

Das akute rheumatische Fieber (ARF) ist eine Multisystemerkrankung, die durch eine Autoimmunreaktion auf eine Infektion mit Streptokokken der Gruppe A entsteht. Obwohl viele Bereiche des Körpers betroffen sein können, bilden sich fast alle Manifestationen komplett zurück. Die wichtigste Ausnahme ist der Befall der Herzklappen, die rheumatische Herzerkrankung, die persistieren kann, nachdem alle übrigen Krankheitszeichen verschwunden sind.

INTERNATIONALE ASPEKTE



Das akute rheumatische Fieber und die rheumatische Herzerkrankung sind Krankheiten der armen Bevölkerung. Sie traten bis ins frühe 20. Jahrhundert in allen Ländern auf, dann nahm die Inzidenz in den Industrienationen ab. Dieser Rückgang war größtenteils durch verbesserte Lebensumstände bedingt – insbesondere mehr Wohnraum für den Einzelnen und bessere hygienische Bedingungen –, wodurch die Übertragung von Gruppe-A-Streptokokken drastisch reduziert wurde. Dazu kamen die Einführung der Antibiotika und die verbesserte medizinische Versorgung. In Deutschland ist die Erkrankung sehr selten, es kommen jedoch immer wieder sporadische Fälle vor.

Das fast vollständige Verschwinden des akuten rheumatischen Fiebers und der Rückgang der Inzidenz der rheumatischen Herzerkrankung in den Industrieländern während des zwanzigsten Jahrhunderts war in den Entwicklungsländern in dieser Form leider nicht nachweisbar, dort bestehen diese Erkrankungen unvermindert fort. Die rheumatische Herzerkrankung ist bei Kindern in Entwicklungsländern die häufigste Herzerkrankung überhaupt und auch bei Erwachsenen eine häufige Ursache für Mortalität und Morbidität. Schätzungen gehen von weltweit 15–19 Mio. Menschen mit rheumatischer Herzerkrankung aus, von denen jährlich etwa 250.000 sterben. Ungefähr 95 % der Fälle von akutem rheumatischem Fieber und der Todesfälle aufgrund einer rheumatischer Herzerkrankung treten heutzutage in den Entwicklungsländern auf, besonders häufig in den subsaharischen Länder Afrikas, den Ländern des Pazifiks, in Australasien sowie in Süd- und Zentralasien. Die Pathogenese von der Exposition mit Gruppe-A-Streptokokken, gefolgt von einem pharyngealen Infekt, über die Entwicklung des akuten rheumatischen Fiebers und seiner Rezidive bis zum Auftreten einer rheumatischen Herzkrankheit und ihrer Komplikationen hängt mit zahlreichen Risikofaktoren zusammen, sodass an den verschiedensten Stellen Interventionen möglich sind (**Abb. 381-1**). In entwickelten Ländern sind viele dieser Risikofaktoren gut kontrolliert und bei Bedarf gibt es entsprechende Interventionen. Leider findet sich die höchste Krankheitslast aber in den Entwicklungsländern, die meistens weder die Ressourcen noch die Kapazitäten und/oder ein Interesse daran haben, diese multifaktorielle Krankheit zu bekämpfen. Vor allem haben die meisten Entwicklungsländer derzeit leider keine koordinierten, auf Registern basierenden Kontrollprogramme für die rheumatische Herzerkrankung, die sich als kosteneffektive Möglichkeit zur Reduktion der Krankheitslast erwiesen haben. Die Schaffung eines Bewusstseins für die rheumatische Herzerkrankung und die Mobilisierung von Ressourcen für ihre Kontrolle in den Entwicklungsländern verlangt internationale Aufmerksamkeit.

EPIDEMIOLOGIE

Das akute rheumatische Fieber ist eine typische Erkrankung von Kindern zwischen 5 und 14 Jahren. Erstmanifestationen sind bei älteren Jugendlichen und jungen Erwachsenen weniger häufig und sehr selten bei Erwachsenen, die älter als 30 Jahre alt sind. Wiederkehrende Episoden von akutem rheumatischem Fieber treten dagegen relativ häufig bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf. Die rheumatische Herzerkrankung tritt am häufigsten im Alter zwischen 25 und 40 Jahren auf. Es gibt kein klares geschlechtsspezifisches Verteilungsmuster für das akute rheumatische Fieber, die rheumatische Herzerkrankung jedoch betrifft bis zu zweimal häufiger Frauen als Männer.

PATHOGENESE

■ ERREGER

Basierend auf derzeit verfügbarer Evidenz wird das akute rheumatische Fieber ausschließlich durch Gruppe-A-Streptokokken nach einer Infektion des oberen Respirationstrakts verursacht (**Kap. 173**). Obgleich traditionell nur bestimmte M-Serotypen (vor allem die Typen 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 und 29) mit dem akuten rheumatischen Fieber assoziiert wurden, geht man derzeit davon aus, dass in Gebieten mit hoher Inzidenz jeder Erregerstamm der Gruppe-A-Streptokokken potenziell ein akutes rheumatisches Fieber auslösen kann. Der mögliche Einfluss von Hautinfektionen sowie von Gruppe-C- und -G-Streptokokken wird derzeit untersucht.

■ WIRTSFAKTOREN

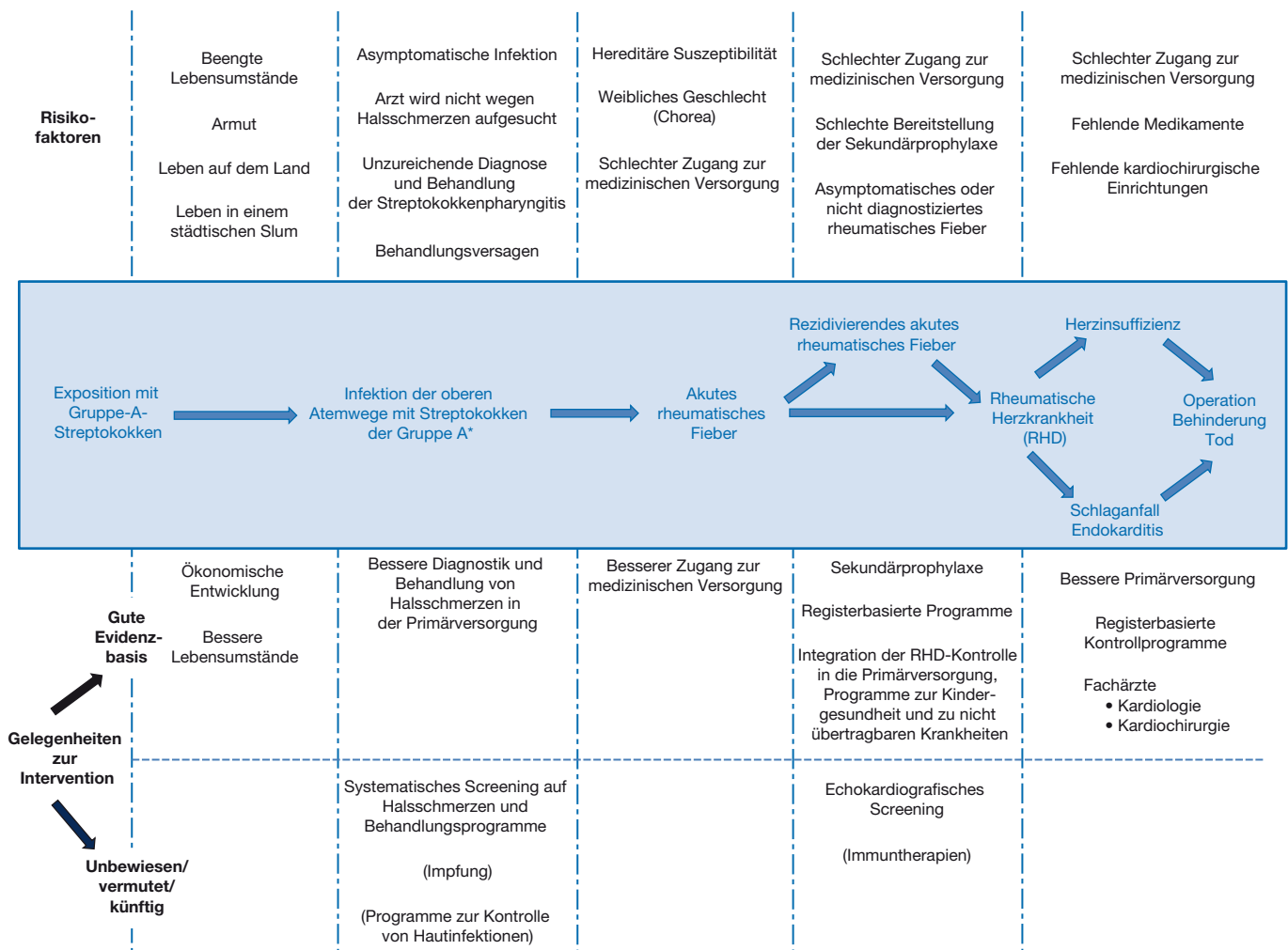
Etwa 3–6 % jeder Bevölkerung könnten empfänglich für akutes rheumatisches Fieber sein, dieser Anteil variiert innerhalb einzelner Bevölkerungsgruppen nicht gravierend. Die familiäre Häufung von Betroffenen und eine Konkordanz bei eineiigen Zwillingen – insbesondere bei der Chorea – erhärten den Verdacht, dass die Anfälligkeit für das akute rheumatische Fieber einen hereditären Charakter hat. Dafür spricht eine Konkordanzrate von 44 % bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu 12 % bei dizygoten Zwillingen. Die Heritabilität wurde vor kurzem auf 60 % geschätzt. Die meisten Belege für Wirtsfaktoren konzentrieren sich auf immunologische Parameter. Manche Klasse-II-Allele des humanen Leukozytenantigens (HLA), vor allem HLA-DR7 und HLA-DR4, scheinen mit einer vermehrten Suszeptibilität verbunden zu sein, während andere Klasse-II-Allele eine Schutzfunktion haben (HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DR51, HLA-DR52 und HLA-DQ). Des Weiteren wurden Assoziationen mit Polymorphismen des Gens für Transforming Growth Factor (TNF- α -308 und TNF- α -238), einem erhöhten Spiegel von zirkulierendem Mannose-bindendem Lektin sowie Toll-like-Rezeptoren beschrieben.

■ IMMUNANTWORT

Die am breitesten akzeptierte Theorie zur Pathogenese des rheumatischen Fiebers basiert auf dem Konzept der molekularen Mimikry, durch das eine gegen Streptokokkenantigene (vermutlich auf dem M-Protein und dem N-Acetylglukosamin des Gruppe-A-Streptokokkenkohlenhydrats) gerichtete Immunantwort auch menschliches Gewebe angreift. Bei diesem Modell aktivieren kreuzreaktive Antikörper durch die Bindung an die Endothelzellen der Herzklappe das Adhäsionsmolekül VCAM-1. Dadurch werden aktivierte Lymphozyten rekrutiert und, in Anwesenheit von Komplement, Endothelzellen lysiert. Letzteres führt zur Freisetzung von Peptiden wie Laminin, Keratin und Tropomyosin, die wiederum kreuzreagierende T-Zellen aktivieren, die in das Herz einwandern, den Schaden vergrößern und eine Ausbreitung des Epitops verursachen. Eine alternative Hypothese postuliert, dass der initiale Schaden durch die Invasion von Epithelflächen durch Streptokokken entsteht. Dabei bindet sich das M-Protein an Typ-IV-Kollagen, sodass es ohne molekulare Mimikry immunogen wird.

■ KLINISCHES BILD

Die Latenz zwischen der auslösenden Gruppe-A-Streptokokkeninfektion und dem Auftreten von klinischen Merkmalen eines akuten rheumatischen Fiebers beträgt etwa 3 Wochen (1–5 Wochen). Ausnahmen bilden die Chorea und eine indolente Karditis, die nach einer prolongierten Latenzperiode von bis zu 6 Monaten auftreten können. Obwohl viele Patienten über frühere Halsschmerzen berichten, verläuft die vorausgegangene Gruppe-A-Streptokokkeninfektion gewöhnlich subklinisch und kann nur mittels Streptokokkenantikörper-test nachgewiesen werden. Die häufigsten klinischen Manifestationen des akuten rheumatischen Fiebers sind die Polyarthrit (vorhanden in 60–75 % der Fälle) und die Karditis (vorhanden in 50–60 % der Fälle). Das Auftreten einer Chorea bei akutem rheumatischem Fieber variiert wesentlich zwischen verschiedenen Populationen (< 2 % bis



* Bedeutung von Hautinfektionen durch Streptokokken unbekannt

Abbildung 381-1 Pathogenese des akuten rheumatischen Fiebers und der rheumatischen Herzkrankheit sowie damit assoziierte Risikofaktoren und Interventionsmöglichkeiten. Interventionen in Klammern sind entweder nicht belegt oder derzeit nicht verfügbar.

zu 30 %). Ein Erythema marginatum und subkutane Knötchen sind heutzutage selten (< 5 % der Fälle).

Herzbeteiligung

Bis zu 60 % der Patienten mit akutem rheumatischem Fieber entwickeln eine rheumatische Herzerkrankung. Es können Endokard, Perikard oder Myokard betroffen sein. Typisches Kennzeichen der rheumatischen Karditis ist die Herzklappenschädigung. Die Mitralklappe ist fast immer betroffen, in einigen Fällen zusammen mit der Aortenklappe, eine isolierte Aortenklappenbeteiligung ist hingegen selten. Schäden an der Pulmonal- und Trikuspidalklappe entstehen in der Regel sekundär durch den aufgrund der Klappenerkrankung des linken Herzens erhöhten pulmonalen Druck. Zunächst führt die Klappenschädigung zu einer Regurgitation. In den darauf folgenden Jahren kann sich, meist als Folge rezidivierender Episoden, eine Verdickung der Segel, Vernarbung, Kalzifikation und schließlich eine Klappenstenose entwickeln (Abb. 381-2, siehe Videos 381-1 und 381-2). Die charakteristische Manifestation der Karditis bei zuvor unauffälligen Individuen ist eine Mitralklappenregurgitation, gelegentlich zusätzlich auch eine Aortenklappenregurgitation. Eine Entzündung des Myokards kann das Reizleitungssystem betreffen und zu einem verlängerten PR-Intervall führen (AV-Block ersten Grades oder seltener auch höhergradige AV-Blockierungen) und einen abgeschwächten ersten Herzton verursachen.

Patienten mit rheumatischer Herzkrankheit sind oft jahrelang asymptomatisch, bevor ihre Herzklappenkrankheit so weit fortgeschritten ist, dass sie zur Herzinsuffizienz führt. Außerdem wird das akute rheumatische Fieber, insbesondere in Settings mit unzureichenden medizinischen Ressourcen, nicht diagnostiziert, sodass Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, ohne es zu wissen, an einer rheumatischen Herzkrankheit leiden können. In diesen Fällen kann die Diagnose echokardiografisch gestellt werden. Die Auskultation hat bei

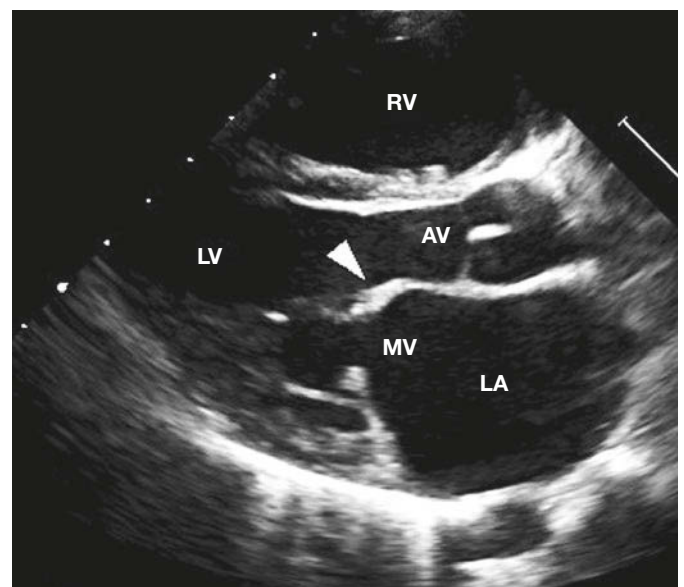


Abbildung 381-2 Transthorakale Echokardiografie eines 5-jährigen Jungen mit chronischer rheumatischer Herzkrankheit. Das diastolische Bild zeigt die verdickten Segel, die Restriktion der anterioren Mitralsegelspitze und das Vorwölben des Segelkörpers in Richtung auf das Ventrikelseptum. Diese Ausprägung (Pfeilspitze) wird oft als „Hockeyschläger“- oder „Ellenbogen“-Deformität bezeichnet. AV = Aortenklappe; LA = linker Vorhof; LV = linker Ventrikel; MV = Mitralklappe; RV = rechter Ventrikel. (Mit frdl. Genehmigung von Dr. Bo Remenyi, Department of Paediatric and Congenital Cardiac Services, Starship Children's Hospital, Auckland, Neuseeland.)

TABELLE 381-1 Kriterien der World Heart Federation zur echokardiografischen Diagnose der rheumatischen Herzkrankheit bei Patienten < 20 Jahren^a

Definitive rheumatische Herzkrankheit (A, B, C oder D)
A) Pathologische Mitralklappeninsuffizienz und mindestens zwei morphologische Merkmale einer rheumatischen Herzkrankheit der Mitralklappe
B) Mitralklappenstenose, mittlerer Gradient ≥ 4 mmHg (Merke: kongenitale Mitralklappenfehler müssen ausgeschlossen sein)
C) Pathologische Aortenklappeninsuffizienz und mindestens zwei morphologische Merkmale einer rheumatischen Herzkrankheit der Aortenklappe (Merke: Bikuspidale Aortenklappe und dilatierte Aortenwurzel müssen ausgeschlossen sein)
D) Grenzwertige Erkrankung von Mitralklappen- und Aortenklappen
Grenzwertige rheumatische Herzkrankheit (A, B oder C):
A) Mindestens zwei morphologische Merkmale einer rheumatischen Herzkrankheit der Mitralklappe ohne pathologische Mitralklappeninsuffizienz oder Mitralklappenstenose
B) Pathologische Mitralklappeninsuffizienz
C) Pathologische Aortenklappeninsuffizienz
Normale Echokardiografiebefunde (alle, von A–D):
A) Mitralklappeninsuffizienz, die nicht alle vier Doppler-Kriterien erfüllt (physiologische Mitralklappeninsuffizienz)
B) Aortenklappeninsuffizienz, die nicht alle vier Doppler-Kriterien erfüllt (physiologische Aortenklappeninsuffizienz)
C) Ein isoliertes morphologisches Merkmal einer rheumatischen Herzkrankheit der Mitralklappe (z. B. Klappenverdickung), ohne pathologische Stenose oder Insuffizienz
D) Morphologisches Merkmal einer rheumatischen Herzkrankheit der Aortenklappe (z. B. Klappenverdickung), ohne pathologische Stenose oder Insuffizienz
Definition der pathologischen Klappeninsuffizienz und morphologische Merkmale der rheumatischen Herzkrankheit:
Pathologische Mitralklappeninsuffizienz: alle der folgenden: Darstellung in zwei Ebenen und mindestens einer Einstellung, Jetlänge ≥ 2 cm, Spitzengeschwindigkeit ≥ 3 m/s, pansystolischer Jet in mindestens einer Hüllkurve
Pathologische Aortenklappeninsuffizienz: alle der folgenden: Darstellung in zwei Ebenen und mindestens einer Einstellung, Jetlänge ≥ 1 cm, Spitzengeschwindigkeit ≥ 3 m/s, pansystolischer Jet in mindestens einer Hüllkurve
Morphologische Merkmale einer rheumatischen Herzkrankheit der Mitralklappe: verdicktes anteriores Mitralsegel auf ≥ 3 mm (altersabhängig), Chordaverdickung, eingeschränkte Segelbeweglichkeit, zu starke Bewegung der Segelspitze in der Systole
Morphologische Merkmale einer rheumatischen Herzkrankheit der Aortenklappe: ungleichmäßig oder fokal verdickt, Koaptationsdefekt, reduzierte Segelbeweglichkeit, Prolaps

^a Für Kriterien bei Patienten > 20 Jahre siehe Quelldokument.

Quelle: Nach Remenyi B et al: World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol* 9:297–309, 2012.

asymptomatischen Patienten eine geringe Sensitivität und Spezifität für die rheumatische Herzkrankheit. In Populationen mit hohen Erkrankungsraten an rheumatischer Herzkrankheit ist das echokardiografische Screening von Kindern im Schulalter inzwischen weiter verbreitet und wurde durch Fortschritte in der Technik der tragbaren Echokardiografiegeräte und die Verfügbarkeit von Konsensusleitlinien zur echokardiografischen Diagnose der rheumatischen Herzkrankheit vereinfacht (**Tab. 381-1**). Nach der Diagnose einer rheumatischen Herzkrankheit bei der Screening-Echokardiografie sollte eine Sekundärprophylaxe eingeleitet werden. Die klinische Relevanz einer grenzwertigen rheumatischen Herzkrankheit muss noch bestimmt werden.

Gelenkbeteiligung

Die häufigste Form der Gelenkbeteiligung bei akutem rheumatischem Fieber ist eine Arthritis im Sinne des objektiven Nachweises einer Entzündung mit überwärmten, geschwollenen, geröteten und/oder empfindlichen Gelenken (Beteiligung von mehr als einem Gelenk, Polyarthrit). Die typische Polyarthrit wandert, d. h., sie springt innerhalb von Stunden von einem Gelenk zum anderen. Das akute rheuma-

tische Fieber befällt fast immer die größeren Gelenke – am häufigsten die Kniegelenke, Fußgelenke, Hüftgelenk und Ellbogengelenke – und ist asymmetrisch. Es besteht eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik, die die Betroffenen stark einschränkt, bis mit einer antiinflammatorischen Therapie begonnen wird.

Weniger schwere Gelenkbeteiligungen sind auch relativ häufig und wurden in den diagnostischen Leitlinien Australiens in Hochrisikopopulationen als potenzielle Majormanifestationen anerkannt. Zum Zeitpunkt der Drucklegung waren sie jedoch nicht in die Jones-Kriterien aufgenommen worden. Arthralgien ohne objektive Gelenkentzündung betreffen normalerweise große Gelenke mit gleichem Wandermuster wie die Polyarthrit. In einigen Populationen kann die aseptische Monoarthrit Kennzeichen eines akuten rheumatischen Fiebers sein, wenn ein früher Beginn antiinflammatorischer Medikation das typische Migrationsmuster verhindert.

Die Gelenkbeteiligung des akuten rheumatischen Fiebers spricht sehr gut auf Salizylate und andere nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID) an. Eine Gelenkmanifestation, die 1–2 Tage nach Beginn der Medikation mit Salizylaten noch besteht, ist wahrscheinlich nicht mit einem akuten rheumatischen Fieber assoziiert.

Chorea minor (Sydenham)

Die Chorea minor (Sydenham) tritt, mit langer Latenzzeit nach Gruppe-A-Streptokokkeninfektion, meist ohne begleitende andere Manifestationen auf und betrifft überwiegend Frauen. Die choreatiformen Bewegungen betreffen insbesondere den Kopf (charakteristische schießende Bewegungen der Zunge) und die oberen Extremitäten (**Kap. 448**). Sie können generalisiert oder auf eine Körperhälfte beschränkt auftreten (Hemi-Chorea). In leichten Fällen ist sie nur durch eine sorgfältige Untersuchung festzustellen, während die betroffenen Personen bei schwersten Verläufen nicht mehr in der Lage sind, ihren Alltag zu meistern. Oft bestehen gleichzeitig eine emotionale Labilität oder zwanghafte Züge, die länger anhalten können als die choreatiformen Bewegungen (die meistens innerhalb von 6 Wochen abklingen, gelegentlich aber auch bis zu 6 Monate vorliegen können).

Hautmanifestationen

Das klassische Erythem des akuten rheumatischen Fiebers ist das *Erythema marginatum* (**Kap. 24**). Es beginnt als blassroter, randbetonter Erythemring. Das Erythem ist flüchtig und erscheint und verblasst vor den Augen des Untersuchers. Normalerweise tritt es am Rumpf auf, gelegentlich auch an den Extremitäten, aber fast nie im Gesicht.

Subkutane Knötchen sind schmerzlos, klein im Durchmesser (0,5–2 cm) und beweglich, die darüber liegende Haut ist verschieblich. Sie sind über knöchernen Vorsprüngen insbesondere der Hände, Füße, Ellenbogen, des Hinterhaupts und gelegentlich auch der Wirbelkörper lokalisiert. Sie stellen in der Regel eine späte Krankheitsmanifestation dar, treten 2–3 Wochen nach Krankheitsbeginn auf und sind wenige Tage bis zu 3 Wochen nachweisbar. Häufig sind sie mit einer Karditis assoziiert.

Weitere Symptome

Die meisten Patienten mit rheumatischem Fieber entwickeln erhöhte Temperaturen, seltener Patienten mit alleiniger Chorea minor. Obwohl in der Regel hohes Fieber (≥ 39 °C) auftritt, sind geringe Körpertemperaturerhöhungen auch nicht selten. In den meisten Fällen sind die Akut-Phase-Marker erhöht.

Zeichen einer abgelaufenen Gruppe-A-Streptokokkeninfektion

Mit Ausnahme der Chorea minor und einer leichtgradigen Karditis, die sich beide zumeist erst viele Monate später manifestieren, ist der Nachweis einer abgelaufenen Gruppe-A-Streptokokkeninfektion für die Diagnosestellung eines akuten rheumatischen Fiebers essenziell. Da in den meisten Fällen keine positive Rachenabstrichkultur oder ein positiver Antigenschnelltest vorliegen, ist ein serologischer Nachweis erforderlich. Der am häufigsten angewandte Antikörpertest ist der Antistreptolysin-O-Test (ASO) und der Anti-DNAse-B-Test (ADB). Wenn möglich, sollten altersspezifische Referenzbereiche anhand von Gesunden einer Population ohne abgelaufene Gruppe-A-Streptokokkeninfektion festgelegt werden.

Diagnosesicherung

Da es keinen spezifischen Test gibt, stützt sich die Diagnose des akuten rheumatischen Fiebers auf das Vorhandensein typischer kli-

nischer Merkmale, den Nachweis einer vorausgegangenen Gruppe-A-Streptokokkeninfektion und den Ausschluss anderer Diagnosen. Diese Unsicherheit bewegte Dr. T. Duckett Jones 1944 dazu, einen Kriterienkatalog zu formulieren (nachfolgend als „Jones-Kriterien“ bekannt), der zur Diagnosestellung beitragen sollte. Zum Zeitpunkt der Drucklegung wurden die Jones-Kriterien gerade überarbeitet, waren

aber noch nicht veröffentlicht. Die derzeitige diagnostische Leitlinie ist eine Aktualisierung der Jones-Kriterien von 1992 durch die Weltgesundheitsorganisation (Tab. 381-2). Allerdings soll darauf hingewiesen werden, dass andere Leitlinien, wie diejenigen aus Australien und Neuseeland, sensitivere Kriterien zur Diagnose von Patienten aus Hochrisikoeinstellungen oder Hochrisikogruppen für akutes rheumatisches Fieber umfassen.

TABELLE 381-2 WHO-Kriterien zur Diagnosestellung von rheumatischem Fieber und rheumatischer Herzerkrankung von 2002–2003 (basierend auf den 1992 überarbeiteten Jones-Kriterien)

Diagnostische Einordnung	Kriterien
Erste Episode von rheumatischem Fieber ^a	Zwei Haupt- oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien und Nachweis einer vorausgegangenen Gruppe-A-Streptokokkeninfektion
Rezidivierendes Auftreten von rheumatischem Fieber ohne bekannte rheumatische Herzerkrankung	Zwei Haupt- oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien und Nachweis einer vorausgegangenen Gruppe-A-Streptokokkeninfektion
Rezidivierendes Auftreten von rheumatischem Fieber bei bekannter rheumatischer Herzerkrankung ^b	Zwei Nebenkriterien und Nachweis einer vorausgegangenen Gruppe-A-Streptokokkeninfektion ^c
Rheumatische Chorea minor	Andere Hauptkriterien oder Nachweis einer vorausgegangenen Gruppe-A-Streptokokkeninfektion ohne obligates Auftreten einer rheumatischen Karditis ^b
Chronische Herzklappenläsionen bei rheumatischer Herzerkrankung (Patienten mit erstmals nachgewiesener isolierter Mitralklappenstenose oder kombinierter Mitralklappen- und/oder Aortenklappenerkrankung) ^d	Keine weiteren Kriterien außer rheumatische Herzerkrankung zur Diagnosestellung erforderlich
Hauptkriterien	Karditis Polyarthritis Chorea minor Erythema marginatum Subkutane Knötchen
Nebenkriterien	Klinik: Fieber, Polyarthralgie Labor: erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit oder Leukozytenzahl ^e Elektrokardiogramm: verlängertes P-R-Intervall
Zusätzlicher Nachweis einer vorausgegangenen Streptokokkeninfektion innerhalb der letzten 45 Tage	Erhöhter oder ansteigender Anti-Streptolysin-O-Titer <i>oder</i> Streptokokkenantikörper <i>oder</i> Positive Rachenabstrichkultur <i>oder</i> Positiver Antigenschnelltest auf Streptokokken der Gruppe A <i>oder</i> Kürzliche Scharlacherkrankung ^e

^a Patienten können bei parallelem Nachweis einer vorausgegangenen Gruppe-A-Streptokokkeninfektion eine Polyarthritis (bzw. lediglich Polyarthralgie oder Monoarthritis) und mehrere (mindestens 3) Nebenkriterien aufweisen. In einigen Fällen wird später ein rheumatisches Fieber nachgewiesen. Diese Patientengruppe sollte als „wahrscheinliches rheumatisches Fieber“ (nach Ausschluss anderer Diagnosen) bezeichnet werden und eine reguläre Sekundärprophylaxe erhalten. Diese Patienten sollten regelmäßig klinisch kontrolliert und kardial untersucht werden. Dieses Vorgehen ist besonders bei Patienten in gefährdeten Altersgruppen und Gegenden erhöhter Inzidenz zu empfehlen.

^b Eine infektiöse Endokarditis sollte ausgeschlossen werden.

^c Einige Patienten mit rezidivierenden Schüben erfüllen möglicherweise diese Kriterien nicht.

^d Kongenitale Herzerkrankungen sollten ausgeschlossen werden.

^e Die 1992 überarbeiteten Jones-Kriterien schließen als Labornebenbefund weder erhöhte Leukozytenzahlen (jedoch ein erhöhtes C-reaktives Protein) noch kürzliche Scharlacherkrankung als Hinweis für eine gerade stattgehabte Streptokokkeninfektion ein.

Quelle: Nachdruck mit frdl. Genehmigung der WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Genf, Schweiz): *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Genf, World Health Organization, 2004.

BEHANDLUNG: AKUTES RHEUMATISCHES FIEBER

Patienten mit Verdacht auf akutes rheumatisches Fieber (ARF) sollten zur Diagnosesicherung eng beobachtet werden, während Herzinsuffizienztherapie oder die Behandlung anderer Symptome initiiert werden. Gleichzeitig sollten präventive Maßnahmen einschließlich des Beginns einer Sekundärprophylaxe, des Einschusses in ein ARF-Register und einer Gesundheitsaufklärung begonnen werden. Bei allen Verdachtsfällen sollte zur Diagnosefindung eine Echokardiografie durchgeführt werden, auch um die Schwere der Karditis von Anfang an festzulegen. Andere erforderliche Tests sind in **Tabelle 381-3** aufgeführt.

Es gibt keine Therapie des akuten rheumatischen Fiebers, die nachweislich die Entstehung oder Schwere der rheumatischen Herzerkrankung beeinflussen kann. Abgesehen von der Behandlung der Herzinsuffizienz, die bei schwerer Karditis lebensrettend sein kann, erfolgt die Behandlung des akuten rheumatischen Fiebers rein symptomatisch.

ANTIBIOTIKA Alle Patienten mit akutem rheumatischem Fieber sollten Antibiotika gegen die verursachende Gruppe-A-Streptokokkeninfektion erhalten (**Kap. 173**). Penicillin ist die Substanz der Wahl und kann oral in Form von Phenoxymethylpenicillin in einer Dosis von 2 × 500 mg/d (Kinder < 27 kg 2 × 250 mg/d) oder von Amoxicillin in einer Dosis von 50 mg/kg/d (Höchstdosis 1 g/d) für 10 Tage oder als Einzeldosis von 1,2 Mega-IE (Kinder < 27 kg 600.000 IE) Benzylpenicillin G i.m. verabreicht werden.

SALIZYLATE UND NSAID Nach Diagnosesicherung können Salizylate und NSAID zur Behandlung von Arthritis, Arthralgie und Fieber eingesetzt werden. Für die Therapie der Karditis oder der Chorea minor ist ihre Wirksamkeit nicht belegt. Substanz der Wahl ist Acetylsalicylsäure, die in einer Dosis von 50–60 mg/kg/d bis zu maximal 80–100 mg/kg/d (4–8 g/d bei Erwachsenen) in 4–5 Einzeldosen verabreicht wird. Bei höheren Dosierungen sollte der

TABELLE 381-3 Empfohlene Tests bei Verdacht auf akutes rheumatisches Fieber

Generell empfohlen

Leukozytenzahl

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

C-reaktives Protein

Bei Auftreten von Fieber Blutkulturen

Elektrokardiogramm (bei verlängertem P-R-Intervall oder anderen Rhythmusstörungen, Wiederholung nach 2 Wochen und nach 2 Monaten)

Thorax-Röntgen bei klinischem oder echokardiografischem Endokarditishinweis

Echokardiogramm (bei unauffälligem Befund Kontrolle nach einem Monat erwägen)

Rachenabstrichkultur (idealerweise vor Gabe eines Antibiotikums)

Antikörpertests: Antistreptolysin-O- und DNase-B-Test, wenn verfügbar (Wiederholung nach 10–14 Tagen, wenn der erste Test nicht eindeutig ist)

Tests für Differenzialdiagnosen, abhängig von klinischen Merkmalen

Wiederholte Blutkulturen bei möglicher Endokarditis

Aspiration von Gelenkflüssigkeit bei Verdacht auf septische Arthritis (Mikroskopie und Kultur)

Kupfer, Coeruloplasmin, antinukleare Antikörper, Labordiagnostik bei choreatischen Bewegungen

Serologie und Autoimmunmarker zum Nachweis arboviraler, autoimmuner oder reaktiver Arthritis

Quelle: Mit frdl. Genehmigung der Menzies School of Health Research.

Patient auf die Symptome der Salizylattoxizität, wie Übelkeit, Erbrechen oder Tinnitus überwacht werden; treten sie auf, ist eine Dosisreduktion zu empfehlen. Nach deutlicher Besserung der akuten Symptome, meistens innerhalb der ersten beiden Wochen, kann eine Dosisreduktion auf 50–60 mg/kg/d für weitere 2–4 Wochen erfolgen. Fieber, Gelenkmanifestationen und Akute-Phase-Reaktionen können bis zu 3 Wochen nach Therapieende erneut auftreten. Dies ist nicht mit einem Rezidiv der Erkrankung gleichzusetzen und kann mit erneuter Gabe von Salizylaten über einen kurzen Zeitraum behandelt werden. Naproxen in einer Dosis von 10–20 mg/kg/d ist eine sinnvolle Alternative zu Acetylsalicylsäure und hat den Vorteil, dass es zweimal täglich gegeben wird.

HERZINSUFFIZIENZ

Glukokortikoide Die Gabe von Glukokortikoiden bei akutem rheumatischem Fieber wird kontrovers diskutiert. In zwei Metaanalysen konnte kein Nutzen im Sinne eines verbesserten Kurz- bzw. Langzeit-Outcome der Karditis durch Glukokortikoidgabe im Vergleich zu Placebo oder Salizylaten nachgewiesen werden. Die in diese Metaanalysen eingegangenen Studien wurden allerdings alle vor mehr als 40 Jahren und mit aktuell nicht mehr üblichen Wirkstoffen durchgeführt. Viele Ärzte behandeln schwere Karditiden (mit resultierender Herzinsuffizienz) mit Glukokortikoiden in dem Glauben, dass dadurch die akute Entzündung gemindert wird und die Herzinsuffizienz schneller zurückgeht. Die möglichen Vorteile dieser Therapie sollten gegen eventuelle Nebenwirkungen gut abgewogen werden. Wenn eine Entscheidung zur Therapie getroffen wurde, wird entweder Prednison oder Prednisolon in einer Dosis von 1–2 mg/kg/d (maximal 80 mg) empfohlen. Bei sehr schwerer Karditis kann Methylprednisolon intravenös verabreicht werden. Glukokortikoide müssen oft nur wenige Tage bis maximal 3 Wochen gegeben werden.

THERAPIE DER HERZINSUFFIZIENZ [Siehe Kapitel 280.](#)

BETRUHE Traditionelle Empfehlungen über eine längerfristige Bettruhe, früher die Basis des Therapieregimes, sind heutzutage obsolet. Bettruhe sollte nur verschrieben werden, wenn sie aufgrund von Arthritis und Arthralgien erforderlich ist, bzw. bei Vorliegen einer schweren Herzinsuffizienz. Nach Besserung der Symptome kann eine allmähliche Mobilisierung begonnen werden, wenn der Patient diese toleriert.

CHOREA MINOR Medikamente zur Beeinflussung der abnormen Bewegungen haben keine Auswirkung auf die Dauer bzw. das klinische Outcome der Chorea minor. Leichtere Krankheitsverläufe können im Regelfall durch eine ruhige Umgebung positiv beeinflusst werden. Bei Patienten mit schwerer Chorea wird Carbamazepin oder Natriumvalproat der Therapie mit Haloperidol vorgezogen. Ein Ansprechen auf diese Therapie kann nach erst 1–2 Wochen auftreten; die Medikation sollte nach Abklingen der Symptome noch 1–2 Wochen fortgesetzt werden. Es gibt aktuelle Belege dafür, dass Glukokortikoide bei Chorea effektiv sind und zu einer rascheren Symptomreduktion führen. Ihre Gabe sollte in schweren oder refraktären Fällen erwogen werden. Prednison oder Prednisolon werden initial in einer Dosis von 0,5 mg/kg/d gegeben und möglichst frühzeitig, vorzugsweise eine Woche nach der Reduktion der Symptome ausgeschlichen. Sofern sich die Symptome verschlechtern, ist oft ein langsames Ausschleichen oder eine vorübergehende Dosisescalation erforderlich.

INTRAVENÖSE GABE VON IMMUNGLOBULIN (IVIG) Kleine Studien haben gezeigt, dass intravenöses Immunglobulin (IVIG) einen schnelleren Rückgang der Chorea minor bewirken kann, bei Patienten mit akutem rheumatischem Fieber ohne Chorea minor allerdings keinen positiven Einfluss auf das Kurz- und Langzeit-Outcome der Karditis hat. Da zum aktuellen Zeitpunkt keine besseren Daten vorliegen, gibt es für IVIG keine Empfehlungen außer für Patienten mit schwerer Chorea, die auf eine andere Behandlung nicht ansprechen.

■ PROGNOSE

Ein unbehandeltes akutes rheumatisches Fieber dauert in der Regel 12 Wochen. Unter Therapie können die Patienten nach 1–2 Wochen aus dem Krankenhaus entlassen werden. Bis zur Normalisierung der Entzündungsparameter sollten diese alle 1–2 Wochen bestimmt werden (meist für 4–6 Wochen), eine Echokardiografie sollte nach 1 Monat wiederholt werden, um den Verlauf der Karditis einschätzen zu können. Schwerere Karditisfälle erfordern längerfristig ein enges klinisches und echokardiografisches Monitoring.

Nach Ende der akuten Krankheitsphase sollte mit Priorität eine längerfristige klinische Nachbeobachtung und Anbindung an ein Sekundärprophylaxeregime organisiert werden. Patienten sollten in ein lokales ARF-Register (wenn vorhanden) aufgenommen werden und es sollte der Kontakt zu den primärversorgenden Hausärzten hergestellt werden, um Nachuntersuchungen sicherzustellen und die Sekundärprophylaxe zu organisieren, bevor der Patient nach Hause entlassen wird. Die Patienten und ihre Angehörigen sollten über ihre Erkrankung und die dringende Notwendigkeit einer Sekundärprophylaxe aufgeklärt werden.

■ PRÄVENTION

Primärprävention

Im Idealfall würde eine Primärprävention zur Ausschaltung der Hauptrisikofaktoren einer Streptokokkeninfektion führen, insbesondere der Überbevölkerung. Dies ist in den meisten Gegenden, in denen akutes rheumatisches Fieber gehäuft auftritt, schwer zu erreichen.

Daher bleibt die Hauptstütze der Primärprävention eines akuten rheumatischen Fiebers die Primärprophylaxe, d. h. die rechtzeitige und lückenlose antibiotische Therapie bei durch Gruppe-A-Streptokokken verursachter Halsentzündung. Die Gabe von Penicillin (siehe oben, „Behandlung des akuten rheumatischen Fiebers“) innerhalb der ersten 9 Tage nach Beginn einer Halsentzündung kann die Entwicklung fast aller Fälle von akutem rheumatischem Fieber verhindern. In Settings, in denen das akute rheumatische Fieber und die rheumatische Herzkrankheit häufig sind, aber die mikrobiologische Diagnose einer Pharyngitis durch Gruppe-A-Streptokokken nicht verfügbar ist, z. B. in Ländern mit unzureichenden Ressourcen, empfehlen die Leitlinien zur Primärversorgung oft die Behandlung aller Patienten mit Halsschmerzen mit Penicillin oder alternativ den Einsatz eines klinischen Algorithmus zur Identifikation von Patienten mit einem höheren Risiko für eine Pharyngitis durch Gruppe-A-Streptokokken. Derartige Ansätze sind zwar nicht perfekt, würdigen aber die Bedeutung einer Prävention des akuten rheumatischen Fiebers auf Kosten einer Überbehandlung vieler Fälle von Halsschmerzen, die nicht durch Gruppe-A-Streptokokken verursacht werden.

Sekundärprävention

Das Wichtigste zur Kontrolle des akuten rheumatischen Fiebers und der rheumatischen Herzerkrankung ist die Sekundärprävention. Weil Patienten mit durchgemachtem rheumatischem Fieber im Vergleich zur Normalbevölkerung ein dramatisch höheres Risiko haben, nach einer Infektion mit Gruppe-A-Streptokokken erneut an einem akuten rheumatischen Fieber zu erkranken, sollten diese Patienten eine Langzeitpenicillinprophylaxe zur Abwendung erhalten. Das beste Antibiotikum zur Sekundärprävention ist Benzathinpenicillin G (1,2 Mega-IE oder 600.000 IE < 37 kg) alle 4 Wochen oder häufiger (z. B. alle 3 Wochen oder sogar alle 2 Wochen) bei hohem Risiko, wobei eine häufigere Gabe bei guter Compliance mit der vierwöchigen Gabe unterbleiben kann. Alternativ kann Penicillin V in einer Dosis von 2 × 250 mg/d p. o. gegeben werden, ist jedoch weniger wirksam als Benzathinpenicillin G. Patienten mit Penicillinallergie sollten Erythromycin 2 × 250 mg/d erhalten.

Die Dauer der Sekundärprophylaxe hängt von mehreren Faktoren ab, insbesondere der Dauer der letzten ARF-Episode (Rezidive werden mit zunehmendem zeitlichen Abstand unwahrscheinlicher), dem Alter (Rezidive werden mit zunehmendem Alter unwahrscheinlicher) und der Schwere der rheumatischen Herzerkrankung. (Bei schwerem akutem rheumatischem Fieber muss auch ein sehr geringes Rezidivrisiko vermieden werden, insbesondere wegen der potenziell schweren Folgen für den Patienten.) (Tab. 381-4) Die Sekundärprophylaxe sollte idealerweise am besten im Rahmen eines koordinierten RHE-Kontrollprogramms auf der Basis eines Patientenregisters erfolgen. Register erleichtern das Follow-up der Patienten.

TABELLE 381-4 Vorgeschlagene Dauer der Sekundärprophylaxe^a

Patientenkategorie	Dauer der Prophylaxe
Rheumatisches Fieber ohne Karditis	Für 5 Jahre nach der letzten Episode oder bis zum 21. Lebensjahr (je nachdem welches Intervall länger ist)
Rheumatisches Fieber mit Karditis, aber ohne abgeheilten Klappenbefall	Für 10 Jahre nach der letzten Episode oder bis zum 21. Lebensjahr (je nachdem welches Intervall länger ist)
Rheumatisches Fieber mit klinisch oder echokardiografisch gesichertem, persistierendem Klappenbefall	Für 10 Jahre nach der letzten Episode oder bis zum 40. Lebensjahr (je nachdem welches Intervall länger ist), gelegentlich auch lebenslang

^a Dies sind nur Empfehlungen, die gegebenenfalls den individuellen Umständen angepasst werden müssen. Wichtig ist, dass manche Organisationen unabhängig davon, ob bei der initialen Episode eine Karditis aufgetreten ist, eine Prophylaxedauer von mindestens 10 Jahren nach der letzten Episode oder eine Prophylaxe bis zum Alter von 21 Jahren empfehlen (je nachdem was länger dauert).

Quelle: Nach AHA Scientific Statement Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *Circulation* 119:1541, 2009.

ten, identifizieren Patienten, die die Prophylaxe nicht einnehmen und halten die Kliniken dazu an, ihre Strategien den Leitlinien anzupassen.

Video 381-1A-D Transthorakale Echokardiografie eines 9-jährigen Mädchens mit Ersterkrankung an einem akuten rheumatischem Fieber mit den typischen Befunden einer rheumatischen Karditis. Die Klappensegel sind relativ dünn und sehr mobil. Durch Elongation der Chordae und Dilatation des Klappenrings kommt es zur unzureichenden Koaptation der Mitralklappensegel. Es besteht eine mittelschwere Mitralklappeninsuffizienz mit dem typischen posterolateralen Regurgitationsjet der rheumatischen Karditis.

- A.** Akute rheumatische Karditis (Echokardiografie mit apikalem Vierkammerblick).
- B.** Akute rheumatische Karditis (Farb-Doppler-Echokardiografie mit apikalem Vierkammerblick).
- C.** Akute rheumatische Karditis (Echokardiografie mit parasternalem Langachsenblick).
- D.** Akute rheumatische Karditis (Farb-Doppler-Echokardiografie mit parasternalem Langachsenblick).

Video 381-2A-B Transthorakale Echokardiografie eines 5-jährigen Jungen mit chronischer rheumatischer Herzkrankheit, schwerer Mitralklappeninsuffizienz und mittelschwerer Mitralklappenstenose mit den typischen Befunden einer fortgeschrittenen rheumatischen Herzkrankheit. Vorderes und hinteres Mitralsegel sind deutlich verdickt. Während der Diastole ist die Bewegung der Spitze des vorderen Segels eingeschränkt mit Vorwölbung des Segelkörpers in Richtung auf das Septum interventriculare. Dieser Befund wird oft als Hockeyschläger- oder Ellenbogen-Konfiguration bezeichnet.

- A.** Chronische rheumatische Herzkrankheit (parasternaler Langachsenblick).
- B.** Chronische rheumatische Herzkrankheit (Echokardiografie mit apikalem Zweikammerblick).