

[Bald auch wieder hierzulande ein Thema?](#)

Akutes rheumatisches Fieber

Dr. med. Sabine Haller^a, Dr. med. Christian R. Kahlert^{a,b}, Dr. med. Carol Strahm^a, PD Dr. med. Werner C. Albrich^a

^a Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen; ^b Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen



Das akute rheumatische Fieber ist ein klinisches Syndrom mit Karditis und Arthritis als Hauptmanifestationen. Seine Bedeutung liegt in der Prädisposition für eine chronische rheumatische Herzerkrankung mit erheblicher Morbidität und Mortalität. In Europa und Nordamerika praktisch verschwunden, bleibt es in ökonomisch weniger privilegierten Regionen eine wichtige Ursache für Herzerkrankungen. Durch vermehrte Mobilität und Migration von Personen aus Hochrisiko-Populationen könnte es auch hierzulande wieder an Bedeutung gewinnen.

Einführung

Das akute rheumatische Fieber (ARF) ist eine entzündliche Erkrankung, die auf eine pharyngeale Infektion mit *Streptococcus pyogenes* (Gruppe-A-Streptokokken [GAS]) folgt. Die Manifestationen der Erkrankung sind sehr variabel. Am häufigsten sind Karditis und Arthritis, während Manifestationen der Haut und des Zentralnervensystems (ZNS) seltener auftreten. Meist handelt es sich um eine akut febrile und weitgehend selbstlimitierende Erkrankung. Eine kardiale Beteiligung kann jedoch eine chronische und progredient verlaufende Valvulopathie und schwere Herzinsuffizienz zur Folge haben. Beim ARF sind daher zwei Aspekte wichtig: das akute Krankheitsbild sowie die Entwicklung einer chronischen rheumatischen Herzerkrankung in der Folge.

Das ARF prägte früher aufgrund seiner Häufigkeit und oft dramatischen Klinik die Rheumatologie. Im Jahr 1815 machte der Chirurg Sir David Dundas auf eine spezifische Herzerkrankung aufmerksam, bei der er einen Zusammenhang mit dem ARF erkannte, dem er vermutlich den Namen gab [1]. Die englischen Pädiater Alfred Baring Garrod und James Fowler lieferten dann 1880 den Nachweis, dass das ARF durch eine vorhergehende Tonsillitis ausgelöst werden kann. Kurz darauf wurden β -hämolyisierende Streptokokken als deren Ursache identifiziert.

Epidemiologie

Verschiedene Faktoren prädisponieren für das Auftreten eines ARF. Dabei spielen vor allem junges Alter, Ethnie, sozioökonomische Situation (schlechte Hygiene, Armut, erhöhte Wohndichte, Kriegs- und Krisenperioden und

ländliche Umgebung) sowie schlechte medizinische Versorgung eine Rolle [2]. Das ARF betrifft hauptsächlich Kinder und Jugendliche zwischen 5–15 Jahren und ist in den ersten drei Lebensjahren äusserst selten. Es tritt in den gemässigten Zonen typischerweise in der kalten Jahreszeit auf. Das ARF kommt in einigen Familien und ethnischen Gruppen gehäuft vor, insbesondere bei den indigenen Populationen Nordamerikas und Ozeaniens [3]. Die Gründe für diese erhöhte Anfälligkeit sind bislang ungenügend verstanden.

Es wird unterschieden zwischen Populationen mit niedrigem und mit mässigem bis hohem ARF-Risiko. Populationen mit niedrigem Risiko haben eine jährliche ARF-Inzidenz von $\leq 2/100\,000$ Kinder (5–14 Jahre) oder eine Gesamtprävalenz von rheumatischer Herzerkrankung in der Bevölkerung von $\leq 1/1000$ [4]. Dazu gehört auch die Schweiz. Die «Swiss Paediatric Surveillance Unit» (SPSU) dokumentierte zwischen 2000 und 2010 in der Schweiz nur 24 bestätigte Fälle von ARF [5]. Die Inzidenz des ARF ist in Europa und Nordamerika in den letzten Dekaden deutlich gesunken. Dies könnte sowohl Folge der flächendeckenden Prophylaxe sein als auch der sich wandelnden Epidemiologie mit unterschiedlichen Genotypen. In den sogenannten «Low- and Middle-Income-Countries» erreichen die Inzidenzraten weiterhin epidemische Ausmasse. Weltweit treten jährlich fast eine halbe Million neue Fälle von ARF auf und über eine Viertelmillion assoziierte Todesfälle [2,6]. Etwa 33 Millionen Menschen leiden an einer chronisch rheumatischen Herzerkrankung [2]. Die höchste Prävalenz findet sich in Afrika südlich der Sahara, im Nahen und Mittleren Osten, in Süd- und Zentralasien und bei der indigenen Bevölkerung Ozeaniens, Australiens und Neuseelands, wo ARF-Inzidenzen von 150–380/100 000 beschrieben wurden [3, 7].



Sabine Haller

Ätiologie und Pathogenese

Das ARF ist eine immunologisch bedingte entzündliche, nichtsuppurative Folgekrankheit eines pharyngealen Infekts mit GAS. Nur bestimmte GAS-Typen sind mit ARF assoziiert. Die Typisierung erfolgte klassischerweise durch Typisierung des M-Proteins, inzwischen ist eine Genotypisierung des M-Protein(*emm*)-Gens Standard [8]. Genetische Faktoren für die Anfälligkeit für das ARF scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen und sind möglicherweise vererbbar [2].

Der genaue Pathomechanismus für die Auslösung eines ARF ist nicht bekannt. Als wahrscheinlichste Ursache werden Kreuzreaktionen zwischen Streptokokkenantigenen (z.B. M-Proteine) und menschlichen Gewebeatantigenen (Myosin) angenommen, die entsprechend einem molekularen Mimikry autoimmunologische Phänomene triggern [9, 10].

Das ARF ist initial gekennzeichnet durch entzündliche Bindegewebsläsionen, die vor allem Herz, Gelenke, Subkutis und Basalganglien betreffen. Die frühe Herzbeteiligung führt meist zu Klappenverdickungen mit Schlussunfähigkeit der Randleisten und valvulärer Dilatation. Endocarditis verrucosa und Aschoffsche Granulome gefolgt von Vernarbung sind spätere Stadien der Erkrankung, die in kombinierte Herzfehler mit Insuffizienz und Stenose münden können.

Klinik

Das ARF kann eine Vielzahl klinischer Manifestationen aufweisen, die einzeln oder in Kombination vorhanden sein können. Die Symptome treten in der Regel 10–35 Tage (im Durchschnitt 19 Tage) nach einer vorangegangenen Streptokokken-Tonsillitis auf. Meist beginnt das ARF mit Fieber (>90%) und einer Arthritis (75%) [2]. Es handelt sich typischerweise um eine wandernde Polyarthritis der grossen Gelenke wie Knie, Ellbogen, Hand- und Sprunggelenke. In Populationen mit hoher ARF-Inzidenz können auch aseptische Monoarthritiden oder lediglich Polyarthralgien als Manifestationen eines ARF vorkommen [11, 12]. Die Arthritis beim ARF spricht meist sehr gut und innerhalb weniger Tage auf Salicylate und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) an. Bleibt diese Reaktion aus, muss die Diagnose überdacht werden. Andererseits können NSAR die klassische Erscheinungsform maskieren. Die Arthritis hat auch unbehandelt meist einen selbstlimitierenden Verlauf über etwa vier Wochen, ohne bleibende Gelenksdefekte zu hinterlassen. Differentialdiagnostisch ist hier eine reaktive Poststreptokokkenarthritis (PSRA) zu unterscheiden, welche von den meisten Autoren als eigene Entität angesehen wird.

Die PSRA tritt ohne weitere klassische Symptome für ein ARF innerhalb von 4–12 Tagen nach einer Streptokokkenangina auf. Sie kann persistierend oder rezidivierend verlaufen aber typischerweise nicht wandernd und zeigt kein vergleichbar rasches therapeutisches Ansprechen auf Salicylate [13–15]. Es ist zu beachten, dass die Symptome zwischen ARF und PSRA stark überlappen; ein ARF sollte immer gesucht werden. Eine anschliessende Sekundärprophylaxe beim PSRA ist umstritten.

Etwa 50–65% der Patienten entwickeln eine klinisch manifeste Karditis [16]. Diese tritt früh im Krankheitsverlauf auf, üblicherweise innerhalb der ersten drei Wochen. Sie wird klassischerweise als Pankarditis angesehen und kann Peri-, Myo- und Endokard betreffen. Die weitaus häufigste kardiale Manifestation ist die Valvulitis; sie betrifft meist die Mitral-, etwas seltener die Aortenklappe und führt zu einer Klappeninsuffizienz [17]. Eine isolierte Peri- oder Myokarditis ist höchst selten mit einem ARF assoziiert. In einer Metaanalyse von 23 Studien lag die Prävalenz der Dopplerechokardiographisch dargestellten subklinischen Karditis beim ARF bei 18%; bei der Hälfte dieser Patienten fand sich innerhalb von zwei Jahren eine persistierende oder zunehmende Karditis [18]. Die akuten entzündlichen Veränderungen sind über Wochen bis Monate langsam regredient. Die endgültige Prognose ist abhängig von der Schwere der Erstmanifestation und der Anzahl Rezidive. Die Karditis ist die einzige Manifestation eines ARF, die langfristige und schwerwiegende Folgeschäden nach sich ziehen kann. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen der Schwere der Gelenkbeteiligung und dem Risiko einer Karditis [19].

Die Chorea Sydenham (Veitstanz) betrifft 10–30% der Patienten mit ARF. Sie ist ein neurologisches Krankheitsbild mit Hyperkinesien in Form von blitzartigen unkoordinierten, ungerichteten, unwillkürlichen (choreiformen) Bewegungen vorwiegend der distalen Extremitäten oder des Gesichts. Dazu kommen Muskelschwäche, Gangunsicherheit und emotionale Labilität. Die Chorea tritt häufig nach einer längeren Latenzzeit (bis zu sechs Monate) auf und kann über mehrere Monate persistieren. Sie kann zeitlich assoziiert sein mit anderen Symptomen des ARF oder isoliert vorkommen. Die Symptome nehmen oft im Schlaf ab. Die Chorea ist assoziiert mit der Entwicklung einer rheumatischen Herzerkrankung (in bis zu 60%) [16].

Zwei seltene, aber sehr spezifische Manifestationsformen können an der Haut beobachtet werden. Die *subkutanen Noduli* (<5%) sind kleine, derbe, schmerzlose Knötchen, typischerweise über Sehnen und Knochenvorsprüngen. Sie treten am häufigsten bei Patienten mit Karditis auf [4]. Das *Erythema marginatum* (<5%)

imponiert als blassrote, annuläre, sich zentrifugal ausbreitende, zentral ablassende, nicht pruritische, makulopapulöse Effloreszenz mit erhabenem Randwall. Es zeigt typischerweise eine sich rasch verändernde Präsentation [16]. Beide Hauterscheinungen treten so gut wie nie als alleinige Manifestation eines ARF auf [4].

Zu den weiteren typischen, aber wenig spezifischen Symptomen und Befunden (Minorkriterien) zählen Fieber, Arthralgien, erhöhte Entzündungszeichen (C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit) und eine verlängerte PQ-Zeit im EKG (AV-Block I) [4].

Patienten mit einem ARF oder einer rheumatischen Herzerkrankung haben ein hohes Risiko für ein erneutes ARF bei jeder neuen Infektion mit GAS. Solche Rezidive stellen eine wesentliche Ursache für die kardiale Progression dar, weswegen sie eine hohe Aufmerksamkeit verdienen.

Diagnose

Bei Verdacht auf ein ARF sollte immer zunächst die Diagnose gesichert werden, wofür in der Regel eine Hospitalisation zur Abklärung und zum Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen empfohlen wird. Die Diagnose des ARF basiert auf dem klinischen Bild. Die typischen Befunde sind in den Jones-Kriterien zusammengefasst, anhand derer die Diagnose gestellt wird [4] (Tab. 1). Für die Diagnose eines ARF werden zwei Majorkriterien oder ein Major- und zwei Minorkriterien verlangt. Zusätzlich muss der Labornachweis einer vorangegangenen Pharyngitis mit GAS erbracht werden. Hier ist die Streptokokken-Serologie (Anti-Streptolysin O, Anti-DNAse B) hilfreich, da das ARF einige Wochen nach dem akuten GAS-Infekt auftritt, zu einem Zeitpunkt, wenn Kulturen und Antigen-Schnelltest meist bereits negativ ausfallen. Es gibt zwei Ausnahmen, die so spät auftreten, dass ein GAS-Nachweis nicht mehr gelingt und daher nicht gefordert wird: Das sind einerseits die

Chorea, andererseits der seltene Fall einer langsam verlaufenden asymptomatischen Karditis, die spät erkannt wird.

Da ein ARF-Rezidiv mit einem hohen Risiko für eine kardiale Verschlechterung einhergeht, sind die Diagnosekriterien für das Rezidiv auf eine maximale Sensitivität ausgelegt. Hierfür sind auch drei Minorkriterien bei nachgewiesenem GAS-Infekt diagnostisch, sofern andere Ursachen für das klinische Bild ausgeschlossen werden können.

Jones-Kriterien, Update 2015

Die originalen Kriterien wurden 1944 von T. Duckett Jones formuliert [20]. Im Jahr 2015 wurden die Jones-Kriterien von der «American Heart Association» erneut überarbeitet und dem technologischen Fortschritt angepasst [4]. Als grosse Neuerung wurde die kardiale Diagnostik mittels Doppler-Echokardiographie integriert. Die aktuelle Epidemiologie fand Berücksichtigung und die diagnostischen Kriterien wurden risikostatifiziert, um deren Sensitivität zu erhöhen. Dadurch soll eine Über- beziehungsweise Unterdiagnose in den verschiedenen Risikopopulationen verhindert werden (Tab. 1). Mit der Aufnahme der Echokardiographie als diagnostisches Kriterium wurde das Konzept der subklinischen Karditis im Sinne einer echokardiographischen Valvulitis in die Majorkriterien integriert. Eine Mitralsuffizienz ist die häufigste frühe echokardiographische Manifestation eines ARF. Weitere echokardiographische Befunde beinhalten Klappendilatation, verdickte Klappensegel, verruköse Vegetationen, Mitralklappenprolaps, Sehnenfadenabriss und Aorteninsuffizienz. Die überarbeitete Version empfiehlt eine Doppler-echokardiographische Untersuchung in allen Fällen von bestätigtem oder vermutetem ARF, auch ohne auskultatorischen Befund. Serielle Untersuchungen werden empfohlen, selbst wenn bei Diagnosestellung keine dokumentierte Karditis vorliegt. Spezifische Kriterien für die Doppler-Befunde sind vorgegeben für die Diagnose einer rheumatischen Valvulitis (Darstellung, Jet-Länge, maximale Flussgeschwindigkeit, Jet-Dauer).

Die «American Heart Association» hat in ihrer Publikation der revidierten Jones-Kriterien hilfreiche Diagramme mit Diagnosestrategien für das ARF zusammengestellt (siehe Abbildung S. 1815 in [4]).

Serologische Untersuchungen

Antikörper gegen Streptolysin O (ASO) steigen ungefähr eine Woche nach einem akuten GAS-Infekt an und erreichen das Maximum nach etwa 3–5 Wochen. Sie beginnen ab Woche 8 zu sinken und kehren nach etwa acht Monaten zum Ausgangswert zurück [8]. Ungefähr

Tabelle 1: Jones-Kriterien für die Diagnose des akuten rheumatischen Fiebers (nach [4, 20]).

Majorkriterien	Bemerkungen
Karditis (klinisch und subklinisch)	Bei Patienten aus Populationen mit mittlerem bis hohem Risiko zählen als
Polyarthrit	Majorkriterien auch eine Monoarthrit
Chorea	oder eine Polyarthralgie.
Erythema marginatum	
Subkutane Noduli	
Minorkriterien	
Polyarthralgie	Bei Patienten aus Populationen mit mittlerem bis hohem Risiko zählen als Minorkriterien
Fieber ($\geq 38,5$ °C)	auch eine Monoarthralgie, Fieber ≥ 38 °C
BSG ≥ 60 mm/1 h oder CRP $\geq 3,0$ mg/dl	oder eine BSG ≥ 30 mm/1 h.
Verlängerte PQ-Zeit, altersadaptiert	

CRP = C-reaktives Protein; BSR = Blutsenkungsgeschwindigkeit

20% der Patienten mit GAS-Pharyngitis produzieren keinen nachweisbaren ASO-Titer. Bei negativen ASO-Antikörpern wird daher üblicherweise in einem nächsten Schritt der Anti-DNAse-B-Titer (ADB) bestimmt. Dieser steigt 1–2 Wochen nach dem Infekt an, erreicht sein Maximum nach 6–8 Wochen und beginnt nach 12 Wochen zu sinken, um nach 12 Monaten zum Ausgangswert zurückzukehren. Bei beiden Tests können die Titer aber auch über mehr als ein Jahr erhöht bleiben. Eine erste Serologie sollte bei Verdacht auf ein ARF abgenommen werden, eine zweite zwei bis vier Wochen später. Ein vierfacher Anstieg des ASO-Titers wird generell als starker Hinweis für eine kürzlich durchgemachte Streptokokkeninfektion angesehen, für ADB gibt es keine vergleichbaren Daten. Es ist diagnostisch wichtig, einen Titeranstieg zu dokumentieren und die Diagnose nicht auf das sogenannte «upper limit of normal» (ULN) zu stützen [21]. Einerseits kann der ansteigende Titer bereits unter dem ULN sein Maximum erreichen, andererseits können Titer über viele Monate stabil erhöht bleiben ohne Nachweis einer Infektion, zum Beispiel bei einer pharyngealen Besiedelung mit GAS. Es gibt aber auch die Situation, dass der ASO-Titer aufgrund der Kinetik bereits bei der ARF-Erstmanifestation sein Maximum erreicht hat und der Verlaufstitel dann nicht weiter ansteigt. Um solche Befunde nicht als negative Serologie falsch zu interpretieren, ist ein ULN hilfreich, das üblicherweise bei der 80. Perzentile definiert wird. Hier ist wichtig anzumerken, dass der absolute Wert des ULN mit dem Alter variiert und in der Kindheit am höchsten ist, was die Inzidenz der GAS-Pharyngitis widerspiegelt.

Therapie

Das Management des ARF umfasst die pharyngeale Eradikation der GAS, die symptomatische Therapie der Arthritis sowie die Behandlung der Karditis und Herzinsuffizienz.

Initial erhalten alle Patienten mit einem ARF eine antibiotische Therapie analog dem Management einer Streptokokkenpharyngitis (siehe Primärprophylaxe), unabhängig davon, ob eine Pharyngitis vorliegt [22]. Dies dient der Eradikation einer möglicherweise noch vorhandenen GAS-Besiedelung im Nasopharynx. Die klassische ARF-Therapie besteht aus Acetylsalicylsäure (ASS), welche zu einer raschen Resolution von Fieber, Arthralgien und Arthritis führt. Leider fehlen aktuelle randomisierte kontrollierte Studien zu ASS, wie auch zu den Alternativen wie NSAR oder Kortikosteroiden. Bei Kindern mit Fieber sind Salicylate aufgrund des Risikos eines Reye-Syndroms meist kontraindiziert. In einer kleinen Studie konnte gezeigt werden, dass Na-

proxen im Vergleich zu ASS eine gleichwertige Alternative für die Behandlung der Arthritis darstellt und seltener Leberwerterhöhungen verursacht [23]. Andere NSAR wie Ibuprofen haben wahrscheinlich eine vergleichbare Wirkung und ebenfalls den Vorteil eines günstigeren Nebenwirkungsprofils, es liegen jedoch kaum Daten dazu vor. Die Prognose der akuten Episode ist abhängig von der Schwere der kardialen Beteiligung. Bei Patienten mit schwerer Karditis und Herzinsuffizienz kommt die konventionelle Herzinsuffizienztherapie zum Einsatz. Zusätzlich werden oft Kortikosteroide eingesetzt, die ähnlich wie Salicylate eine rasche Besserung von Fieber und Entzündung bewirken. Ein eindeutiger Vorteil der anti-inflammatorischen Therapie für das kardiale Outcome ist wissenschaftlich nicht nachgewiesen.

Die Therapie der meist selbstlimitierten Chorea ist symptomatisch. Kleine Fallserien haben gezeigt, dass Valproat und Carbamazepin einen positiven Einfluss auf die unwillkürlichen Bewegungen haben können [2]. Haloperidol und andere Neuroleptika sollten aufgrund potentieller extrapyramidaler Nebenwirkungen eher gemieden werden.

Keine der Therapien beeinflusst das Fortschreiten einer Herzklappenschädigung im Rahmen des ARF. Jedoch besteht vielfach auch ein erfreulicher Langzeitverlauf. Die Prognose wird deutlich verbessert, wenn durch eine Sekundärprophylaxe ARF-Rezidive verhindert werden können. Damit wird das Risiko von wiederholten Valvulitiden mit zunehmendem fibrotischem Klappenumbau minimiert. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass unter Penicillin-Therapie zur Sekundärprophylaxe 40–70% der rheumatischen Klappenvitien nach zehn Jahren regredient waren, jedoch nur um die 30%, falls initial eine Herzinsuffizienz bestand [24, 25]. In einer anderen Studie zeigten Patienten mit einer ARF-bedingten Karditis nach einem Jahr in 50% eine vollständige klinische und in 27% auch eine echokardiographische Abheilung [26]. Ein ARF zu identifizieren, ist nicht nur für die Akuttherapie wichtig, sondern auch, um eine Sekundärprophylaxe mittels Antibiotika in die Wege zu leiten.

Primärprophylaxe

Die Primärprophylaxe bei Personen ohne ARF in der Vorgeschichte besteht in einer prompten und korrekten Diagnose und antibiotischen Therapie von Tonsillopharyngitiden mit GAS. Ein Therapiebeginn innerhalb von neun Tagen nach Auftreten der GAS-Tonsillopharyngitis verhindert eine primäre Episode von ARF [22]. Eine 24- bis 48-stündige Verzögerung des Therapiebeginns, um die GAS-Diagnostik abzuwarten, bedeutet daher kein erhöhtes Risiko für ein ARF [22]. Die emp-

fohlene antibiotische Therapie besteht aus Penicillin oder Amoxicillin für zehn Tage (Tab. 2). Gemäss älteren Studien ist eine sechstägige Therapie mit Amoxicillin wahrscheinlich ebenso wirksam wie eine zehntägige Therapie mit Penicillin [27, 28]. Hier muss angefügt werden, dass mindestens ein Drittel der ARF-Fälle nach oligo- bis asymptomatischen Streptokokkeninfektionen auftreten, die nie zu einer ärztlichen Konsultation führen.

Die Grundlage für die obigen Empfehlungen bilden ältere Arbeiten, die eine Reduktion von ARF-Fällen durch die antibiotische Therapie von (GAS-)Pharyngitiden zeigen konnten [29]. Dieser Effekt war allerdings nur in Studien aus den 1950er und 1960er Jahren nachweisbar, als die Inzidenz des ARF viel höher war als heutzutage.

In den letzten Jahrzehnten ist das ARF in Europa zur Rarität geworden, diese Tatsache reflektiert sich zum Teil auch in den Guidelines. Es gibt aktuell keine einheitliche Meinung zur Therapieindikation bei einer GAS-Pharyngitis. Die Guidelines aus Frankreich [30], Finnland [31] und der «Infectious Diseases Society of America» (IDSA) [10] halten an einer antibiotischen Therapie fest. Hingegen empfehlen einige europäische Länder wie zum Beispiel England [32], Schottland [33], Belgien [34] und die Niederlande [35] aufgrund des minimalen Risikos, ein ARF zu entwickeln, keine systematische Antibiotikagabe bei GAS-Pharyngitis. Auch die «European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases» (ESCMID) empfiehlt keine antibiotische Therapie von GAS-Pharyngitiden für Patienten ohne ARF in der Vorgeschichte [36].

Die divergierenden Empfehlungen widerspiegeln die aktuell unklare Datenlage bei dieser inzwischen seltenen, aber immer noch potentiell schwerwiegenden Folgeerkrankung. Nutzen und Risiken (Kosten, unerwünschte Nebenwirkungen, Antibiotikaresistenzen und Einfluss auf das Mikrobiom) einer präventiven Antibiotikagabe müssen hier gegeneinander abgewogen werden. Das vorgeschlagene Prozedere orientiert sich an den aktuellen (2010) Empfehlungen der pädiatrisch infektiologischen Gruppe Schweiz (PIGS) [37].

Sekundärprophylaxe

Die Sekundärprophylaxe dient der Verhinderung von ARF-Rezidiven. Diese schliesst sich an die GAS-Eradikationstherapie an und verhindert im Verlauf erneute (auch subklinische) Infektionen mit GAS, die das Fortschreiten der Herzerkrankung beschleunigen. Haushaltskontakte mit positiven Rachenkulturen auf GAS sollten ebenfalls eine antibiotische Eradikationstherapie zur Reduktion des Transmissionsrisikos erhalten.

Die Sekundärprophylaxe wird mit langwirksamem Benzathin-Penicillin G (600 000 IE für Kinder, 1,2 Mio. IE für Erwachsene) als eine intramuskuläre Injektion alle 4 Wochen durchgeführt, in Hoch-Endemiegebieten alle 3 Wochen [22]. Orales Penicillin V ist weniger effektiv, wohl auch aufgrund der schwierigeren Compliance bei zweimal täglicher Einnahme [38]. Es stellt jedoch eine akzeptable Alternative dar für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko. Bei Penicillinallergie kann Azithromycin (5 mg/kg 1×/Tag für Kinder, 250 mg 1×/Tag für Erwachsene) verwendet werden, bei Therapie mit Makroliden empfiehlt sich jedoch vorgängig eine Resistenztestung.

Die optimale Dauer der Sekundärprophylaxe ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Das Risiko eines ARF-Rezidivs sinkt mit dem Alter des Patienten und der Dauer seit der letzten ARF-Episode. ARF-Rezidive sind ab dem Alter von 21 Jahren oder zehn Jahre nach der initialen ARF-Episode äusserst selten [22]. Bei rheumatischem Fieber ohne Karditis wird eine Sekundärprophylaxe bis fünf Jahre nach der letzten ARF-Episode oder bis zum Alter von 21 Jahren empfohlen, welcher Zeitraum auch immer länger ist. Falls eine Karditis ohne residuelle Herzerkrankung (klinische oder echokardiographische Valvulopathie) besteht, wird die Sekundärprophylaxe für zehn Jahre oder bis zum Alter von 21 Jahren durchgeführt. Bei rheumatischem Fieber mit Karditis und residueller Herzerkrankung (persistierende Valvulopathie) beträgt die Dauer der Sekundärprophylaxe zehn Jahre oder bis zum Alter von 40 Jahren. Im Anschluss sollen der Schweregrad der Valvulopathie und das Risiko der GAS-Exposition reevaluiert werden. Das Rezidivrisiko ist erhöht bei

Tabelle 2: Primärprophylaxe des akuten rheumatischen Fiebers (entspricht der Therapie der Gruppe-A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis) [10, 27, 41].

Medikament (oral)	Dosierung	Dauer
Penicillin V	Kinder <27 kg	500 000 E
	Kinder ≥27kg	1 Mio E
	Erwachsene	1 Mio E
Amoxicillin	Kinder, Erwachsene	50 mg/kg (max 1000 mg) oder
	Kinder	25 mg/kg
	Erwachsene	500 mg
<i>Alternativen bei Penicillinallergie</i>		
Cefuroxim ^a	Kinder	10 mg/kg
	Erwachsene	500 mg
Clindamycin	Kinder	7 mg/kg
	Erwachsene	300 mg
Clarithromycin ^b	Kinder	7,5 mg/kg
	Erwachsene	250 mg
Azithromycin ^b	Kinder	10–20 mg/kg
	Erwachsene	500 mg

^a Zu vermeiden bei Patienten mit Sofort-Typ-Hypersensitivitätsreaktion (Allergie Typ I) auf Penicillin

^b Resistenzen von Gruppe-A-Streptokokken gegenüber diesen Substanzen sind bekannt

Korrespondenz:

Dr. med. Sabine Haller
Klinik für Infektiologie/
Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
sabine.haller[at]kssg.ch

schwerer Herzklappenschädigung und bei Patienten mit mehreren Rezidiven. Für Hochrisikopatienten sollte eine fortgeführte Prophylaxe (möglicherweise lebenslang) diskutiert werden. Die Empfehlungen zur Durchführung und Dauer der Sekundärprophylaxe hat die «American Heart Association» in ihrer Publikation zur Prävention des rheumatischen Fiebers zusammengefasst (Tabellen 3 und 4 in [22]).

Ausblick

Die Diagnose eines ARF hat für die Betroffenen weitreichende Folgen. Nur indem die auslösende GAS-Pharyngitis wie auch die ARF-Episode korrekt diagnostiziert werden, können eine gezielte Therapie und darauf folgende Sekundärprophylaxe eingeleitet werden. Gleichzeitig gilt es aber auch, die Überdiagnose zu verhindern und die therapeutischen Konsequenzen zu minimieren.

Eine kürzlich erschienene Publikation hat die globale Prävalenz der rheumatischen Herzerkrankung in den letzten 25 Jahren untersucht und einen signifikanten Abfall der Prävalenz und Mortalität gefunden. Die Erkrankung persistiert jedoch in einigen der ärmsten

Weltregionen. Schätzungen zufolge lebten im Jahr 2015 rund 10 Personen pro 1000 Einwohner in Südasien und Zentralafrika und 15 Personen pro 1000 Einwohner in Ozeanien mit einer rheumatischen Herzerkrankung [39].

Aufgrund der Migration von Personen aus Regionen mit hoher ARF-Inzidenz sollte auch in den Niedrigrisiko-Ländern Europas das Bewusstsein für das ARF und seine Folgeerkrankungen gestärkt werden. So fand eine italienische Studie bei 41% der kardiochirurgischen Patienten, die aus Osteuropa, Subsahara-Afrika, Asien und Lateinamerika immigriert waren, eine rheumatische Genese als Ursache ihrer Herzerkrankung [40].

Gross angelegte Genom-Studien sind unterwegs, um eine genetisch bedingte Anfälligkeit für das ARF zu untersuchen. Die Kenntnis über genetische Marker könnte dabei neue diagnostische Optionen aufdecken. Zudem besteht die Hoffnung, dass neue Forschungstechniken einen besseren Einblick in die Entwicklung und das Fortschreiten der rheumatischen Herzerkrankung gewähren. Das Verständnis pathophysiologischer Vorgänge könnte dazu beitragen, Angriffspunkte für zukünftige therapeutische Interventionen zu identifizieren. Anstrengungen werden unternommen, eine sichere und effiziente Impfung gegen rheumatogene GAS-Stämme zu entwickeln.

Verdankung

Wir danken Dr. med. Andreas Vögele (Praxis für Innere Medizin, Zürich) für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Empfohlene Literatur

- Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme M, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:15084.
- Gewitz HM, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:1806–18.
- Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Streptococcal serology, secrets for the specialist. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(11):1250–2.
- Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ.* 2015;351.
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation.* 2009;119:1541–51.
- Cohen R, Levy C, Doit C, De La Rocque R, Boucherat M, Fitoussi F, et al. Six-day amoxicillin vs. ten-day penicillin V therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:678–82.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das rheumatische Fieber ist eine entzündliche Erkrankung, die auf eine pharyngeale Infektion mit Gruppe-A-Streptokokken folgt.
- Betroffen sind vor allem Schulkinder und Jugendliche in Hochendemiegebieten in Subsahara-Afrika, in Süd- und Zentralasien und in Australien und Ozeanien.
- Die Diagnose wird anhand der Jones-Kriterien gestellt. Die häufigsten Manifestationen sind Arthritis und Karditis, gefolgt von Chorea, subkutanen Noduli und Erythema marginatum.
- Personen mit einer ersten Episode eines akuten rheumatischen Fiebers (ARF) haben eine erhöhte Prädisposition für ARF-Rezidive nach erneuten Infekten mit Gruppe-A-Streptokokken.
- Für die Prognose entscheidend ist die Karditis, die am häufigsten in Form einer Valvulitis der Mitralklappe auftritt und zur Klappeninsuffizienz führen kann.
- Rezidive bergen ein hohes Risiko für fortschreitende Herzklappenschädigungen und eine dadurch bedingte Herzinsuffizienz.
- Die Primärprophylaxe besteht in der korrekten frühzeitigen Diagnose und Behandlung der Tonsillopharyngitis durch Gruppe-A-Streptokokken. Durch die Sekundärprophylaxe sollen erneute Streptokokkeninfekte und damit ARF-Rezidive verhindert werden.
- Eine genaue Diagnostik ist wichtig, um eine Überdiagnose zu vermeiden, da jede Diagnose eines ARF eine langjährige prophylaktische Antibiotikatherapie nach sich zieht.