



Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Rheumatisches Fieber – Poststreptokokkenarthritis*
Autoren: R. Trauzeddel (Berlin), U. Neudorf (Essen)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 13.06.2012

1 Geltungsbereich: Das akute rheumatische Fieber und die Poststreptokokkenarthritis im Kindes- und Jugendalter

2 Definition – Klassifikation - Basisinformationen

Das akute rheumatische Fieber (ARF) ist eine Folgeerkrankung nach einer durchgemachten Infektion mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Lancefield-Gruppe A. Die Häufigkeit ist unbekannt, in Deutschland ist sie (sehr) selten. Von Bedeutung ist die Herzbeteiligung als diffus inflammatorischer Prozess.

Es handelt sich bei der Herzbeteiligung um eine Pankarditis, wobei initial die Beteiligung des Endokards von Bedeutung ist. In der akuten Phase entsteht eine Mitralklappeninsuffizienz durch ein Ödem und Inflammation der Segel. Kleinere Vegetationen können auftreten. Die Infiltrate bestehen aus Leukozyten und Lymphozyten, die Auflagerungen aus Fibrin und thrombotischem Material. Im Myokard finden sich Aschoff'sche Knötchen aber auch Lymphozyten und polymorphkernige Leukozyten. Im chronischen Verlauf der Klappenbeteiligung kommt es zu einer Neovaskularisierung und bindegewebigen Degeneration des Klappengewebes.

Weitere Manifestationen finden sich an den Gelenken, dem Gehirn, den Blutgefäßen und subkutanem Gewebe (1). Zur Diagnosestellung werden die modifizierten Jones- Kriterien angewandt (2). Tritt nur eine Gelenkbeteiligung auf und sind damit die Jones-Kriterien nicht erfüllt, wird dies als Poststreptokokkenarthritis bezeichnet.

Das rheumatische Fieber folgt typischerweise einer Tonsillopharyngitis nach einer asymptomatischen Periode von 2-3 Wochen. Bei der Poststreptokokkenarthritis ist die Periode eher 1 Woche kürzer. Die Erkrankung tritt meist ab dem 4. Lebensjahr bei Häufigkeitsgipfel im 10. Lebensjahr auf.

Unter Nutzung der Echokardiographie ist in 70-80 % der Fälle mit diagnostiziertem rheumatischem Fieber mit einer Herzbeteiligung zu rechnen (3). Dies ist deutlich häufiger als bei der rein klinischen Beurteilung des Herzens (Herzgeräusch).

Basis der Erkrankung sind Racheninfekte mit Streptokokken, wobei durch „Mimikry“, Antikörper gegen Streptokokken mit Antigenen des Patienten eine Kreuzreaktion zeigen. Das M-Protein hat dabei Ähnlichkeit zu Strukturen des Myosins. Als genetische Komponente werden HLA-Antigene der MHC-Klasse II vermutet.

Während die Arthritis wandert und nach wenigen Tagen verschwunden sein kann, ist der Verlauf der Karditis variabel, bis zu schweren chronischen Destruktionen der Herzklappen. Die Chorea kann Monate anhalten.

*Diese Leitlinie wurde gemeinsam mit der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie GKJR erarbeitet und konsentiert

3 Klinik und Leitsymptome

Eine Beteiligung aller kardialen Strukturen ist möglich: Perikarditis (serofibrinöse Entzündung mit Ergußbildung), Myokarditis (Aschoff-Knötchen, interstitielle Entzündung und Untergang von Myozyten (4), Endokarditis (vor allem Mitral- und Aortenklappe, selten Trikuspidal- oder Pulmonalklappe). Im Vordergrund stehen initial die linksseitigen Klappeninsuffizienzen.

Die Gelenkbeteiligung zeigt sich an mehreren Gelenken meist für Tage bis zu einer Woche, wobei die Entzündung von Gelenk zu Gelenk „wandern“ kann. Knie, Sprunggelenk, Ellbogen- und Handgelenk sind häufig betroffen. Die Poststreptokokkenarthritis ist in der Regel stärker ausgeprägt und kann Tendosynovitiden aufweisen. Eine Abgrenzung der beiden Krankheitsverläufe ist schwierig (5).

Es entwickeln sich ein allgemeines Krankheitsgefühl sowie Geräuschphänomene der Valvulitis als Symptom der Herzbeteiligung. Die Geräusche sind das Systolikum der Mitralinsuffizienz und / oder seltener das diastolische Geräusch der Aorteninsuffizienz. Klinische Zeichen der Myo-, Perikarditis sind Perikardreiben, inadäquate Tachykardie, Arrhythmien, Galopprrhythmus. Verminderte Belastbarkeit sowie Zeichen der Herzinsuffizienz können hinzukommen.

Das häufigste Symptom des rheumatischen Fiebers ist die migratorische, stark schmerzhaft Polyarthrit der bewegungseingeschränkten großen Gelenke und ein rasches Ansprechen auf nichtsteroidale Antiphlogistika. Jedoch ist auch ein atypischer Verlauf mit nicht-migratorischer Gelenkmanifestation sowie Befall kleinerer Gelenke möglich.

Die nur selten auftretenden Symptome Chorea minor, Erythema anulare und subkutane Knötchen sind als Hauptkriterien nach Jones für die Diagnostik des rheumatischen Fiebers wichtig.

4 Diagnostik

4.1 Zielsetzung

Die Diagnose des rheumatischen Fiebers wird entsprechend der Jones-Kriterien gestellt (2):

Hauptkriterien

- Karditis (klinisch/echokardiographisch)*
- Polyarthrit
- Chorea minor
- Erythema anulare
- Subkutane Noduli

Nebenkriterien

- Arthralgien
- Fieber
- Laborbefunde der Entzündung: erhöhte BKS und CrP
- Verlängerte PQ-Zeit

Nachweis der Genese durch Streptokokken

- Kultureller Nachweis von Gruppe A-Streptokokken oder Positiver Antigen-Nachweis
- Erhöhter oder ansteigender Streptokokkenantikörpertiter

*Die Jones-Kriterien enthalten keine echokardiographischen Befunde!

Ein akutes rheumatisches Fieber gilt als diagnostiziert, wenn 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien erfüllt sind.

Ausnahmen (Diagnose außerhalb der Jones-Kriterien):

- Karditis (mit klarem anamnestischen Bezug zu vorangegangenem Streptokokkeninfekt),
- Chorea minor (nach Ausschluss anderer ZNS-Erkrankung) und
- Rezidiv des Rheumatischen Fiebers

Der Nachweis einer Streptokokkeninfektion ist erforderlich.

Die Poststreptokokkenarthritis wird diagnostiziert, wenn nach einer gesicherten Streptokokkeninfektion eine isolierte Gelenkbeteiligung auftritt (1,5).

4.2 Apparative und Labordiagnostik

EKG, Echokardiographie zum Nachweis der funktionellen und strukturellen Anomalien, 24-Stunden-Langzeit-EKG, Röntgen-Thorax.

Differenzialblutbild, Entzündungsparameter, kultureller Nachweis von Streptokokken, Leber-Nierenwerte, Urinstatus, Nachweis von Streptokokken-Antikörpern und Antigenen.
Gelenksonografie.

4.3 Bewertung der einzelnen diagnostischen Verfahren

Echokardiographie: Die Echokardiografie ist für die Karditisdiagnostik entscheidend, obgleich sie nicht in die Jones-Kriterien einbezogen wurde (Nachweis morphologischer und funktioneller Klappenveränderungen der Valvulitis, Vergrößerung und Funktionsbeeinträchtigung des linken Ventrikels in Folge der Myokarditis, Perikarderguß bei Perikarditis). (Expertenkonsens!)

EKG: Notwendig zur Erfassung von Tachykardien, PQ-Verlängerung und Erregungsrückbildungsstörungen. Bei kardialer Beteiligung Langzeit-EKG zur Erfassung von Herzfrequenzniveau und Rhythmusstörungen

Röntgen-Thoraxaufnahme: Zur Primärdiagnostik nicht notwendig, kann aber zur globalen Beurteilung der Herzgröße und bei Dyspnoe zum Ausschluß pulmonaler Veränderungen durchgeführt werden.

Labordiagnostik: Leukozytose; deutlich erhöhtes CrP und BSG sind Zeichen der systemischen Inflammation.

Gold Standard ist die Kultivierung der Streptokokken aus dem Rachenabstrich vor Eradikation und Bestätigung der postinfektiösen Genese. Antigenteste sind wegen mangelnder Sensitivität in der klinischen Praxis unzureichend (6)!

Streptokokkenmarker stark erhöht bzw. Titeranstieg um 2 Stufen,

- Antistreptolysin- Titer (ASL) 1 Woche nach Infektion, maximaler Titer 3 - 6 Wochen nach Infektion,
- Antidesoxyribonuklease B Titer (ADNase) Anstieg nach 1 – 2 Wochen, maximaler Titer 6 – 8 Wochen nach Infektion erreicht

Nur 8 % der Patienten zeigen sowohl einen negativen Test als auch einen fehlenden Titeranstieg (7).

Für die Poststreptokokkenarthritis

Bei Gelenkbefall: Die Gelenksonografie ist zur Diagnosestellung nicht notwendig. Sie kann aber zwischen Arthralgie und Arthritis unterscheiden. Bei betroffenen Gelenken zeigt sie den Gelenkerguss bzw. die synoviale Hyperproliferation.

4.4 Ausschlußdiagnostik

Herzbeteiligung: Bakterielle Endokarditis, Myokarditis, dilatative Kardiomyopathie, kongenitale Klappenfehler, akzidentelle Herzgeräusche;

Arthritis: alle Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis (siehe Leitlinie der DGKJ zur juvenilen idiopathischen Arthritis) reaktive oder peri-/para-infektiöse Arthritiden;

Chorea: Ausschluß anderer Formen (hereditäre Erkrankungen, M. Wilson, systemischer Lupus erythematodes, ZNS-Vaskulitis, Phospholipidantikörpersyndrom, Chorea nach Operation mit Herz-Lungen-Maschine)

Zur weiteren Differentialdiagnose siehe Leitlinien Kawasaki-Syndrom, unklares Fieber und juvenile idiopathische Arthritis der DGKJ.

4.5 Durchführung der Diagnostik

Durch eine Kinderärztin/Kinderarzt mit Schwerpunktsbezeichnung Kinderkardiologie in enger Zusammenarbeit mit einem Kinderrheumatologen bzw. Kinderarzt mit rheumatologischer Erfahrung.

5 Therapie

Ziel der Therapie ist die Eradikation des Antigens, die Behandlung der systemischen Inflammation, der Folgeerkrankungen und die Rezidiv- und Umgebungsprophylaxe.

5.1 Streptokokkeneradikation

Sofortiger Therapiebeginn nach erfolgtem Rachenabstrich und Streptokokkenschelltest (unabhängig vom Ergebnis). Mittel der ersten Wahl ist Penicillin V, bei Penicillin-Allergie Makrolide oder Cephalosporine (6,8)

Therapie zur Streptokokkeneradikation

Medikament	Dosierung	Dosisintervall	Dauer
Penicillin V	100 000 IE/kgKG/Tag oral	in 3 ED max. 3 x 1,2 Mega	10 Tage
Clarithromycin	15mg/kgKG/Tag oral	in 2 ED max 2 x 250 mg	10 Tage
Cephalosporine	individuelle Dosierung, oral		10 Tage

Nach den Produktinformationen sind diese Medikamente für jede Altersgruppe anwendbar.

5.2 Therapie von Karditis und systemischer Inflammation

Zur symptomatischen Therapie der Entzündungsreaktion werden hochdosiert nichtsteroidale Antiphlogistika bis zur Entfieberung und Normalisierung der Entzündungsparameter eingesetzt (z.B. Ibuprofen 30 mg/kg/die in 3 ED). Die historische Empfehlung zur hochdosierten ASS-Therapie ist in ihrer Wirkung nicht belegt (9) und kann auf Grund ihres Nebenwirkungsspektrums nicht aufrechterhalten werden (Expertenkonsens bei fehlender Datenlage). Bei schwerer Karditis (Linksventrikuläre Funktionsstörung, Herzinsuffizienz, AV-Block) wird initial Prednisolon (2mg/kg KG/Tag, max. 80mg/Tag in 2 – 3 ED) eingesetzt; die Dosis wird frühestens nach 2 Wochen reduziert, dann weitere Reduktion unter Überlappung mit NSAR). Weder NSAR noch Steroide beeinflussen die Prognose einer Herzklappenbeteiligung (10).

Hinsichtlich der Therapie der Arthritis hat sich alternativ Naproxen (15mg/kgKG/Tag in 2ED mindestens über 3 Monate) bewährt (11).

5.4 Behandlung der Herzinsuffizienz:

übliche Vorgehensweise (siehe Leitlinien der DGPK)

5.5 Symptomatische Therapiemaßnahmen:

Arthritis: Physiotherapie, lokale Kryo-oder Wärmetherapie

5.6 Chirurgische oder interventionelle Therapiemaßnahmen

z. B. Perikarddrainage, Klappenintervention/-chirurgie, wenn möglich nach Abklingen der Entzündungszeichen; bei elektiver Indikation mindestens ein Jahr nach der akuten Entzündungsphase.

6 Nachsorge

Je nach eingetretenem kardialen Schaden sind rehabilitative physiotherapeutische Maßnahmen indiziert. Abhängig von der Klappenbeteiligung sind eine Endokarditisprophylaxe (nach der entsprechenden Leitlinie) und regelmäßige kardiologische Kontrollen erforderlich.

7 Prävention

Zur Vermeidung des RF bei Kindern und Jugendlichen ist generell eine konsequente antibiotische Therapie von allen Streptokokkeninfektionen des Rachens durchzuführen. Wichtig ist die Festlegung der Art und Dauer der Antibiotikaprophylaxe.

Reinfektionsprophylaxe: Patienten mit Rheumatischem Fieber haben ein hohes Rezidivrisiko bei erneuter Streptokokken A Infektion. Rezidive können deutlich schwerer verlaufen, eine bestehende Herzschiädigung wird stärker oder, seltener, kann erstmals auftreten. Eine antibiotische Reinfektionsprophylaxe wird bei allen Patienten empfohlen, auch bei monosymptomatischem Verlauf bei Chorea minor und Patienten mit Herzbeteiligung.

Unklar ist die Prophylaxe bei vermuteter Poststreptokokkenarthritis.

Dauer der Antibiotikaprophylaxe des Rheumatischen Fiebers (6)

Kategorie	Dauer
Rheumatisches Fieber mit Karditis und bleibendem Herzklappenfehler	10 Jahre oder bis zum 40. Lebensjahr (je nachdem welcher Zeitraum länger ist), manchmal lebenslang
Rheumatisches Fieber mit Karditis aber ohne bleibende Herzklappen-erkrankung	10 Jahre oder bis zum 21. Lebensjahr (je nachdem welcher Zeitraum länger ist)
Rheumatisches Fieber ohne Karditis	5 Jahre oder bis zum 21. Lebensjahr (je nachdem welcher Zeitraum länger ist)

Die effektivste Reinfektionsprophylaxe ist Benzathin-Penicillin G i. m. insbesondere in Gebieten mit hoher Prävalenz. In Deutschland kann bei niedriger Prävalenz und/oder Ablehnung dieser i. m. Therapie durch den Patienten (schmerzhaftes Injektion) eine orale Verabreichung durchgeführt werden. Bei eingetretenem Rezidiv ist eine i. m. Therapie notwendig.

*Reinfektionsprophylaxe des Rheumatischen Fiebers (1,8,12)**

Medikament	Dosis	Applikation/Intervall
Benzathin Pen.	600 000 IE bei KG < 27kg 1,2 Mill IE bei KG > 27 kg	i. m. alle 28 Tage, jedoch 21-tägig nach Rezidiv
Penicillin V	2 x 200 000 IE/Tag	oral
Erythromycin	2 x 250mg/Tag	oral

*modifiziert entsprechend der Empfehlung der DGPI (13)

Umgebungsprophylaxe: Rachenabstrich bei allen Familienmitgliedern. Bei positivem Nachweis von Streptokokken Gruppe A antibiotische Therapie!

8 Literatur

1. Keitzer R. Akutes rheumatisches Fieber (ARF) und Poststreptokokken reaktive Arthritis (PSRA) – Ein Update. *Z Rheumatol* 2005; 64: 295-307.
2. Ferrieri P and Jones Criteria Working Group. Proceedings of the Jones Criteria workshop. *Circulation* 2005; 106: 2521-2523.
3. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Macumbi AO, Jani D, Paquet C, Jacob S, Sidi D, Jouven W. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med* 2007; 357: 470-476.
4. Narula J, Chopra P, Talwar KK, Reddy KS, Vasan RS, Tandon R, Bhatia ML and Southern JF. Does endomyocardial biopsy aid in the diagnosis of active rheumatic carditis? *Circulation* 1993; 88: 2198-2205.
5. Barash J, Mashiach E, Navon-Elkan P. Differentiation of poststreptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2008; 153: 696-696.
6. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, and Taubert KA. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *Circulation* 2009; 119: 1541-1551.
7. Halfon ST, Davies AM. Epidemiology and prevention of Rheumatic Heart Disease In: *Rheumatic valvular disease in children*, edited by JB Borman, MS Gotsman, Springer-Verlag 1980, p.1-14.
8. Robertson KA, Volmink JA, and Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005; 5: 11.
9. Ciliers A, Manyemba J, Saloojee H. Antiinflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever (Review). *The Cochrane library* 2009, Issue 4.
10. Albert DA, Harel L, Karrison T. The treatment of rheumatic carditis: A review and meta-analysis *Medicine* 1995; 74: 1-12.
11. Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, Brik R, Barash J, Mukamel M, Harel L, Lorber A, Berkovitch M, and Uziel Y. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. *J Pediatr* 2003; 143: 399-401.
12. Herdy GV, Souza DC, Barros PB, and Pinto CA. Secondary prophylaxis in rheumatic fever. Oral antibiotic therapy versus benzathine penicillin. *Arq Bras Cardiol* 1996; 67: 331-333.
13. Scholz H, Berner R, and Duppenhaler A. Infektionen durch Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (GAS). In: *DGPI Handbuch, Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, edited by Scholz H, Belohradsky BH, Bialek R, Heininger U, Kreth HW and Roos R, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2009, p. 481-487.