literatur:**

1. Petersdorf RG, Beeson PB. 1961. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 40:1-30.
2. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. 1997. Fever of unknown origin (FUO). I A. prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 76:392-400.
3. Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. 2015. Fever of unknown origin. *Clinical medicine* 15:280-284.
4. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C, Smilde TJ, Krabbe PF, Oyen WJ, van der Meer JW. 2007. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine* 86:26-38.
5. Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. 2009. Fever of unknown origin. *Seminars in nuclear medicine* 39:81-87.
6. Kouijzer IJ, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ. 2013. FDG-PET in fever of unknown origin. *Seminars in nuclear medicine* 43:333-339.
7. Vanderschuuren S, Eyckmans T, De Munter P, Knockaert D. 2014. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. *Acta clinica Belgica* 69:12-16.