



**Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
und angeborene Herzfehler und der
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie**

Akutes rheumatisches Fieber und Poststreptokokken reaktive Arthritis

Ulrich Neudorf (Essen, GKJR, DGPK), Ralf Trauzeddel (Berlin, GKJR)

Michael Kaestner (Ulm, DGKJ, DGPK)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und
Angeborene Herzfehler am 17.01.2024

und vom Vorstand der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie am 23.12.2023

1. Geltungsbereich

Erstes Lebensjahr bis Erwachsenenalter

2. Methodik

Die Konsensfindung in der Leitlinienkommission erfolgte nach eingehender Literatur-
recherche in einem zweistufigen Delphi-Verfahren:

1. schriftlich per E-Mail Umlauf
2. mündliche Konsentierung im strukturierten Gruppenprozess.

Handlungsempfehlungen wurden soweit möglich in vier Empfehlungsgrade eingeteilt
(Tab. 1):

Soll	Starke Empfehlung	Grün
Sollte	Empfehlung	Gelb
Kann erwogen werden	Empfehlung offen	Grau
Soll nicht / sollte nicht	Nicht empfohlen	Rot

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im gesamten Text auf die zusätzliche Formulierung der weiblichen Form verzichtet. Wir möchten deshalb darauf hinweisen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form explizit als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

2.1. Abkürzungsverzeichnis

ARF	Akutes rheumatisches Fieber
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
ED	Einzeldosis
GABHS	Gruppe A β -hämolyisierende Streptokokken
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PSrA	Poststreptokokken reaktive Arthritis
RHD	Rheumatic Heart Disease (Rheumatische Herzerkrankung)

3. Definition (Klassifikation – Basisinformation)

Das akute rheumatische Fieber (ARF) und die Poststreptokokken reaktive Arthritis (PSrA) gehören zu den Folgeerkrankungen einer Infektion mit Gruppe A β -hämolyisierenden Streptokokken (GABHS) nach Lancefield, dem *Streptococcus pyogenes*. Die typischerweise vorausgehende Infektion ist eine Tonsillo-Pharyngitis, jedoch scheint auch die Haut ein möglicher Ausgangspunkt zu sein (1). In einem zeitlichen Abstand von wenigen Wochen treten erneut Symptome wie Fieber, Arthralgien, Arthritiden oder Hauterscheinungen auf.

ARF und PSrA sind dabei im Einzelfall schwierig voneinander abzugrenzen.

Für das ARF existieren die Kriterien nach Jones (siehe 7.), die 2015 revidiert worden sind (2,3,4). Die wesentlichen Neuerungen dieser letzten Revision betreffen die Berücksichtigung der Ergebnisse der Echokardiographie für die Herzbeteiligung und die Definition von zwei Inzidenz abhängigen Risikogruppen.

Das Hauptproblem im klinischen Verlauf ist die Herzbeteiligung, vor allem der Befall der linksseitigen Herzklappen. Der Terminus „rheumatische Herzerkrankung“ (Rheumatic heart disease - RHD) wird verwendet, wenn es im Verlauf zu persistierenden Klappenveränderungen kommt.

Eine PSrA, 1959 zum ersten Mal beschrieben (5), liegt bei Auftreten einer akuten Arthritis (persistierend, nicht über verschiedene Gelenke wechselnd) in einem oder mehreren Gelenken bei fehlenden weiteren Hauptkriterien nach Jones vor (6). Versuche schärfere diagnostische Kriterien zur Differenzierung eines ARF von einer PSrA zu entwickeln wurden unternommen (7,8), haben jedoch keine allgemein akzeptierte Bedeutung erlangen können.

Die Diskussion wurde und wird geführt, ob es sich beim ARF und der PSrA um zwei unterschiedliche Erkrankungen handelt oder die PSrA ein ARF ohne Herzbeteiligung darstellt (9,10).

Zu erfassen sind bei beiden Erkrankungen exakte Gelenkbefunde hinsichtlich Zahl, Lokalisation und ob eine Arthritis oder Arthralgie vorliegt.

Leitlinie Rheumatisches Fieber – Poststreptokokken reaktive Arthritis	
Kernaussage 1:	Definitionen
	<ul style="list-style-type: none"> • Akutes rheumatisches Fieber und Poststreptokokken reaktive Arthritis sind immunologische Folgeerkrankungen nach durchgemachter Infektion mit β-hämolisierenden Streptokokken der Lancefield – Gruppe A. • Die modifizierten Jones-Kriterien dienen der Diagnosestellung des akuten rheumatischen Fiebers. • Von einer rheumatischen Herzerkrankung (RHD) wird bei chronischem Verlauf der Klappenbeteiligung gesprochen. • Die Poststreptokokken reaktive Arthritis beinhaltet eine persistierende Arthritis. Weitere Jones-Kriterien fehlen.

4. Epidemiologie

Das ARF und die PSrA treten weltweit auf.

Für das ARF gibt es erhebliche regionale Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz. In Deutschland gibt es Daten aus einer ESPED – Erhebung. Demnach lag die Inzidenz in den Jahren 2019 und 2020 jeweils bei 0,05/100.000 (11). Die Anwendung der aktualisierten Jones-Kriterien richtet sich nach der Inzidenz.

Es existieren unterschiedliche Kriterien für eine „low risk population“ (Inzidenz \leq 2 pro 100.000 Kinder unter 14 Jahren) und „high risk population“ (Inzidenz $>$ 2 pro 100.000

Kinder unter 14 Jahren) (4). Deutschland wird damit als Gebiet mit niedrigem Risiko eingestuft.

Die Erkrankung tritt meist ab dem 4. Lebensjahr bei Häufigkeitsgipfel im 10. Lebensjahr auf. Die Wahrscheinlichkeit nach einer Streptokokkeninfektion ein ARF zu entwickeln wird mit <3 % weltweit angegeben (12).

Sozioökonomische Faktoren, regionale Herkunft und genetische Einflüsse spielen für das Auftreten des ARF eine Rolle (13,14). Vor allem die Besserung der sozioökonomischen Situation und die Verfügbarkeit von Antibiotika hat in den hoch industrialisierten Ländern zu einem Rückgang des ARF geführt. Weltweit jedoch ist die Erkrankung weiter relevant (15,16). Es wird global mit etwa 470.000 Neuerkrankungen an ARF pro Jahr gerechnet und 182.000 neuen Fällen einer rheumatischen Herzerkrankung.

In Regionen mit begrenztem Zugang zu medizinischer Diagnostik und Therapie wird die Inzidenz des ARF eher im hohen Bereich vermutet.

Eine der höchsten Inzidenzen hat die indigene Bevölkerung von Neuseeland und Australien (Maori und Aborigines) auch gegen den Trend der „eingewanderten“ Bewohner. Die Inzidenz in Australien betrug 2012 in der indigenen Gruppe 380/100.000 (17,18,19).

Aber auch in Europa gibt es Regionen mit hoher Inzidenz. In der Provinz Monza-Brianza der Lombardei (Italien) wurden retrospektiv die Daten von 2009 bis 2018 ausgewertet. 70 Patienten mit ARF wurden erfasst, mit einem durchschnittlichen Alter von 8,5 Jahren bei Diagnose. Die Inzidenz in dieser Region lag zwischen 2,8 und 8,3/100.000, im Mittel bei 5,7/100.000 (20). Damit ist dieser Teil Italiens als Hochrisikoregion einzuordnen.

Die Inzidenz der PSrA – wird mit 1 bis 2/100.000 angegeben (10) und bewegt sich damit im Bereich der Häufigkeit reaktiver Arthritiden anderer Genese. So liegt die Inzidenz von reaktiven Arthritiden, die im Zusammenhang mit Enteritiden auftreten, zwischen 0,6 bis 9/100.000 (21,22,23,24).

Das Auftreten der PSrA hat einen ersten Gipfel im Alter von 8 -14 Jahren und einen zweiten im Erwachsenenalter mit 21 – 37 Jahren.

Leitlinie Rheumatisches Fieber – Poststreptokokken reaktive Arthritis

Kernaussage 2:

Epidemiologie

- Das Auftreten des akuten rheumatischen Fiebers ist abhängig von der ethnischen Herkunft, der sozioökonomischen Situation, Erregerfaktoren und einer genetischen Prädisposition.
- Die Inzidenz entscheidet über die Einteilung in Populationen mit niedrigem oder hohem Risiko.
- In Deutschland ist die Inzidenz für das akute rheumatische Fieber niedrig.
- Prognosebestimmend sind eine persistierende Herzbeteiligung und Rezidive.

Die Poststreptokokken reaktive Arthritis hat eine Inzidenz wie andere reaktive Arthritiden jeweils mit einem Manifestationsgipfel im Jugend- und jüngerem Erwachsenenalter.

5. Pathophysiologie

Das ARF und die PSrA folgen typischerweise einer Tonsillo-Pharyngitis (eventuell auch einer Hautinfektion) durch *Streptococcus pyogenes*. Nach einer asymptomatischen Periode von 1 - 3 Wochen kommt es bei beiden Erkrankungen zu einer nicht-septischen Komplikation der Streptokokkeninfektion mit einer Autoimmunreaktion und Inflammation an unterschiedlichen Organen. Bei der PSrA ist dieser Abstand mit eher 3 bis 14 Tagen kürzer als beim ARF (2 bis 3 Wochen) (25). Bei 10 Tagen wird ein möglicher Punkt zur Differenzierung der beiden Erkrankungen voneinander gesehen (9).

Die Pathogenese des ARF ist nicht abschließend geklärt. Dem M-Protein der entsprechenden Streptokokkenspezies wird eine größere Bedeutung zugesprochen. Dabei handelt es sich um eine Gruppe von Oberflächenantigenen, die von dem sog. emm-Gen kodiert werden. Bestimmte Varianten wurden dabei als „rheumatogen“ angesehen und deren Varianz auch für die verschiedenen Inzidenzen verantwortlich gemacht. Dies ist aber in dieser Form nicht aufrecht zu erhalten (26). Die Immunantwort beinhaltet die Bildung von „Auto“-Antikörpern und die Aktivierung von

zellvermittelter Immunität als Superantigen (27, 28). Die Kreuzreaktion der gebildeten Antikörper (molekulare Mimikry) erfolgt am sarkolemmlen Myosin und Tropomyosin, jedoch kann diese auch an anderen Strukturen des Myo- und Endokards stattfinden. Immunkomplexe lagern sich an Kapillaren, Myokard und Herzklappen ab.

Proinflammatorische Zytokine (u.a. TNF - alpha, Interferon Gamma) unterhalten die Entzündung.

Als genetische Komponente werden HLA-Antigene der MHC-Klasse II vermutet (14).

Die Beteiligung des Herzens ist mit 50-70 % die häufigste Organmanifestation und ist im Prinzip eine Pankarditis. Auswirkungen können an allen Herzschichten auftreten: Perikarditis (serofibrinöse Entzündung, Perikarderguss), Myokarditis (Aschoff'sche Knötchen, interstitielle Entzündung), Endokarditis (Herzklappenbeteiligung, vor allem Mitralklappen- und Aortenklappenbeteiligung) sind möglich.

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. Von einer rheumatischen Herzerkrankung (RHD) wird bei chronischem Verlauf der Klappenbeteiligung gesprochen, bei der es zur Neubildung von Gefäßen und bindegewebigen Degenerationen des Klappengewebes kommen kann. Folgen sind überwiegend Mitralklappenstenosen und Aortenklappeninsuffizienzen. Weitere mögliche Komplikationen sind fibrotische Verdickungen, Adhäsionen, Schrumpfung der Klappe sowie Verkürzungen von Sehnenfäden.

Hämodynamische Konsequenzen resultieren im Rahmen der RHD durch das Ausmaß der jeweiligen Klappenstenose oder -insuffizienz.

Initiale klinische Auswirkungen beim ARF, über das Herz hinaus, sind an Gelenken, ZNS und der Haut zu erwarten (29).

Die Gelenkbeteiligung (35-66%) kann sich als Schmerz (Arthralgie) oder Arthritis mit darüber hinaus Schwellung/Erguss, Überwärmung und Funktionseinschränkung zeigen. Sie wurde ursprünglich als „wandernde“ (Springen von Gelenk zu Gelenk innerhalb von Tagen) Arthritis beschrieben. Vor allem große Gelenke (Knie, Ellbogen, Handgelenk) sind betroffen. Typischerweise ist der Verlauf polyartikulär (übliche Definition > 4 Gelenke beteiligt), wobei dies nach vier Wochen, unabhängig

von der Therapie verschwindet und keine Destruktionen zeigt. In den Hochrisikoregionen werden jedoch auch Monarthritiden beschrieben. Von der Arthritis abzugrenzen sind Mon- oder Polyarthralgien.

Die Beteiligung des ZNS (10 – 30%) ist die Chorea minor (Sydenham), gekennzeichnet durch unkontrollierte einschließende Bewegungen. Sie kann mit wochen- und monatelanger Latenz auftreten und auch anhalten.

Hauterscheinungen wie das Erythema marginatum (<6%) und subkutane Knötchen sind selten (0-10%).

Die PSrA zeigt die Gelenkmanifestation und keine weiteren Symptome des ARF. Typischerweise dauert die Arthritis länger im Vergleich zum ARF - im Mittel 2 Monate (Spanne: 1 Woche bis 8 Monate) (10). Sie verbleibt an den primär betroffenen Gelenken und kann rezidivieren. Das Auftreten von Tenosynovitiden ist in bis zu 35 % beschrieben worden, wobei auch Sehnenknötchen auftreten, die nicht mit den subkutanen Noduli verwechselt werden sollten (29,30). Letztere sind meist schmerzlos und liegen im Bereich der großen Gelenke.

6. Körperliche Befunde und Leitsymptome

Leitsymptom beim ARF ist eine erneute fieberhafte Erkrankung nach der primären Streptokokkeninfektion. Die Höhe des Fiebers spielt dabei für die Jones-Kriterien eine Rolle. In der Gruppe mit niedrigem Risiko (Regionen mit niedriger Inzidenz) ist für das Nebenkriterium Fieber $\geq 38,5^\circ \text{C}$, in der Hochrisikogruppe (Regionen mit hoher Inzidenz) $\geq 38^\circ \text{C}$ definiert.

Am Herz sind folgende Auskultationsbefunde möglich.

- Herzgeräusch (neu aufgetreten?) bei Beteiligung einer Klappe, typischerweise ein Diastolikum bei Aortenklappen -, bzw. ein Systolikum bei Mitralklappeninsuffizienz
- Perikardreiben bei einer Perikardbeteiligung.
- Arrhythmien bei schwerer peri-myokardialer Entzündung.

Bei eingeschränkter Herzfunktion ist mit einer reduzierten Belastbarkeit (Zeichen der Herzinsuffizienz) zu rechnen.

Die Gelenkbeteiligung zeigt sich als Arthralgie oder Arthritis. Der Befund mit Zahl und Art der betroffenen Gelenke muss exakt erhoben und dokumentiert werden (Tab.2).

Die Beteiligung des ZNS als Chorea minor führt zu unwillkürlich einschließenden Bewegungen. Meist sind die Extremitäten betroffen. Bei einem Befall der Gesichtsmuskulatur können die Bewegungen wie eine Tic-Störung aussehen. Hauterscheinungen wie das Erythema anulare (auch Erythema marginatum) und die subkutanen Knötchen sind selten, aber dann typisch. Das Erythema ist eine rötliche Effloreszenz mit blassem Zentrum und unregelmäßigem Rand. Es findet sich typischerweise am Stamm, proximale Extremitäten, nicht im Gesicht. Subkutane Knötchen sind schmerzfrei, finden sich eher streckseitig vor allem an Knie, Ellbogen und Hand.

Die PSrA zeigt definitionsgemäß Arthritiden und Tenosynovitiden, die schmerzhaft sind. Betroffen sind neben großen auch die kleinen Gelenke sowie das Achsenskelett (Tab. 2). Auch wenn die PSrA im Prinzip eine reaktive Arthritis ist, wurden im Verlauf der Erkrankungen pathologische kardiale Befunde erhoben (31,32,33). Dies zeigt, dass mit den vorhandenen Kriterien die Abgrenzung zwischen ARF und PSrA nicht eindeutig möglich ist.

Tab. 2: Arthritis bei ARF und PSrA im Vergleich

	ARF	PSrA
Beginn nach Infektion	2 bis 3 Wochen eher > 10 Tage	3 bis 14 Tage eher < 10 Tage
Lokalisation der Gelenkbeteiligungen	große Gelenke symmetrisch/asymmetrisch	große Gelenke, Achsenskelett, symmetrisch/asymmetrisch
Tenosynovitis	Nein	Möglich
Arthralgien	Ja	nicht isoliert
Verlauf	Arthritis wechselnd („wandernd“ zu anderen Gelenken) oft in Tagen	Stationär
Dauer	1 Woche	~2 Monate persistierend/rekurrierend

Leitlinie Rheumatisches Fieber – Poststreptokokken reaktive Arthritis

Kernaussage 3: Pathophysiologie - Klinik

- Akutes rheumatisches Fieber und Poststreptokokken reaktive Arthritis sind immunologisch-inflammatorische Folgeerkrankungen nach einer Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A (nach Lancefield).
- Das ARF und die PSrA haben als klinisch gemeinsames Symptom die Arthritis.
- Arthralgien treten isoliert nur beim ARF auf.
 - **Akutes rheumatisches Fieber**
 - Beim ARF sind die betroffenen Organsysteme Herz, Gelenke, ZNS und Haut.
 - Die kardiale Manifestation kann alle morphologischen Strukturen betreffen und tritt meist in der Akutphase auf.
 - Im Verlauf kann sich eine bleibende rheumatische Herzerkrankung entwickeln. Grundsätzlich können beim ARF alle morphologische Herzstrukturen betroffen sein (Pankarditis). Für die Prognose ist die Endokarditis, vor allem an der Mitral- bzw. Aortenklappe entscheidend.
 - **Poststreptokokken reaktive Arthritis**
 - Arthritis mit stationärem Befall, möglich in Kombination mit einer Tenosynovitis.
 - Die PSrA tritt in der Regel eine Woche eher (< 10 Tage) im Vergleich zur Gelenkbeteiligung beim ARF auf.
 - Die Gelenkbeteiligung bei der PSrA dauert in der Regel länger.
 - Es gibt Berichte von Herzklappenerkrankungen im Verlauf nach PSrA.

7. Diagnostik

Ziel ist es, sowohl beim ARF wie auch der PSrA, die Diagnose schnell und korrekt zu stellen, da dies Implikationen für das initiale und langfristige Prozedere mit sich bringt. Wesentlich ist die klinische Diagnostik, begleitet von wenigen apparativen- und laborchemischen Untersuchungen.

Voraussetzung ist der Nachweis einer stattgehabten Streptokokken-Infektion. Gelingt dies nicht, sind Zweifel an den Diagnosen angebracht (4). Die typische klinische Manifestation der Infektion ist Scharlach oder eine Tonsillo-Pharyngitis durch Gruppe A Streptokokken. Bei nicht eindeutigem klinischen Befund lässt sich die Tonsillo-

Pharyngitis mittels Kriterien (z.B. McIsaac-Score (34,35,36,37)) wahrscheinlicher machen, jedoch nur durch einen kulturellen Nachweis belegen. Um die Evidenz der Streptokokkengenese zu klären, kommen Antigen- und Antikörperteste (s. Abschnitt Labor 7.2.1) bei fraglichem klinischen Bild zur Anwendung.

Die Diagnose des ARF soll unter Anwendung der aktuellen Jones-Kriterien gestellt werden, unter der Prämisse, dass Deutschland eine „low risk population“ ist (4). Die damit vorgegebenen Punkte sind abzuarbeiten (Tab. 3).

Bei der PSrA sind Anamnese und Klinik noch stärker ausschlaggebend. Klinisch steht die Arthritis im Mittelpunkt. Publierte Vorschläge (8,38) zur Abgrenzung zum ARF sind beispielsweise:

- Beginn der Arthritis innerhalb von 10 Tagen nach GABHS
- Längere Dauer der Arthritis
- Rezidiv der Arthritis nach Absetzen der Antiphlogistika
- Schlechteres Ansprechen der Arthritis auf nicht-steroidale Antiphlogistika
- Höhere Entzündungswerte (BSG und CRP) im Vergleich zum ARF (siehe auch Tab. 3), im Einzelfall nicht diskriminierend.

Auf Basis solcher Kriterien konnten die Krankheiten in über 80 % voneinander differenziert werden (7).

7.1. Klinische Diagnosestellung

Gelingt der Nachweis einer abgelaufenen Streptokokkeninfektion wird nach dem Vorhandensein von Haupt- und Nebenkriterien gesucht (Tab. 3).

Tab. 3: Aktuelle Jones-Kriterien (4)

Low risk Population (Inzidenz \leq 2/100 000 unter 14 Jahren)	High risk Population (Inzidenz > 2/100 000 unter 14 Jahren)
Hauptkriterien	Hauptkriterien
Karditis (klinisch/subklinisch=echokardiographisch*)	Karditis (klinisch/subklinisch=echokardiographisch*)
Polyarthritits ausschließlich	Arthritis (Monarthritits oder Polyarthritits, oder Polyarthralgie)
Chorea minor	Chorea minor
Erythema anulare/marginatum	Erythema anulare/marginatum
subkutane Noduli	subkutane Noduli

Nebenkriterien	Nebenkriterien
Polyarthralgien	Monarthralgie
Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Laborbefunde der Entzündung: erhöhte BSG ≥ 60 mm/ 1. Stunde und / oder CRP ≥ 3 mg/dl	Laborbefunde der Entzündung: erhöhte BSG ≥ 30 mm/ 1. Stunde und / oder CRP ≥ 3 mg/dl
verlängerte PQ-Zeit (außer Karditis liegt bereits vor)	verlängerte PQ-Zeit (außer Karditis liegt bereits vor)
Diagnosestellung bei initialer Manifestation: 2 Hauptkriterien <u>oder</u> 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien	

*Die echokardiografischen Kriterien einer subklinischen Karditis sind dabei vorgegeben (siehe Tab.: 4). Die Inzidenzzahlen gelten für Deutschland.

Wegweisend für die Diagnosestellung ist die kardiale Untersuchung, vor allem die Auskultation, sowie die akkurate Beschreibung der Gelenkmanifestation. Die Haut muss nach einem Erythema anulare und subkutanen Knötchen abgesucht werden. Neurologische Symptome (Chorea) fehlen in der Regel zu Beginn.

Die Diagnose des ARF wird bei der Erstmanifestation gestellt, wenn entweder 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien erfüllt sind.

Die Jones-Kriterien sind für die Diagnosestellung nicht erforderlich bei alleinigem Auftreten einer

- Chorea minor (nach Ausschluss anderer Ursachen, vorangegangene Streptokokkeninfektion aufgrund der langen Latenz oft nicht belegbar)
- Karditis (mit klarem Bezug zu einer vorangegangenen Streptokokkeninfektion)

Zur Diagnose eines Rezidivs des rheumatischen Fiebers sind 2 Hauptkriterien, 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien oder 3 Nebenkriterien erforderlich.

Für die PSrA gibt es bisher keinen allgemein akzeptierten Kriterienkatalog. Die klinische Untersuchung in Hinsicht auf die entzündeten Gelenke und Sehnen ist von entscheidender Bedeutung (siehe Tab. 6). Hinzu kommt die Beurteilung des Ansprechens auf Antiphlogistika und die Höhe der Entzündungswerte (BSG und CRP) (8). Die Bedeutung weiterer Inflammationsparameter (Interleukine, TNF α) ist unklar, gleichwohl wurden Biologika in der Behandlung eingesetzt (39).

7.2 Laboruntersuchungen und apparative Diagnostik

7.2.1. Labor

Laboruntersuchungen dienen dazu,

- eine abgelaufene Streptokokkeninfektion nachzuweisen
- das Ausmaß der Inflammation zu bestimmen
- Aspekte der Differentialdiagnose zu erfassen.

CRP/BSG: Beides beschreibt die Entzündung und spielt bei den Jones-Kriterien eine Rolle in der Einordnung als Nebenkriterium.

Rachenabstrich: Kultureller Nachweis der Streptokokken. Dies ist als Goldstandard anzusehen. Jedoch sind bis zu 25% der Kinder asymptomatische Streptokokken-Träger.

Streptokokken-Antikörper oder -Antigen – Nachweis:

Streptokokken-Antikörper sind zwar für die Diagnosestellung einer Infektion ohne Relevanz, jedoch ergibt sich eine Evidenz für eine abgelaufene Infektion, wenn Streptokokken-Antikörper stark erhöht sind bzw. ein Titeranstieg stattfindet. Letzteres ist von größerer Bedeutung (4,40).

Die empfohlenen zu untersuchenden Antikörper sind

- Antistreptolysin - Titer (ASL) 1 Woche nach Infektion nachweisbar, maximaler Wert 3 - 6 Wochen nach Infektion, Abfall über 3 - 6 Monate (41)
- Anti-DNAase B steigt innerhalb von einem Monat, das Maximum ist 6 – 8 Wochen nach Infektion erreicht.

Zu beachten ist, dass ein negativer Antikörperrnachweis eine kürzlich abgelaufene Infektion (3 - 4 Wochen vorher) mit einiger Sicherheit ausschließt. Dagegen kann ein positiver Test jedoch nicht belegen, dass in den letzten Wochen eine GABHS-Infektion stattgefunden hat (4).

Ein Antigen-Schnelltest für A-Streptokokken kann im Kontext einer entsprechenden Klinik hilfreich sein. Da die Sensitivität bei 85 - 90% liegt wird sie im Vergleich zur Kultur als unzureichend bewertet, bei positivem Nachweis liegt die Spezifität allerdings bei $\geq 95\%$ (42).

Nur 8 % der Patienten zeigen sowohl einen negativen Test als auch einen fehlenden Titeranstieg nach einer Infektion (43).

Leberwerte: Ausschluss hepatischer Reaktion bei einer Infektion.

Nierenwerte: Ausgangswerte auch für die Verlaufskontrolle, bei Herzinsuffizienz essentiell.

Urinstatus: Hinweise auf eine Nierenbeteiligung nach Streptokokkeninfektion (Glomerulonephritis).

Herzenzyme: NT- pro-BNP / BNP und Troponin als Marker einer kardialen Beteiligung, NT- pro-BNP / BNP als Verlaufsparemeter bei kardialer Insuffizienz.

7.2.2. Echokardiographie

In der aktuellen Version der Jones-Kriterien ist zum ersten Mal die Echokardiographie enthalten. Sie ist entscheidend für die Einordnung der Karditis, vor allem der asymptomatischen / subklinischen Form, geworden. Um zu vermeiden, dass sog. physiologische oder triviale Klappeninsuffizienzen (44) als Jones-Kriterium fehlinterpretiert werden und damit eine Dauertherapie eingeleitet wird, sind Kriterien zur Beurteilung der Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz definiert worden (Tab. 4).

Die echokardiographische Untersuchung muss neben den Herzklappen und deren Funktion auch das Perikard (Erguss) und die Herzfunktion beurteilen (Abb. 1).

Tab. 4: Echokardiographische Kriterien der pathologischen Klappeninsuffizienzen bei ARF (4)

1. Pathologische Mitralsuffizienz (alle 4 Kriterien sollen erfüllt sein)

- Darstellung des Befundes in 2 Ebenen
- Jetlänge ≥ 2 cm, mindestens in einer Ebene
- maximale Geschwindigkeit > 3 m/s
- Pansystolischer Jet mit guter Hüllkurve

2. Pathologische Aortensuffizienz (alle 4 Kriterien sollen erfüllt sein)

- Darstellung des Befundes in 2 Ebenen
- Jetlänge ≥ 1 cm, mindestens in einer Ebene
- maximale Geschwindigkeit > 3 m/s
- Pandiastolischer Jet mit guter Hüllkurve

Die beschriebenen Kriterien sind nach Konsenskonferenzen entstanden (45). Ziel war es sowohl Über- als auch Unterdiagnostik des ARF zu vermeiden. Limitationen im Alltag in Bezug auf die mögliche Qualität der Darstellung und der Qualität der Kriterien sind beschrieben (46).

Weitere mögliche morphologische Veränderungen der Klappen sollten bekannt sein und dokumentiert werden. Sie können auf Klappenveränderungen einer nicht-rheumatischen Genese hinweisen (Tab. 5).

Tab. 5: Morphologische Veränderungen der linksseitigen Herzklappen beim ARF (4):

Mitralklappenbeteiligung akut	Aortenklappenbeteiligung (akut und chronisch)
Klappenringdilataion	Verdickung der Klappentaschen
Elongation der Chordae	Koaptationsstörung
Ruptur von Chordae mit konsekutiver schwerer Mitralsuffizienz	eingeschränkte Klappenbeweglichkeit
Klappenprolaps (meist anteriores Segel)	Prolaps
Klappenverdickung als Wulst oder nodulär	
Mitralklappenbeteiligung chronisch	
Verdickung der Klappe	
verdickte und verwachsene Chordae	
eingeschränkte Klappenbeweglichkeit	
Verkalkung	

7.2.3. EKG

Die Ableitung eines 12-Kanal-EKG ist indiziert. Eine verlängerte PQ – Zeit (im englischsprachigen Raum PR – Intervall) gehört zu den Nebenkriterien des ARF. ST-Strecken-Veränderungen und Rhythmusstörungen kommen vor. Die Indikation zum 24- Stunden-EKG sollte niedrigschwellig gestellt werden.

7.2.4. Weitere apparative Diagnostik

Gelenksonographie:

Da die Arthritis weiterhin nur klinisch definiert wird, ist die Arthrosonographie bisher nicht zur Diagnosestellung gefordert. Sie kann aber im Zweifel zwischen Arthralgie und Arthritis unterscheiden. Bei betroffenen Gelenken zeigt die Gelenksonographie bereits früh den Gelenkerguss bzw. die synoviale Hyperproliferation (47,48) und ist in diesen Punkten der klinischen Untersuchung überlegen (Abb. 2).

Magnetresonanztomographie:

Zur Diagnosestellung ist sie nicht erforderlich. Zur Diagnostik myokardialer Schäden und Darstellung einer Gelenkentzündung ist die MR-Tomographie - eventuell mit Kontrastmittelverstärkung - gut geeignet und kann in Erwägung gezogen werden.

Herzkatheteruntersuchung:

Die Herzkatheteruntersuchung ist zur Diagnosestellung nicht indiziert. Indikationen können sich im Zweifel bei der Frage nach einer Myokarditis (Herzmuskelbiopsie) ergeben, oder im Langzeitverlauf der RHD zur Beurteilung der hämodynamischen Folgen einer chronischen Herzklappenbeteiligung.

Röntgen:

Zur Diagnosestellung nicht notwendig!

7.3. Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose umfasst für das ARF und die PSrA die Arthritis anderer Ursache (Tab. 6). Für das ARF sind vor allem Herz- und ZNS-Erkrankungen anderer Genese abzugrenzen.

Tab. 6: Differentialdiagnosen

Differentialdiagnose der Arthritis bei ARF und PSrA (4,23)
Juvenile idiopathische Arthritis (alle Formen einschließlich „M. Still“) (49)
andere reaktive Arthritiden; postinfektiös, bakteriell oder viral
- Lyme-Arthritis
- Septische Arthritis
- Leukämie
- IgA Vaskulitis (Schönlein-Henoch-Purpura)

Differentialdiagnose der Herzbeteiligung beim ARF (modifiziert nach 4)	Differentialdiagnose der Chorea beim ARF (modifiziert nach 4)
Myokarditis	Morbus Wilson
Dilatative Kardiomyopathie	Systemischer Lupus erythematodes
Bakterielle Endokarditis	ZNS – Vaskulitis

Herzklappenfehler (angeboren)	Antiphospholipid-Antikörpersyndrom
Akzidentelles Geräusch	Post-pump Chorea
Physiologische, triviale Mitralklappeninsuffizienz	Hereditäre neurologische Erkrankungen z.B. Morbus Huntington
	Intoxikationen
	Enzephalitis
	Intrakranieller Tumor
	TIC-Störungen
	Andere wie: Lesch-Nyhan-, Ataxia teleangiectasia

Empfehlung 1:

Leitlinie Akutes rheumatisches Fieber und Poststreptokokken reaktive Arthritis

Diagnostik

Für die Diagnosestellung soll für beide Erkrankungen eine detaillierte Anamnese und klinische Untersuchung, vor allem in Hinblick auf die Gelenke, erfolgen.

Die Evidenz der Gruppe A-Streptokokkeninfektion soll mit allen Möglichkeiten belegt werden.

Zur Diagnostik myokardialer Schäden und Darstellung einer Gelenkentzündung kann die MR-Tomographie mit Kontrastmittelverstärkung in Erwägung gezogen werden.

Eine echokardiographische Untersuchung ist obligat.

Akutes rheumatisches Fieber

Die modifizierten Jones-Kriterien sollen zur Diagnosestellung beim akutem rheumatischem Fieber konsequent zur Anwendung kommen.

Sind initial 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien vorhanden, muss die Diagnose ARF gestellt werden.

Für die Diagnosestellung eines Rezidivs reichen über die initialen Kriterien hinaus auch 3 Nebenkriterien.

Jeweils singuläre Kriterien reichen diagnostisch aus bei: <ul style="list-style-type: none"> • Chorea minor ohne andere Ursache • Karditis im Kontext zu einer Streptokokkeninfektion 	
Die echokardiographische Untersuchung soll alle Herzstrukturen umfassen; die Kriterien zur Erfassung der pathologischen Klappenbeteiligung sollen zur Anwendung kommen.	
Eine EKG-Ableitung soll erfolgen.	
Eine Herzkatheteruntersuchung wird zur Diagnosestellung nicht empfohlen.	
Poststreptokokken reaktive Arthritis	
Ein vollständiger Gelenkstatus mit Differenzierung zwischen Arthritis und Arthralgie soll erhoben und dokumentiert werden.	
Die Arthrosonographie sollte erwogen werden.	
Nach Diagnose einer Poststreptokokken reaktiven Arthritis sollte eine echokardiographische Verlaufskontrolle nach einem Jahr erfolgen.	

8. Therapie

Therapieziele sind die Beseitigung des Erregers, die Behandlung der systemischen Inflammation und der Folgeerkrankungen sowie die Rezidivprophylaxe.

Die aktuelle Bewertung sieht die Rolle der antibiotischen Therapie bei einer Tonsillo-Pharyngitis kritischer als früher (35,36,42).

8.1. Akuttherapie

8.1.1. Therapie der Streptokokken beim ARF

Nach erfolgtem Rachenabstrich und Streptokokken Schnelltest soll bei Verdacht auf ein ARF sofort mit der antibiotischen Therapie begonnen werden. Die Ergebnisse müssen nicht abgewartet werden. Ziel ist die Beseitigung eventuell noch vorhandener Streptokokken.

Mittel der Wahl ist Penicillin V, bei Penicillin-Allergie kommen Makrolide oder Cephalosporine zum Einsatz (Tab. 7).

Tab. 7: Therapie der Streptokokken (40,42,43,50)

Medikament	Dosierung	Dosisintervall	Dauer
Penicillin V	50 000 - 100 000 IE/kg/ KG/Tag oral	in 3 ED, max. 3 x 1,2 Millionen Einheiten	10 Tage *7 Tage
*Amoxicillin	*50mg/kg/KG/Tag oral	*in 2-3 ED	*5 Tage
*Erythromycin- Estolat	*40mg/kg/KG/Tag oral	*in 3 ED	*5 Tage
Clarithromycin	15mg/kg/KG/Tag oral	in 2 ED, max 2 x 250 mg	10 Tage
Cephalosporine	oral *z.B. Cephadroxil 50mg/kg/KG/Tag	*in 2 ED	10 Tage *5 Tage
*Clindamycin	*20mg/kg/KG/Tag oral	*in 3 ED	*7 Tage

*nach DGPI Handbuch (42) zur Therapie der Tonsillo-Pharyngitis

8.1.2 Therapie der Karditis, Arthritis und Chorea beim ARF

Zur allgemeinen symptomatischen Therapie der Entzündungsreaktion werden die im Kindesalter üblichen nichtsteroidalen Antiphlogistika eingesetzt.

Die historische Empfehlung zur hochdosierten Acetylsalicylsäure-Therapie bei Karditis ist in ihrer Wirkung nicht belegt (51) und kann auf Grund ihres Nebenwirkungsspektrums nicht aufrechterhalten werden. 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.

Die Prognose einer Herzklappenbeteiligung wird durch NSAR und Steroide nicht beeinflusst (52).

Die Therapie der Arthritis erfolgte historisch, durch damalige Verfügbarkeit bedingt, mit Acetylsalicylsäure. Heutzutage stehen andere NSAR zur Verfügung. Der Einsatz von Naproxen (10 – 15 mg/kg KG/Tag in 2 ED) sollte bis zur Remission der Arthritis erfolgen. Dessen Wirksamkeit bei ARF-Arthritis ist belegt (53). In Analogie zum kindlichen Rheuma werden auch Ibuprofen z.B. mit 20 - 40 mg/kg KG/Tag in 3 - 4 ED, Indometacin 1 - 3 mg/kg KG in 2 - 3 ED (42) wirksam sein.

Chorea minor

Die Behandlung dieser Krankheitsmanifestation sollte mit und/oder durch Neuropädiater erfolgen. Die eingesetzten Medikamente sind Glukokortikoide (immunmodulierend und antiinflammatorisch) und symptomorientierte Therapeutika wie Haloperidol, Risperidon, Valproat oder Carbamazepin/Oxcarbazepin. Evidenzbasierte Studien und Leitlinien dazu fehlen (54).

Behandlung der Herzinsuffizienz:

Eine klinisch manifeste Herzinsuffizienz wird in üblicher Weise medikamentös behandelt (55).

Symptomatische Therapiemaßnahmen:

Arthritis: Physiotherapie, lokale Kryo- oder Wärmetherapie

Chirurgische oder interventionelle Therapiemaßnahmen

Grundsätzlich kann eine Perikarddrainage oder Klappenintervention/-chirurgie notwendig werden. Letztere soll möglichst erst nach Abklingen der Entzündungszeichen durchgeführt werden. Bei elektiver Indikation zur Operation sollte mindestens ein Jahr nach der akuten Entzündungsphase abgewartet werden.

Die Indikationen für eine chirurgische Intervention sind die schwere und symptomatische Insuffizienz der Mitralklappe und/oder der Aortenklappe bzw. eine Stenose der Mitralklappe (56). Die Kombination eine Mitralklappeninsuffizienz und einer Aortenklappeninsuffizienz ist mit dem höchsten Risiko für eine Verschlechterung der ventrikulären Funktion verbunden (57). In einzelnen Fällen kann eine Belastungsuntersuchung helfen, Patienten mit einer schweren aber klinisch asymptomatischen Klappeninsuffizienz oder Stenose zu erkennen und ggf. chirurgisch zu behandeln.

Eine Operation mit Rekonstruktion und Erhalt der eigenen Klappe ist das bevorzugte Vorgehen (58). Ein Klappenersatz kann mit einer mechanischen Kunstklappe oder einer Bioprothese erfolgen. Bei Frauen im geburtsfähigen Alter wird die Implantation einer Bioprothese bevorzugt, um mögliche embryotoxische Komplikationen durch die sonst erforderliche Antikoagulation zu vermeiden (59). Allerdings ist das Risiko einer Re-Operation bei den Bioprothesen höher als bei den mechanischen Kunstklappen. Die Datenlage dafür stammt im Wesentlichen aus Studien mit erwachsenen Patienten.

Für Kinder ist die Grundlage an wissenschaftlichen Daten hierfür dagegen sehr schwach (57,60,61,62,63).

8.1.3. Akute Therapie der PSrA

Die akute Therapie ist die Behandlung der Arthritis und umfasst die Gabe von NSAR. Die Auswahl der Medikamente kann entsprechend der Leitlinie für die juvenile idiopathische Arthritis erfolgen (49). Dies wird ausreichend sein, da die Prognose der Erkrankung als gut anzusehen ist. Im Fall eines Rezidivs nach Absetzen oder Dosisreduktion kann die Behandlung erneut begonnen oder die Dosis wieder erhöht werden.

8.2. Dauertherapie - Prävention

Reinfektions-(Rezidiv)-Prophylaxe des ARF:

Patienten mit durchgemachtem ARF haben, bei sich wiederholender Streptokokken-A-Infektion, ein erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten eines ARF. Rezidive können deutlich schwerer verlaufen, eine bestehende Herzschiidung kann sich verschlimmern oder kann, in seltenen Fällén, erstmals auftreten. Eine antibiotische Reinfektionsprophylaxe wird bei allen Patienten empfohlen, auch bei monosymptomatischem Verlauf bei Chorea minor. Die ursprünglichen Empfehlungen stammen aus den 1950iger Jahren und waren nicht studienbasiert (64,65), jedoch beschreiben neuere Arbeiten aus Australien ebenfalls einen deutlichen Rückgang der Rezidivhäufigkeit und gehen von einer Reduktion der Mortalität aus (66).

Die Prophylaxe besteht in der konsequenten Penicillin-Gabe (oral täglich oder als intramuskuläre Gabe in 3- bzw. 4- wöchigen Abständen) (Tab. 8). Die effektivste Reinfektionsprophylaxe ist Benzathin-Penicillin G i.m., insbesondere in Gebieten mit hoher Prävalenz und/oder bei schlechter Compliance. In Deutschland kann bei niedriger Prävalenz und/oder Ablehnung dieser intramuskulären Therapie durch den Patienten (schmerzhafté Injektion) eine orale Verabreichung durchgeführt werden. Bei Rezidiv ist eine parenterale Therapie notwendig. Bei Penicillinallergie oder -unverträglichkeit kann alternativ Erythromycin eingesetzt werden.

Tab. 8: Reinfektionsprophylaxe des Rheumatischen Fiebers (4,40,42,43,67)

Medikament	Dosis	Applikation/Intervall
Benzathin-Penicillin	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

Die Dauer der Antibiotikaprophylaxe hängt von der Herzbeteiligung ab und wird zum Teil über Jahre empfohlen (Tab. 9) (40).

Tab. 9: Dauer der Antibiotikaprophylaxe des Rheumatischen Fiebers (40)

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 Herzklappenerkrankung	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)

Poststreptokokken reaktive Arthritis

Unklar ist die Antibiotika-Prophylaxe bei vermuteter isolierter PSrA. In Hinsicht auf ein Rezidiv der Arthritis selbst scheint diese nicht erforderlich. Es gibt jedoch Probleme in der Einschätzung in Hinblick auf eine mögliche Herzbeteiligung. Die verfügbare Literatur ist uneinheitlich, einerseits wird davon ausgegangen, dass das Herz nicht betroffen wird (31,68), andererseits gibt es Berichte, dass in 5,8 % der Kinder eine Karditis ohne Geräusch besteht (8) bzw. dass im Follow-up von 1 bis 18 Monaten Klappenauffälligkeiten entdeckt werden (69). Diesen Umständen Rechnung tragend gibt es den Vorschlag für 12 Monate eine Antibiotikaprophylaxe durchzuführen und dann, nach Durchführung einer echokardiographischen Kontrolle (4,20), bei fehlenden Klappenauffälligkeiten die Gabe von Antibiotika zu beenden (4).

Prävention

Eine antibiotische Therapie von allen Racheninfektionen mit Streptokokkennachweis wird aktuell nicht generell empfohlen. Ausnahmen in Hinsicht auf eine vorbeugende Therapie bleiben Familien oder Gruppen in denen Personen nach ARF oder anderen Streptokokken-Folgeerkrankungen leben (40).

Umgebungsprophylaxe

Bei ARF sollte eine Umgebungsuntersuchung (Familien oder Gruppen, in denen eine Person mit ARF lebt) in Form einer mikrobiologischen Untersuchung (Rachenabstrich) erfolgen. Bei positivem Nachweis von Streptokokken der Gruppe A ist eine antibiotische Therapie indiziert. Die Eradikation sollte mit Clindamycin 20mg/kgKG/Tag in 3 ED über 7 Tage oral oder alternativ mit Penicillin V plus Rifampicin (20mg/kgKG/Tag in 2 ED) für 7 Tage erfolgen (40, 42).

Empfehlung 2:	
Leitlinie Akutes rheumatisches Fieber und Poststreptokokken reaktive Arthritis	
Therapie	
Akutes rheumatisches Fieber, <i>akut</i>	
Eine antibiotische Therapie des Erregers soll erfolgen.	
Glukokortikoide sollen bei schwerer Karditis verabreicht werden.	
Nicht-steroidale Antirheumatika sollen bei Arthritis eingesetzt werden.	
Akutes rheumatisches Fieber, <i>chronisch</i>	
Nach Klärung der Art der Herzbeteiligung soll eine entsprechende antibiotische Dauerprophylaxe erfolgen.	
Poststreptokokken reaktive Arthritis	
Die Therapie der Arthritis soll primär mit nicht-steroidalen Antirheumatika erfolgen.	
Bei allen Patienten sollte eine befristete Antibiotikaprophylaxe (1 Jahr) mit anschließender erneuter kardialer Untersuchung erfolgen.	

8. Verlauf, Nachsorge

Verlauf

Die Prognose der Gelenkbeteiligung sowohl beim ARF als auch bei der PSrA ist sehr gut. Im Verlauf von wenigen Monaten wird die Arthritis erwartungsgemäß ohne bleibende Residuen vollständig regredient sein.

Die Herzbeteiligung beim ARF kann zu einer bleibenden Klappenerkrankung führen die invasive Eingriffe nötig machen kann.

Nachsorge

Beim ARF, je nach eingetretenem kardialen Schaden, sind rehabilitative physiotherapeutische Maßnahmen indiziert. Abhängig von der Klappenbeteiligung sind eine Endokarditisprophylaxe (70) und regelmäßige kardiologische Kontrollen erforderlich. Die Indikationsstellung zur Endokarditisprophylaxe ändert sich grundsätzlich auch unter antibiotischer Dauerprophylaxe nicht. Es wird aber empfohlen nicht einfach die Dosis der Dauerprophylaxe zu erhöhen, sondern auf eine andere Antibiotikagruppe zu wechseln (71).

Schwangerschaft

Schwangere mit einer moderaten oder schweren RHD haben ein erhöhtes Risiko für Probleme in der Schwangerschaft und/oder Komplikationen bei der Geburt. Insbesondere die Mitralstenose ist eine Herausforderung. Besteht bereits eine kardiale Symptomatik, sollte vor einer Schwangerschaft das Problem besprochen und wenn möglich auch behoben werden. Das Management sollte interdisziplinär (Geburtshilfe, Kardiologie, Herzchirurgie, Intensivmedizin) in einem entsprechenden Zentrum erfolgen (72).

9. Durchführung der Diagnostik

Die Durchführung und Koordinierung der Diagnostik und der therapeutischen Maßnahmen bei Patienten bis zum 18. Lebensjahr (incl. Transition) erfolgen in enger Zusammenarbeit von Ärzten für Kinder- und Jugendmedizin zusammen mit Ärzten für Kinder- und Jugendmedizin die zusätzlich über die Schwerpunktbezeichnung „Kinder- und Jugend-Kardiologie“ bzw. über die Zusatzbezeichnung „Kinder- und Jugend-Rheumatologie“ verfügen.

Operative Eingriffe sollen bei Patienten bis zum 18. Lebensjahr von einem Herzchirurgen mit Zertifikat „Chirurgie angeborener Herzfehler“ in einem kinderherzchirurgischen Zentrum durchgeführt werden.

10. Literatur

1. Bennett J, Moreland NJ, Oliver J. Understanding group A streptococcal pharyngitis and skin infections as causes of rheumatic fever: protocol for a prospective disease incidence study. *BMC Infect Dis.* 2019; 19: 633.
2. Jones TD. Diagnosis of rheumatic fever. *JAMA.* 1944; 126: 481–484
3. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA.* 1992; 268: 2069-2073.
4. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography. *Circulation* 2015; 131: 1806-1818.
5. Crea MA, Mortimer jr EA. The nature of scarlatinal arthritis. *Pediatrics* 1959; 23: 879-884.
6. Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14: 562-565.
7. Barash J, Mashiach E, Navon-Elkan P. Differentiation of poststreptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2008; 153: 696-696.
8. Ayoub EM, Ahmed S. Update on complications of group A streptococcal infections. *Curr Probl Pediatr.* 1997; 27: 90-101.
9. Tutar E, Atalay S, Yilmaz E, et al. Poststreptococcal reactive arthritis in children: is it really a different entity from rheumatic fever? *Rheumatol Int.* 2002; 22: 80-83.
10. van der Helm-van Mil AH. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22: 437-442.
11. ESPED – Umfrage: Akutes rheumatisches Fieber
<https://www.unimedizin-mainz.de/esped/veroeffentlichungen/jahresberichte.html>
12. Siegel AC, Prevention of rheumatic fever. *JAMA.* 1963; 183: 1034.

13. Parks, T., Mirabel, M., Kado, J. et al. Association between a common immunoglobulin heavy chain allele and rheumatic heart disease risk in Oceania. *Nat Commun.* 2017 ; 8, 14946. <https://doi.org/10.1038/ncomms14946>
14. Poomarimuthu M, et al. Association of HLA-DRB1 Alleles with Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: A Meta-analysis. *Immunol Invest.* 2022; 51: 221-232.
15. Tal R, Saied MH, Zidani R, et al. Rheumatic fever in a developed country – is it still relevant? A retrospective, 25 years follow up. *Pediatric Rheumatology* 2022; 20:20
16. de Loizaga SR, Arthur L, Arya B, et al. Rheumatic Heart Disease in the United States: Forgotten but not gone: Results of a 10 Year Multicenter Review. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10: e020992.
17. Baker MG, Gurney J, Oliver J. Risk Factors for Acute Rheumatic Fever: Literature Review and Protocol for a Case-Control Study in New Zealand. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16: 4515. doi: 10.3390/ijerph16224515
18. Baker MG, Gurney J, Moreland NJ. Risk factors for acute rheumatic fever: A case-control study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022; 26: 100508.
19. Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in indigenous Australian children. *J Paediatr Child Health* 2010; 46: 527-533.
20. Marino A, Cimaz R, Pelagatti MA, et al. Acute rheumatic fever: Where do we stand? An epidemiological study in northern Italy. *Front Med* 2021; 8: 621668.
21. Chun C, Kingsbury JD. Poststreptococcal Reactive Arthritis: Diagnostic Challenges. *Perm J.* 2019; 23:18.304.
22. Townes JM, Deodhar AA, E S Laine ES et al. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1689-1696.
23. Riise ØR, Lee A, Cvancarova M, Handeland KS et al. Recent-onset childhood arthritis - association with *Streptococcus pyogenes* in a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47: 1006-1011.
24. Riise ØR, Handeland KS, Cvancarova M, et al. Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based study. *Pediatrics.* 2008; 121: e299-306.
25. Pathak H, Marshall T. Post-streptococcal reactive arthritis: where are we now? *BMJ Case Rep.* 2016; 2016: bcr2016215552.
26. Williamson D, Smeesters P, Steer A, et al. M-Protein analysis of streptococcus pyogenes isolates associated with acute rheumatic fever in New Zealand. *J Clin Microbiol.* 2015; 53: 3618-3620

27. Sandson J, Hamerman D, Janis R, Rojkind M. Immunologic and chemical similarities between the streptococcus and human connective tissue. *Trans Assoc Am Physicians*. 1968; 81: 249-257.
28. Tomai M, Kotb M, Majumdar G, Beachey EH. Superantigenicity of streptococcal M protein. *J Exp Med*. 1990; 172: 359-362.
29. Keitzer R. Akutes rheumatisches Fieber (ARF) und Poststreptokokken reaktive Arthritis (PSRA) – Ein Update. *Z Rheumatol*. 2005; 64: 295-307.
30. Sarakbi HA, Hammoudeh M, Kanjar I, et al. Poststreptococcal reactive arthritis and the association with tendonitis, tenosynovitis, and enthesitis. *J Clin Rheumatol*. 2010; 16: 3-6.
31. Merino Muñoz R, Viota Losada F, Sancho Madrid B, et al. Rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. Clinical review. *An Esp Pediatr*. 1991; 35: 239-242.
32. Koçak G, Imamoğlu A, Tutar HE, Poststreptococcal reactive arthritis: clinical course and outcome in 15 patients. *Turk J Pediatr*. 2000; 42: 101-104.
33. van Bommel JM, Delgado V, Holman ER, et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 987-993.
34. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat *CMAJ*. 1998; 158: 75-83.
35. Berner R, Steffen G, Toepfner N, Waldfahrer F, Windfuhr JP. Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln - Tonsillitis. S2K-Leitlinie, AWMF-Register-NR. 017 – 024.
36. Oltrogge JH, Chenot JF, Schmiemann G, et al. Halsschmerzen S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-010, DEGAM-Leitlinie Nr. 14
37. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F. Antibiotics for sore throat. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*. 2011; 33: 48-58.
38. Deighton C. Beta haemolytic streptococci and reactive arthritis in adults. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52: 475-482.
39. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio J, Ortego-Centeno N. Use of adalimumab in poststreptococcal reactive . *J Clin Rheumatol*. 2007; 13: 176.
40. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *Circulation* 2009; 119: 1541-1551.
41. Arnold MH, Tyndall A. Poststreptococcal reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1989; 48: 686-688.

42. Berner R, Duppenenthaler A, Forster J, Scholz H. Infektionen durch Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (GAS).
In: Berner R, Bialek R, Forster J, et al. DGPI Handbuch; Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 7. Auflage 2018, S. 751-757.37.
43. Halfon ST, Davies AM. Epidemiology and prevention of Rheumatic Heart Disease
In: Borman JB, Gotsman MS (eds) Rheumatic valvular disease in children. Springer-Verlag, pp.1-14, 1980.
44. Brand A, Dollberg S, Keren A. The prevalence of valvular regurgitation in children with structurally normal hearts: a color Doppler echocardiographic study.
Am Heart J. 1992; 123: 177-180.
45. Reményi B, Wilson N, Steer et al. A World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline.
Nat Rev Cardiol. 2012; 9: 297-309.
46. Marijon E, Celermajer DS, Tafflet M, et al. Rheumatic heart disease screening by echocardiography: the inadequacy of World Health Organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease. Circulation. 2009; 120: 663-668.
47. Filippou G., Cantarini L., Bertoldi I. et al. Ultrasonography vs. Clinical examination in children with suspected arthritis. Does it make sense to use poliarticular ultrasonographic screening? Clinical and experimental Rheumatology 2011;29: 345-350.
48. Ginger L, Janow, V. et al. Detection of active disease in juvenile idiopathic arthritis: sensitivity and specificity of the physical examination vs ultrasound. J. Rheumatol 2011; 38; 2671-2674
49. Oommen PT, Strauss T, Baltruschat K et al. Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. Clin Immunol. 2022; 245: 109143.
50. Robertson KA, Volmink JA, and Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. 2005; BMC Cardiovascular Disorders 5: 11.
51. Ciliers A, Manyemba J, Saloojee H. Antiinflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever (Review), The Cochrane library, Issue 4, 2009
52. Albert DA, Harel L, Karrison T. The treatment of rheumatic carditis: A review and meta-analysis. 1995; Medicine 74: 1-12.
53. Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. 2003; J Pediatr 143: 399-401.

54. Depietri G, Carli N, Sica A, et al. Therapeutic aspects of Sydenham's Chorea: an update. *Acta Biomed.* 2022; 92: e2021414.
55. Rickers C, et al. Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter, S2K-Leitlinie, AWMF-Register Nr.: 023 - 006
56. Anderson Y, Wilson N, Nicholson R, Finucane K. Fulminant mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae in acute rheumatic fever. *J Paediatr Child Health.* 2008; 44: 134-137.
57. Gentles TL, French JK, Zeng I, Milsom PF, Finucane AK, Wilson NJ. Normalized end-systolic volume and pre-load reserve predict ventricular dysfunction following surgery for aortic regurgitation independent of body size. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5: 626-633.
58. Enriquez-Sarano M, Cary W, Akins CW, Alec Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet.* 2009; 373: 1382-1394.
59. Sadler L, McCowan L, White H, et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *BJOG.* 2000; 107: 245-253.
60. Finucane K, Wilson N. Priorities in cardiac surgery for rheumatic heart disease. *Glob Heart.* 2013; 8: 213-220.
61. Remenyi B, Webb R, Gentles T, Russell P, Finucane K, Lee M, Wilson N. Improved long-term survival for rheumatic mitral valve repair compared to replacement in the young. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2013; 4: 155-164.
62. Cheung MM, Sullivan ID, de Leval MR, et al. Optimal timing of the Ross procedure in the management of chronic aortic incompetence in the young. *Cardiol Young.* 2003; 13: 253-257.
63. Gentles TL, Finucane AK, Remenyi B, Kerr AR, Wilson NJ. Ventricular Function Before and After Surgery for Isolated and Combined Regurgitation in the Young. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:1383-1389.
64. Denny F, Wannamakwe LW et al. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc.* 1950; 143: 151-153.
65. Houser HB, Wannamaker LW et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of penicillin. *J Lab Clin Med.* 1950; 36: 839.
66. de Dassel JL, de Klerk N, Carapetis JR, Ralph AP. How Many Doses Make a Difference? An Analysis of Secondary Prevention of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e010223.

67. 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.
68. Sato S, Uejima Y, Suganuma E, et al. A retrospective study: Acute rheumatic fever and post-streptococcal reactive arthritis in Japan. *Allergol Int.* 2017; 66: 617-620.
69. Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 949-954
70. Knirsch W, et al. Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes-und Jugendalter, S2K – Leitlinie, AWMF - Register - Nr: 023-024
71. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007; 116: 1736-1754.
72. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham M, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 2: 15084.

Anhang:

Abb. 1: Echokardiographie

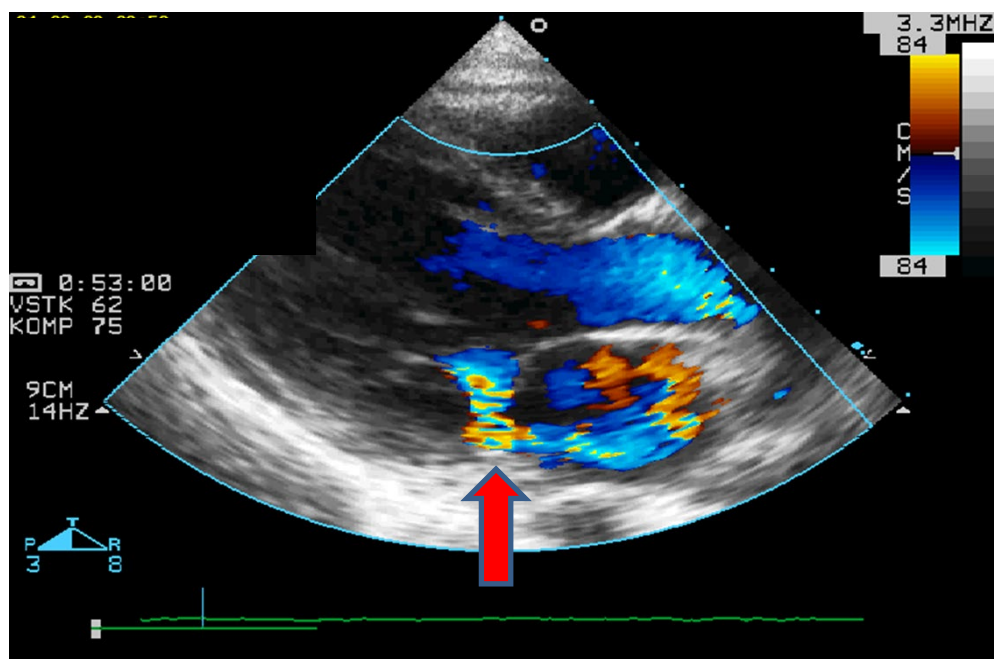


Abb. 1a: Mitralinsuffizienz (Pfeil) bei akutem rheumatischem Fieber

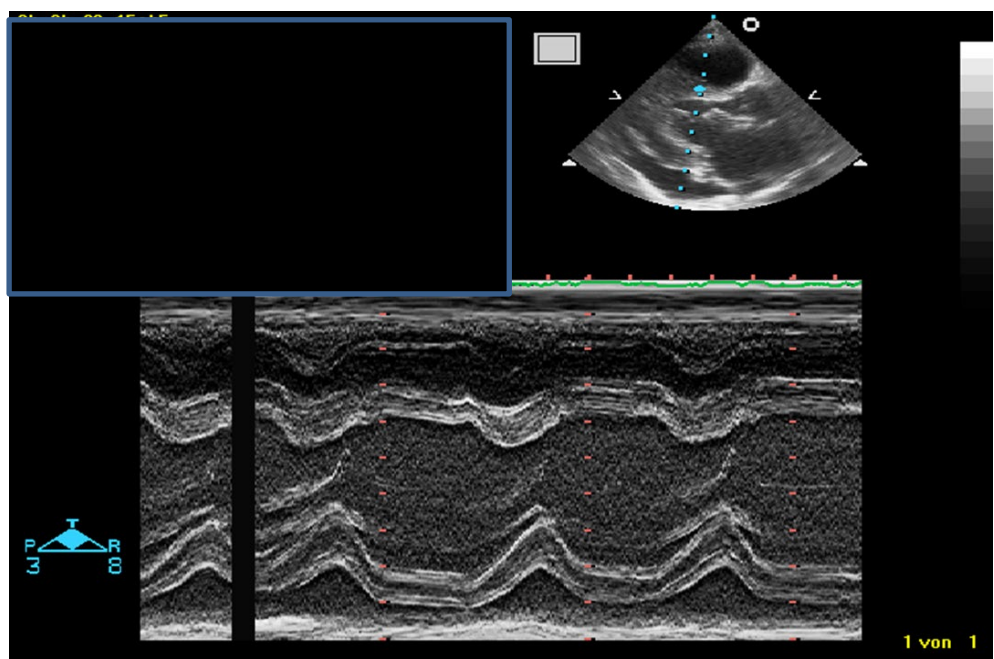
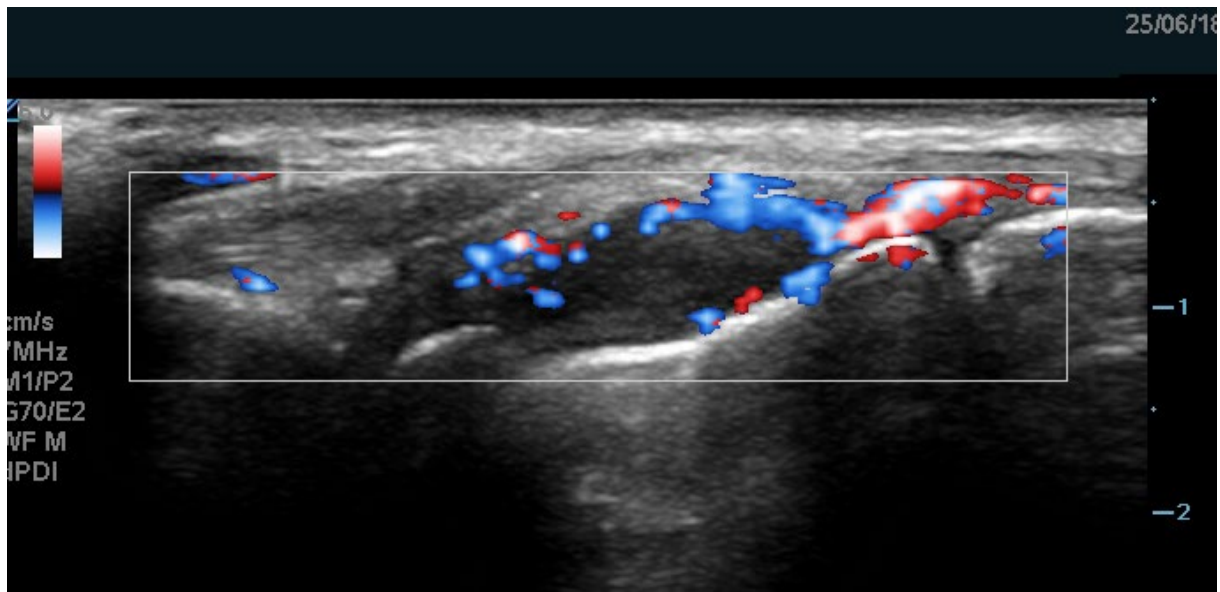
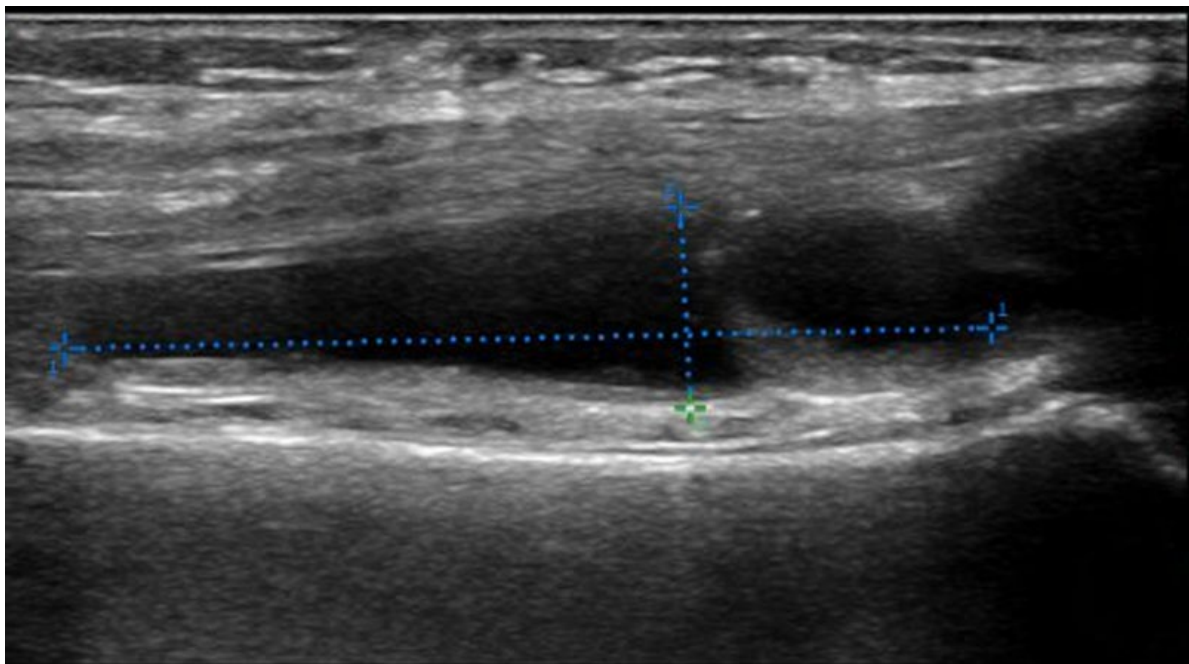


Abb. 1b: Perikarderguss bei ARF

Abb. 2: Arthrosonographie



2 a: Erguss Handgelenk mit ausgeprägter Hyperperfusion (dorsaler Longitudinalschnitt)



2 b: Erguss und synoviale Hyperproliferation des Kniegelenksrezessus (ventraler Longitudinalschnitt)