R. Keitzer

Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie/Immunologie, Charité, Campus Virchow, Berlin

Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A (GABS) und Streptokokkenfolgeerkrankungen

Zusammenfassung

β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (GABS) zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter. Neben bekannten Lokalinfektionen, Scharlach und Sepsis werden zunehmend Streptokokkentoxisches-Schocksyndrom (STSS) und nekrotisierende Faszitis (NF) beschrieben. Auch bei Kindern kann durch superinfizierte Varizellen eine NF induziert werden, die mit einer hohen Letalität einhergeht. Auslöser sind erregerspezifische Kapselproteine, Virulenzfaktoren und Toxine als Superantigene. Immunologische Schnelltests zeigen eine hohe Treffsicherheit, die PCR erlaubt Typen- und Toxinanalysen. Zudem können typenspezifische Streptokokkenfolgeerkrankungen durch C-Streptokokken ausgelöst werden. Rheumatisches Fieber ist in den Industrieländern eher selten, Herzbeteiligung viel häufiger als bisher angenommen. Chorea korreliert offensichtlich ebenso wie Zwangsstörungen – „pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)“ – mit neuronalen Antikörpern, dabei sind auch streptokokkenassoziierte Fallserien von ADEM (akute disseminierte Enzephalomyelitis) berichtet. Es existiert keine Penicillinresistenz, jedoch ist Erregerpersistenz ein Problem. Ein 26-M-valenter Impfstoff ist in klinischer Erprobung, seine Effektivität wird noch kontrovers diskutiert.

Schlüsselwörter

Streptokokkeninfektionen · GABS · Nekrotisierende Faszitis · Streptokokken-toxisches-Schocksyndrom (STSS) · Poststreptokokkenglomerulonephritis · Rheumatisches Fieber · Poststreptokokkenreaktive Arthritis · Chorea minor

Infektionen mit Streptokokken der Lancefield-Gruppe A waren bis zur Entwicklung antimikrobieller Substanzen im Kindesalter häufig mit fatalen Komplikationen verbunden. Schwere, lebensbedrohliche Verläufe bei Scharlach, septischen Komplikationen und auch Streptokokkenfolgeerkrankungen (Rheumatisches Fieber, Poststreptokokkenglomerulonephritis) traten häufig auf. Die Scharlachmortalität wurde 1845 mit fast 4 Todesfällen je 1000 Einwohner angegeben [17].

Heute verlaufen die Erkrankungen meist weniger schwer, und Streptokokkenfolgeerkrankungen sind viel seltener geworden [23].

Primärerkrankungen

Streptokokken der Gruppe A (GABS) zählen zu den häufigsten bakteriellen Krankheitserregern im Kindesalter und sind in der Lage, ein beträchtliches Spektrum an Erkrankungen hervorzurufen. Sie werden meist durch Tröpfcheninfektion (auch Staub), selten durch Hautkontakt, Nahrungsmittel oder Wasser übertragen. Der Anteil inapparent kolonisierter Kinder variiert von 5–20%.

Säuglinge zeigen die niedrigste Erkrankungsrate, und Kinder unter 3 Jahren erkranken sehr selten. Hautinfektionen treten mit der höchsten Frequenz bei Kindern unter 6 Jahren auf. Die Streptokokkenpharyngitis findet sich am häufigsten zwischen dem 5. und dem 15. Lebensjahr.

Neue Aufmerksamkeit haben Erkrankungen wie Streptokokken-toxisches-Schocksyndrom oder die nekrotisierende Faszitis (früher Streptokokkengangrän) hervorgerufen, die auch

zunehmend im Rahmen von Varizelleninfektionen beschrieben wurden. Die Erkrankungen an nekrotisierender Faszitis wurden in der Presse auch als Infektionen mit „fleischfressenden Killerbakterien“ bekannt [18].

Epidemiologie

Geographisch kommen GABS-Infektionen ubiquitär vor, Hautinfektionen treten häufiger in tropischen Klimazonen und in der warmen Saison auf. Die Pharyngitis hat in unserer Klimazone den Höhepunkt in der Wintersaison. Die Ansteckungsfähigkeit ist in der Phase der akuten Infektion am höchsten und erlischt innerhalb von 24 h nach Beginn einer adäquaten antibiotischen Therapie, daher können Kinder bereits nach 24 h wieder den Kindergarten und die Schule besuchen. In endemischen Situationen kann allerdings der Anteil asymptomatischer Träger bis auf 50% steigen [4].

Streptokokkenfolgeerkrankungen

Das Risiko, an rheumatischem Fieber zu erkranken, ist in den Industrieländern stark zurückgegangen, die nordamerikanische Endemie in den 80er Jahren hat allerdings gezeigt, dass weiterhin ein Poststreptokokkenrisiko besteht. Berichte und mündliche Mitteilungen

© Springer-Verlag 2003

Dr. R. Keitzer
Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie/
Immunologie, Charité, Campus Virchow,
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
E-Mail: Rolf.Keitzer@charite.de

R. Keitzer

Infections with group A β -hemolytic streptococci and poststreptococcal sequelae

Abstract

Group A β -hemolytic streptococci (GABS) are among the most frequent causes of bacterial infections during childhood. In addition to well-known local infections, scarlet fever, and sepsis, streptococcal toxic shock syndrome (STSS) and necrotizing fasciitis (NF) have been noted with increasing frequency. NF can also be induced in children by superinfected varicella, which is associated with a higher mortality rate. Triggering factors include pathogen-specific capsular proteins, virulent factors, and toxins as superantigens. Immunological quick tests display high reliability, and PCR enables analyses of types and toxins. Furthermore, type-specific streptococcal sequelae can be caused by group C streptococci. Rheumatic fever is rather rare in industrialized nations, but cardiac involvement occurs more frequent than previously assumed. Chorea apparently correlates with neuronal antibodies, as do pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), and a series of cases of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with streptococci have also been reported. No resistance to penicillin exists, but pathogenic persistence remains a problem. A 26-M valent vaccine is in clinical trials, but is still subject to controversy.

Keywords

Streptococcal infections · GABS ·
Necrotizing fasciitis ·
Streptococcal toxic shock syndrome (STSS) ·
Poststreptococcal glomerulonephritis ·
Rheumatic fever · Chorea minor ·
Poststreptococcal reactive arthritis

Abb. 1 ◀ Streptokokken-eiter – Kettenkokken inmitten von Granulozyten – Gramfärbung (Dr. Sokolowska-Köhler, Institut für Mikrobiologie der Charité)

Abb. 2 ◀ Streptokokken auf der Blutplatte – wichtiges Merkmal β -Hämolys (Dr. Sokolowska-Köhler, Institut für Mikrobiologie der Charité)

kommen auch aus deutschen Ballungsräumen [16].

In vielen ärmeren Ländern sind das rheumatische Fieber und die kardialen Folgen eine alltägliche pädiatrische Diagnose. In den letzten Jahren wird die poststreptokokkenreaktive Arthritis vom rheumatischen Fieber abgegrenzt.

Poststreptokokkenglomerulonephritiden nach Racheninfektionen werden gegenwärtig seltener diagnostiziert, kommen allerdings in warmen Ländern noch häufiger nach Hautinfektionen durch andere Streptokokkenstämme von GABS vor, aber auch nach C-Streptokokkeninfektionen.

Als neue Krankheitsbilder wurden „pediatric-autoimmune-neuropsychiatric-disorders associated with streptococcal-infections“ berichtet und mit dem Akronym PANDAS umschrieben. Diese umfassen Zwangsstörungen wie Tics und das Tourette-Syndrom. In neuerer Zeit sind auch Fallserien von akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) in Assoziation mit Streptokokkeninfektionen beschrieben worden,

welche Parallelen zur Chorea minor zeigen [8].

Mikrobiologie von β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A (GABS)

Streptokokken lagern sich als grampositive Kugelbakterien in Ketten (Abb. 1) an. Beim Wachstum in großen Kolonien (>1 mm) auf Blutagar können die Erythrozyten komplett aufgelöst werden (β -Hämolys) (Abb. 2) oder zeigen eine Vergrünung (α -Hämolys). Die Streptokokken der Gruppe A, C und G gehören – bis auf wenige Ausnahmen – zu den β -hämolyisierenden Streptokokken und werden der Spezies *Streptococcus pyogenes* zugerechnet. Alle pyogenen Streptokokken produzieren das Enzym PYRase und sind dadurch mit molekularbiologischen Verfahren eindeutig zu klassifizieren. Die GABS exprimieren an der Oberfläche mehr als 100 verschiedene M-Proteine, die für epidemiologische Studien der Pathogenität herangezogen werden. Zudem besitzen die pyogenen

Tabelle 1
Rheumatisches Fieber und Laborsensitivität

ARF	Sensitivität [%]
1. Rachenkultur	25–40
2. ASO	80
3. ASO+Anti-DNAse B	90
4. ASO+Anti-DNAse B+Anti-Hyal	95
Aschoff Granulome (Biopsie)	27

Zusätzliche Hinweise: *starke Erhöhung von BSG, CRP*
Negative Streptokokkenmarker sprechen gegen rheumatisches Fieber (Ausnahmen: Chorea, silente Karditis)

Streptokokken verschiedene Virulenzfaktoren, deren unterschiedliche Regulation für das Virulenzverhalten bedeutsam ist. Bakteriophagen können den Austausch von Virulenzfaktoren zwischen den serologischen Gruppen induzieren, und einige dieser Mechanismen führen zur Persistenz in Wirtszellen und erneuter Verbreitung durch Apoptoseinduktion. Dies ist ein möglicher Mechanismus für Therapieversagen und asymptomatische GABS-Trägerschaft dieses ausschließlich humanpathogenen Erregers [23].

Diagnostische Tests und Indikationen

Da sich nur 20–30% der erkrankten Kinder mit der klassischen klinischen Pharyngitis- oder Tonsillitisymptomatik präsentieren und die klinische Differenzierung von viralen und bakteriellen Infektionen auch für den erfahrenen Arzt schwierig ist, werden Streptokokkeninfektionen klinisch häufig fehlbeurteilt. Auch aus diesem Grund wird der labortechnische Nachweis der Streptokokken angestrebt.

Falsch-negative Kulturen auf Blutagar sind in weniger als 10% der Fälle zu erwarten, allerdings kann auch die Zahl der Kolonien bei positiver Kultur nicht zwischen Trägerstatus und Infektion unterscheiden. Verschiedene Schnelltests mit vergleichbarer Sensitivität und hoher Spezifität sind verfügbar. Die meisten Schnelltests beruhen auf dem Nachweis des C-Peptids aus der Zellwand. Die Genauigkeit ist dabei wesentlich von der Qualität des Rachenabstrichs und der

Erfahrung des Untersuchers abhängig, gegenwärtig wird bei negativem Schnelltest und klinisch hochgradigem Streptokokkenverdacht eine Kultur empfohlen. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, gleichzeitig 2 Abstriche zu entnehmen [4]. Die Mehrzahl der nordamerikanischen Kinderärzte folgt allerdings dieser Empfehlung aus Kostengründen nicht.

Mit modernen Schnelltests, die auf optischen Immunoassays oder Chemolumineszenznachweis von DNA beruhen, sind vergleichbare Ergebnisse wie bei Standardkulturverfahren zu erzielen (Sensitivität und Spezifität >92,5%). Allerdings ist auch über falsch-positive Schnelltests in größeren Serien berichtet worden. Um beim kulturellen Nachweis eine Sensitivität von >95% zu erreichen, sind Kulturen mit mindestens 2 Proben erforderlich. Die Verwendung von 2 simultan gewonnenen Abstrichen beim Schnelltest scheint ebenfalls die Sensitivität zu erhöhen (höhere Antigenkonzentration?).

Eine Untersuchung auf Streptokokken in der Umgebung von Erkrankungsfällen wird nur in besonderen Fällen angeraten, dazu gehören toxisches Schocksyndrom, endemisches rheumatisches Fieber und Poststreptokokkenglomerulonephritis oder die Häufung von Infektionen in einer Gruppe.

Nach Beginn der Penizillintherapie fällt auch der Schnelltest innerhalb von 24 h negativ aus [5, 10].

Die Streptokokkenantikörper haben für die nachträgliche Bestätigung einer Streptokokkeninfektion eine Bedeutung und spielen für die Diagnose der Streptokokkenfolgekrankheiten eine wesentliche Rolle.

Bei der Mehrzahl der Kinder mit akutem rheumatischem Fieber oder Poststreptokokkenglomerulonephritis kann kein direkter Streptokokkennachweis mehr geführt werden.

Die Anti-Streptolysin-O-Reaktion (ASO) ist bei 80% der Patienten mit akutem rheumatischem Fieber erhöht. Werden die anderen Serumreaktionen Anti-Streptokokken-DNAse-B (ADNAse B) und Anti-Streptokokken-Hyaluronidase (Ahy) einbezogen, erreicht die Nachweis-sensitivität für eine abgelaufene Streptokokkeninfektion 95% (Tabelle 1). Da aber auch bis zu 20% der gesunden Bevölkerung erhöhte ASO-Werte aufweisen (Grenzwerte für Erwachsene >160 IE und Kinder >200 IE/ml), besitzen *niedrige* Streptokokkenantikörper in dieser Konstellation die höhere ausschließende differenzialdiagnostische Wertigkeit. Streptokokkenantikörper sind nicht streng gruppenspezifisch, sie können auch durch andere Streptokokkengruppen (Typ C) induziert werden.

Für die Diagnose Chorea minor oder PANDAS, die nach größerer Latenz zur Streptokokkeninfektion auftreten können, sind die länger persistierenden

Tabelle 2
Erkrankungsspektrum durch β -hämolisierende Streptokokken Gruppe A

Eitrige Lokalinfection	Invasive/systemische/toxische Infektion	Immunologische Nachkrankheit
1. Tonsillopharyngitis, (Scharlach), Otitis media, Mastoiditis, Sinusitis, Lymphadenitis, dentale Infektion	Scharlach, toxischer Scharlach, Mastoiditiskomplikation, Peritonsillarabszess, (STSS), Abszedierungen	Rheumatisches Fieber, PANDAS, (ADEM?), Poststreptokokkenglomerulonephritis, Vaskulitis, Sklerödema „adultorum“
2. Erysipel, Ektyma, Impetigo, Follikulitis, Furunkel, Schweißdrüsenabszess, Pneumonie, Vaginitis, perianale Dermatitis	Sepsis Septische Absiedlung, Endokarditis, Meningitis, Peritonitis	Poststreptokokkenglomerulonephritis (Vaskulitis?)
3. Septische Arthritis, Osteomyelitis, Lungenabszess	Defektheilung	Wie bei 1.
4. Lokalinfectionen mit invasiven/Toxin bildenden Streptokokken Gruppe A	Nekrotisierende Faszitis, Pyomyositis Streptokokken-toxisches-Schocksyndrom (STSS)	Progression zu STSS (Superantigenreaktion) STSS (Superantigenreaktion)

Abb. 3 ◀ **Tonsillopharyngitis durch GABS**

Anti-DNase-B-Antikörper von diagnostischem Wert. Inwieweit die bei PAN-DAS und ADEM beschriebenen anti-neuronalen Antikörper eine zunehmende klinische Bedeutung erlangen werden, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten [8].

Klinische Manifestationen

Erkrankungen durch Streptokokken der Gruppe A betreffen überwiegend den Respirationstrakt, die Haut, die Weichteile oder zeigen eine hämatogene Generalisation. Welche Form der Erkrankung entsteht, ist neben Wirtsfaktoren wesentlich von der Expression und der Regulation der Virulenzfaktoren einzelner Streptokokkenstämme abhängig (Tabelle 2).

Tonsillopharyngitis

Die Erkrankung betrifft überwiegend das Kindesalter – geschätzte Inzidenz 3000/100.000 Kinder/Jahr – und tritt nach einer kurzen Inkubationszeit von 1–4 Tagen überwiegend in der kalten Jahreszeit bis zum Frühling auf [32].

Im Gegensatz zu den sehr viel häufigeren viral (Adenovirus, EBV) bedingten Racheninfekten (etwa 70%) geht die klassische Tonsillopharyngitis durch GABS akut mit Schluckbeschwerden, kloßiger Sprache und Fieber einher, und man findet ein tonsillopharyngeales Erythem mit Petechien, Ödem und zervikaler Lymphknotenvergrößerung (50%). Bei starkem Ödem kann das Erythem des Pharynx auch fehlen. Ein weißlich bis gelbliches Exsudat ist häufig (>50%), kann flächenhaft sein, überschreitet nicht die Tonsillen und tritt meist erst am 2. Krankheitstag auf (Abb. 3). Im Gegensatz zur viralen Pharyngitis besteht meist keine Rhinitis.

Die Erkrankung variiert in ihrer Ausprägung – auch hinsichtlich des Rachensbefunds – sehr stark. Bei schwerem, hoch fieberhaftem Verlauf können Kopf- und Bauchschmerzen, Erbrechen und schweres Krankheitsgefühl auftreten. Unbehandelt klingt die Erkrankung in 3–5 Tagen ab, dabei kann die Ansteckungsfähigkeit bis 2 Wochen nach der Infektion anhalten.

Bei subklinischen und eher protrahiert verlaufenden Streptokokkeninfekten des jungen Kleinkindes (<3 Jahre) zeigen sich oft wenig pharyngeale Zeichen, bisweilen tritt gelbliche nasale Sekretion auf, und es bestehen subfebrile Temperaturen („Streptokokkenfieber“). Hier ist die Abgrenzung zu protrahierten Virusinfekten bei Streptokokkenbesiedlung manchmal schwierig und in der Praxis nur am Therapieeffekt oder der Streptokokkenantikörperreaktion abzuschätzen.

Die Differenzialdiagnose der Streptokokkentonsillopharyngitis umfasst neben der Rachendiphtherie virale Ur-

sachen (Adenoviren, Coxsackie-Virus, EBV). Das Auftreten der nichteitrigen Spätkomplikationen (Streptokokkenfolgeerkrankungen) kann durch frühe antibiotische Therapie zuverlässig verhindert werden (Tabelle 3).

Scharlach

Neben dem klinischen Bild einer Streptokokkenangina bestehen zusätzlich ein Enanthem des Gaumens und eine Himbeerzunge. Die Diagnose Scharlach ist neben hohem Fieber und schwerem Krankheitsgefühl hauptsächlich durch das Auftreten des typischen, feinfleckigen, konfluierenden Scharlachexanthems definiert (Abb. 4). Dieses samtartig erhabene Exanthem beginnt am Stamm und im Gesicht, breitet sich rasch über den Körper aus, spart den Perioralbereich bei starker Wangenrötung aus und ist in den Leistenbeugen stärker ausgeprägt. Es ist wegdrückbar, bläst nach 2 Tagen ab und führt meist zu feinlamellärer Schuppung, die sich vom Gesicht nach distal ausbreitet und an den Extremitäten am stärksten ausgebildet ist (Abb. 5).

Scharlach kann ebenso – auch ohne Tonsillopharyngitis – bei Impetigo und Wundinfektionen durch GABS auftreten.

Ausgelöst wird die Erkrankung durch die Eigenschaft bestimmter GABS-Typen, ein erythrogenes (pyrogenes) Toxin zu bilden. Auch bei klassischem klinischem Bild wird der Streptokokken-nachweis empfohlen. Scharlach besitzt

Tabelle 3
Beziehung von Kapselproteinen (M-Typen), Virulenzfaktoren und klinischer Erkrankung bei GABS-Infektionen

Tonsillitis/ Pharyngitis/Scharlach	Impetigo	Alle Infektionen+ Scharlach+toxischer Scharlach	Nekrotisierende Fasziitis, Phlegmone, Erysipel
Rheumatogene Stämme M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24+nephritogene Stämme M 1, 4, 12	Nephritogene Stämme M 2, 49, 55, 57, 60	Stämme M 1, 3, 6, 4, 11, 12, 28+Toxine (Superantigene)	M 1, 3+Ausbreitungs- faktoren hochreguliert+ Toxine (Superantigene)
↓	↓	↓	↓
Rheumatisches Fieber	Poststreptokokken- glomerulonephritis	Streptokokken-TSS	Streptokokken-TSS
Poststreptokokken- glomerulonephritis

Abb. 4 ◀ **Scharlach-exanthem**

die höchste Korrelation zum akuten rheumatischen Fieber. Differenzialdiagnostisch kommen Kawasaki-Syndrom, toxisches Schocksyndrom (STSS), Pityriasis rosea und selten eine neu aufgetretene Psoriasis guttata in Betracht.

Die meisten Scharlachfälle verlaufen mild, selten kann es zum lebensbedrohlichen „toxischen Scharlach“, einer foudroyanten Variante mit interstitieller Nephritis, Myokarditis, ZNS-Beteiligung und Schleimhautblutungen kommen [9]. Diese Erkrankung ist vom „streptococcal toxic shock syndrome“ nicht immer eindeutig zu unterscheiden, wird aber in der Literatur abgegrenzt.

In den 80er Jahren wurde ein Anstieg von Scharlacherkrankungen berichtet. In diesem Zusammenhang wurde eine große Zahl von schweren systemischen Manifestationen (Fasziitis, Myositis) mit Scharlachexanthem beschrieben, die zur Definition des „Streptokokken-toxischen-Schocksyndroms“ führte [26, 32].

Haut-, Schleimhaut- und Weichteilinfektionen

GABS sind nach Staphylokokken die zweithäufigsten Erreger von Hautinfektionen und besitzen durch ihre Virulenzfaktoren die Eigenschaft, sich primär über Lymph- und Blutwege flächig auszudehnen. Neben oberflächlichen, umschriebenen Infektionen können sie auch bedrohliche invasive Weichteilinfektionen hervorrufen. Eintrittsort können dabei Schweißdrüsen, Haarfollikel (Follikulitis), aber auch Mikroläsionen auf scheinbar gesunder Haut sein.

Impetigo contagiosa und Ektymata

Impetigo contagiosa kann durch Staphylokokken und GABS ausgelöst werden

und zeigt – beim Eindringen durch eine intakte Hautbarriere – eine lange Inkubationszeit von 7–14 Tagen, bei vorbestehenden Hautläsionen sind nur 2–3 Tage beschrieben. Eintrittsort können Mikroläsionen, aber auch Neurodermitis, Herpes-simplex- oder Varizelleneffloreszenzen darstellen.

Meist ist die Infektion initial wenig schmerzhaft, die typische Hauteffloreszenz stellt ein oberflächliches Vesikel mit leichter zirkumferenter Rötung dar, das rasch zur Pustel fortschreitet, sich flächig ausbreiten kann und honiggelbe Sekretkrusten hervorruft. Betroffen sind meist die untere Extremität, Gesicht und Arme. Im Verkrustungsstadium findet nicht selten eine Superinfektion mit Staphylokokken statt. Eine lokale Therapie ist häufig nicht ausreichend, die Antibiotikaauswahl sollte auch Staphylokokken einbeziehen. Unbehandelt und insbesondere bei schlechten Hygienebedingungen kann Impetigo auch durch Beteiligung tieferer dermaler Hautschichten in Ektymata übergehen und gestanzte Hautdefekte mit Narbenbildung hervorrufen.

Erysipel

Die Erkrankung zeigt eine charakteristische Hautverdickung mit erhabener, um-

schriebener, schmerzhafter, ödematöser Rötung begleitet von Fieber und systemischen Entzündungszeichen. Meist entsteht die Entzündung rasch von einer kleinen Läsion aus und kann sich lymphogen innerhalb der dermalen tieferen Hautschicht ausbreiten, der Übergang in eine Phlegmone oder ein septisches Krankheitsbild kommt vor.

Prädisponierend sind Läsionen mit lymphatischer Abflussstörung, andererseits können Lymphdrängestörungen auch als Folge von rezidivierenden Erysipelinfektionen entstehen.

Meist ist ein promptes Ansprechen auf die – initial immer parenterale – Penizillintherapie zu verzeichnen.

Perianale Dermatitis

Die Erkrankung ist eine unterschätzte und häufig als Mykose fehlgedeutete Ursache für perianale Rötung mit Juckreiz, Schmerz und auch Proktitis im Kleinkindalter. Hier wird insbesondere auf den Streptokokkennachweis bei der Differenzialdiagnose perianaler Mykosen hingewiesen.

Vulvovaginitis

Die Vulvovaginitis durch Streptokokken ist eine häufige Ursache für Juckreiz, Ausfluss, Dysurie und Schmerzen beim Gehen und betrifft Mädchen im Klein- und seltener auch im Schulalter.

Therapie der Streptokokken-A-Infektion

Eine Resistenz gegenüber Penizillin ist bisher nicht beschrieben, daher wird für die Therapie bei Streptokokkentonsillopharyngitis Penicillin V 100.000 IE/kg Körpergewicht und Tag (maximal 3,6 Mio. IE/Tag) in 3 Dosen über 10 Tage empfohlen [4, 9]. Eine einmalige intra-

Abb. 5 ▶ **Schuppung nach Scharlach**

muskuläre Benzathin-Penizillin-Behandlung (600.000–1.200.000 IE) ist eine Alternativmöglichkeit für Sonderfälle mit Problemen der Compliance und erhöhtem Risiko. Eine Therapie mit oralem Benzathin-Penicillin V kann wegen des besseren Geschmacks und des Retardeffekts (2-malige Applikation) in Einzelfällen Vorteile haben, wird aber nicht generell empfohlen.

Als Alternative bei Unverträglichkeit können Cephalosporine (Kreuzallergie mit Penizillin 15%!) oder Erythromycin (Resistenzanstieg) verwendet werden. Tetracycline und Sulfonamide sollten wegen der hohen Resistenzrate keine primäre Anwendung finden, symptomlose Streptokokkenträger werden nicht behandelt.

Durch die Therapie können eitrige Komplikationen und die Ausbreitung des Erregers vermieden werden. Der Ausbruch von rheumatischem Fieber kann zuverlässig noch mit einer Behandlung bis 5 Tage nach Beginn der Racheninfektion verhindert werden.

Kinder können aus epidemiologischer Sicht bereits 24 h nach Therapiebeginn wieder Gemeinschaftseinrichtungen besuchen.

Komplikationen von Haut- und Schleimhautinfektionen

In der Folge einer Tonsillopharyngitis sind abszedierende Lymphadenitis und Peritonsillar- oder retropharyngealer Abszess die wichtigsten lokalen Komplikationen. Daneben kommen auch Otitis media und Sinusitis (insbesondere die Sinusitis ethmoidalis mit orbitaler Beteili-

gung) vor. Zu den schweren systemischen Komplikationen zählen (Tabelle 2):

- Bakteriämie,
- Sepsis,
- septische Absiedlungen,
- Meningitis und
- Pneumonie (Einschmelzungen, Pleuraempyem).

Risikofaktoren für Streptokokkenbakteriämie bei Kindern sind:

- Varizellen,
- Verbrennungen,
- Immunsuppression,
- Alter unter 2 Jahre.

Bei den Streptokokkenfolgekrankheiten, auch als nichteitrige Komplikationen bezeichnet, ist erwähnenswert, dass ein rheumatisches Fieber nie nach Hautinfektionen auftritt, während alle Primärmanifestationen eine Poststreptokokkenglomerulonephritis hervorrufen können (Tabelle 3).

Invasive Streptokokkeninfektionen

Nekrotisierende Fasiitis (Streptokokkengangrän, NF)

Bei der NF entwickelt sich eine Infektion von Haut, Weichteilen und Fasziën, die Muskulatur ist hierbei primär nicht betroffen. Im Rahmen der fulminanten Gewebedestruktion kommt es zu einer überschießenden Aktivierung der Zytokinkaskade, die mit einer hohen Mortalität verbunden ist (Tabelle 4).

Nachdem die Erkrankung als Streptokokkengangrän schon seit dem 19. Jahrhundert durch Kriegschirurgen beschrieben war, trat 1994 in England eine lokale Häufung auf, und auch in den Jahren danach haben Berichte mit größeren Fallzahlen zugenommen. Durch Presseberichte wurde die Erkrankung dann unter dem Begriff „Infektionen mit fleischfressenden Bakterien“ in der Bevölkerung bekannt.

Die Infektion kann durch eine Vielzahl von Bakterien ausgelöst werden. Bei Erwachsenen werden aerob-anaerobe Mischinfektionen 3- bis 4fach häufiger als Reininfektionen mit Streptokokken berichtet, während bei Kindern Streptokokken-A-Infektionen dominieren. Disponierend im Kindesalter wirken:

- Varizellen,
- Operationen,
- Verbrennungen,
- vorbestehende Hautläsionen.

Streptokokkenmyositis und nekrotisierende Fasiitis können fließende Übergänge der gleichen Erkrankung darstellen und stellen auch eine Ursache des Streptokokken-toxischen-Schocksyndroms (STSS) dar.

In den letzten Jahren wurde gehäuft über invasive GABS-Infektionen im Kindesalter nach Varizellen berichtet. Im Rahmen von Varizelleninfektionen erkrankten 1994 (innerhalb von 3 Monaten) im Großraum Kalifornien 24 Kinder an nekrotisierender Fasiitis, Sepsis oder toxischem Schocksyndrom durch GABS, und 4 Kinder verstarben daran [31, 34]. Die Komplikationen traten zwischen dem 3. und 6. Tag der Varizelleninfektion auf. In einer epidemiologischen Untersuchung in Deutschland, die alle Kinderkliniken einschloss, wurden im Jahr 1997 insgesamt 119 Komplikationen bei Varizelleninfektionen gemeldet, davon 31 schwere Lokalinfectionen, die in 2/3 der Fälle auf GABS zurückzuführen waren. Eine nekrotisierende Fasiitis trat zwar nur in 1 Fall auf, trotzdem waren GABS-Infektionen die führende Ursache für dauerhafte Spätfolgen bei infektiösen Komplikationen [34, 35].

Wichtigstes klinisches Leitsymptom außerhalb der Diagnosekriterien ist der inadäquat wirkende, starke lokale Schmerz, der auf die Ischämie der Faszie zurückgeführt wird.

Gewebeödem, Erythem, Blasenbildung und landkartenartig begrenzte Nekrosen treten erst später auf. Initial besteht eine scharf begrenzte, stark schmerzhafte Rötung, die rasch in Blasenbildung mit trübschwarzem Inhalt und zunehmende Beteiligung tiefer Gewebeschichten übergeht, zusätzlich kommt es zu Fieber sowie toxischen Kreislauferscheinungen bis zur Bewusstseinstörung. Erst spät kann durch nervale Nekrosen eine Gefühls- und Schmerzlosigkeit der Extremität auftreten (Tabelle 4).

Differenzialdiagnostisch sind Gasbrand und andere anaerobe Infektionen auszuschließen. Als Hinweis darauf ist eine Krepitation zu werten, die bei der Hälfte der Erwachsenenenerkrankungen beschrieben ist [18]. Bei dieser Erkran-

Tabelle 4

Diagnosekriterien der nekrotisierenden Fasiitis [18]

- Ausgedehnte Nekrose der Faszie mit Ausdehnung in die angrenzende Haut
- Mittlere bis schwere systemische Beeinträchtigung mit Bewusstseinsstörung
- Kein Nachweis von Clostridien im Wundabstrich
- Kein ursächlicher Gefäßverschluss
- Keine primäre Muskelbeteiligung
- Histologisch: Leukozyteninfiltration, fokale Nekrosen der Faszie und des umgebenden Gewebes sowie mikrovaskuläre Thrombosen

Abb. 6 ◀ **Nekrotisierende Faszitis nach operativer Eröffnung und Einlage einer Antibiotikakette**

kung mit sehr hoher Letalität ist die rasche Diagnosestellung entscheidend. Nach sofortiger mikrobiologischer Diagnostik (Sofortpräparate, Kulturmedien) sollte umgehend eine Therapie eingeleitet werden. Die Behandlung besteht – neben Antibiotikatherapie und intensivmedizinischer Kreislaufunterstützung – in einer frühen aggressiven chirurgischen Behandlung mit breiter Faszienöffnung und Nekrosenentfernung, die entscheidend für das Überleben der Patienten ist. Wegen der drohenden Gefahr eines Multiorganversagens müssen diese Patienten intensivmedizinisch überwacht werden (Abb. 6).

Streptokokkenmyositis

Bei dieser Form der invasiven Streptokokkeninfektion tritt eine *primäre* (meist hämatogene) Infektion der Muskulatur auf, die meist die untere Extremität betrifft und zum Kompartmentsyndrom führen kann, Absiedlungen in mehreren Muskelpartien kommen vor. Differenzialdiagnostisch müssen Gasbrand und Erysipel abgegrenzt werden, Ultraschall, CT und Magnetresonanztomographie können sowohl die Muskelbeteiligung als auch eine Gasbildung nachweisen. Therapeutisch wird regelmäßig auch in diesem Fall – neben der systemischen Antibiotikatherapie und Kreislaufüberwachung – eine frühe chirurgische Intervention erforderlich.

„streptococcal toxic-shock-syndrome (STSS)“

Es entwickelt sich foudroyant eine systemische Erkrankung, die mit hohem Fieber und Kreislaufchock einhergeht. Die Erkrankung kann auch von Staphylokokken hervorgerufen werden und wird dann als Staphylokokken-toxisches-

Schocksyndrom bezeichnet. Klinisch sind diese Varianten nicht sicher unterscheidbar. Für beide Erkrankungen ist die Abkürzung STSS gebräuchlich, und beide Erreger können krankheitsauslösende Toxine produzieren.

Viele Fälle sind initial bei menstruierenden Frauen beschrieben, die Tampons oder vaginale Verhütungsmittel benutzten, und wurden meist durch Toxin bildende Staphylokokken ausgelöst. Danach wurde das Krankheitsbild auch im Rahmen anderer Lokalinfectionen oder Bakteriämien beschrieben und in ein „menstruelles und nichtmenstruelles toxisches Schocksyndrom“ unterschieden.

Mitte der 1980er Jahre wurde eine große Zahl von Fällen von TSS assoziiert mit Streptokokkeninfektionen, foudroyantem systemischem Verlauf und hoher Letalität berichtet und Kriterien zur Diagnosestellung (Tabelle 5) entwickelt [26]. Die Gesamtinzidenz wird mit 1–3 Fällen/100.000 Personen angenommen, im Kindesalter ist die Erkrankung noch wesentlich seltener, genaue Daten liegen dazu nicht vor. Eine relativ große Gruppe betrifft menstruierende junge Mädchen und Frauen im Zusammenhang mit Tamponanwendung.

Pathophysiologisch sind GABS mit Toxin produzierenden Stämmen auslösend, deren Exotoxine als Superantigene wirken und hierdurch einen „Zytokinsturm“ mit exzessiver Produktion von IL-6 und TNF- α erzeugen. Klinisch und pathophysiologisch ist die Erkrankung manchmal schwer von einer gramnegativen Sepsis zu unterscheiden. In der Hälfte der Fälle tritt ein scharlachähnliches Exanthem auf (Tabelle 4).

Bedrohlich ist die rasante Entwicklung eines durch Zytokinaktivierung ausgelösten Schockgeschehens mit hohem Fieber, Mikrozirkulationsstörungen, Tachykardie, niedrigen systolischen

und diastolischen (!) Blutdruckwerten. Komplizierend kommen Kapillarleck, Multiorganversagen und Verbrauchskoagulopathie hinzu (Tabelle 6). Bei einer erheblichen Zahl von Patienten bestehen keine Zeichen einer Lokalinfection, und der Eintrittsort bleibt unklar.

Prinzipiell kann jede primäre GABS-Infektion zu einem STSS führen, Racheninfektionen lösen sehr selten ein TSS aus.

Ein großer Teil der nichtmenstruellen Erkrankungen geht von Weichteilinfektionen (Zellulitis, Phlegmone) aus, die bis zur nekrotisierenden Faszitis fortschreiten können.

Neben der frühen Diagnosestellung und einer aggressiven Lokalthherapie –

Tabelle 5

Definition des Streptokokkentoxischen-Schocksyndroms [26]

I Nachweis von Streptokokken der Gruppe A

- Von einer normalerweise sterilen Körperstelle (Blut, Liquor, Pleura- oder Peritonealsekret, Biopsat, Wunde)
- Von einer nicht sterilen Körperflüssigkeit oder -stelle (z. B. Rachen, Sputum, Vagina, oberflächliche Hautverletzungen)

II Klinische Zeichen

- Hypotension: systolischer Blutdruck (<5. Perzentile)
- 2 der folgenden klinischen Veränderungen:
 - Niereninsuffizienz: Kreatinin >177 $\mu\text{mol/l}$ oder Verdoppelung des vorbestehenden Werts
 - Gerinnungsstörungen: Thrombozyten <100.000/ μl oder disseminierte intravasale Koagulation
 - Leberbeteiligung: GOT, GPT oder Bilirubin (>doppelte Norm oder doppelter Ausgangswert)
 - Adult respiratory distress syndrome (ARDS)
 - Generalisierter erythematöser Ausschlag ($\pm$ Blasenbildung)
 - Weichteilnekrose (nekrotisierende Faszitis oder Myositis, Gangrän)

Als gesichert gilt die Diagnose bei Vorliegen der Kriterien Ia und II (a und b), als wahrscheinlich bei Vorliegen der Kriterien Ib und II (a und b)+Ausschluss einer anderen Krankheitsursache

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

Springer

Streptokokkenassoziierte Erkrankungen

Tabelle 6

Diagnostisch relevante klinische Symptome und Befunde bei toxischem Schocksyndrom [26]

Hauptsymptome

- Fieber >38,9°C
- Haut: diffuse, makuläre Erythrodermie
- Herz-Kreislauf: Hypotension, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Zyanose, Ödeme, Schock
- Retrospektives Kriterium: nach 1–2 Wochen Schuppung (Handinnenflächen, Fußsohlen, Finger, Zehen)

Nebensymptome

- Schleimhaut: (Konjunktivitis, Pharynx, Vagina): Hyperämie, Ulzera
- Magen-Darm-Trakt: Erbrechen, wässrige Durchfälle, Bauchschmerzen
- Muskulatur: Myalgien, CK-Anstieg
- Herz: septische Kardiomyopathie, Rhythmusstörung
- Lunge: Tachypnoe, ARDS
- Niere: Oligurie, Kreatininanstieg, Leukozyturie
- Leber: Anstieg von Transaminasen/Bilirubin
- Blut: Verbrauchskoagulopathie, Thrombopenie
- ZNS: Bewusstseinsstörungen

wie bei der nekrotisierenden Faszitis – steht die intensivmedizinische Therapie des Kreislaufschocks im Mittelpunkt. Die Antibiotikatherapie sollte initial das Keimspektrum der gramnegativen Sepsis einbeziehen, davor müssen Blutkultur und Abstriche von Körperhöhlen und verdächtigen Hautinfektionsstellen gewonnen werden. Aus den Kulturen kann auch im Einzelfall gezielt der gentechnische Nachweis des auslösenden Toxins (meist „toxic shock syndrome toxin-1“) geführt werden. In den letzten Jahren wird zu einer initialen kurzfristigen Anwendung von Clindamycin geraten, das unabhängig vom Bakterienwachstum und Virulenzfaktoren wirkt [18, 23]. In Einzelfällen sind hoch dosierte Immunglobuline mit Erfolg eingesetzt worden. Eine initiale Isolierung des Patienten erscheint sinnvoll.

Streptokokkenfolgekrankheiten

β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A sind in der Lage eine Reihe von

schwerwiegenden Nachkrankheiten auszulösen, die als immunologische Reaktion in unterschiedlichen Zeitintervallen nach der Infektion auftreten (Tabelle 7).

Vaskulitiden

Infektionen mit GABS stellen die häufigste Ursache für ein Erythema nodosum im Kindesalter dar und können auch andere Vaskulitiden wie Purpura Schönlein-Henoch oder Panarteriitis nodosa auslösen.

Das Sklerödema adultorum Buschke (engl. scleredema or china-doll-syndrome) ist eine sehr seltene Erkrankung, die durch akutes Auftreten eines indurativen Ödems von Nacken, Schultergürtel, Gesicht, Stamm und bisweilen der proximalen Extremitäten charakterisiert ist. Die plötzliche Entwicklung unter Aussparung

der distalen Extremitäten und die Selbstlimitierung schließen eine Sklerodermie aus. Die Haut fühlt sich hölzern an, die Erkrankung klingt erst nach vielen Monaten ab und wird als Poststreptokokkenkrankung angesehen. Herzeteiligung wie bei ARF ist in Einzelfällen berichtet worden. Histologisch finden sich ein Ödem der Kollagenfasern in der Subkutis und saure Mukopolysaccharidablagerungen. In der Literatur werden auch Virusinfekte als Auslöser dieser Erkrankung diskutiert [6, 11].

Poststreptokokkenglomerulonephritis (PSGN)

Diese häufigste Form des nephritischen Syndroms im Kindesalter betrifft überwiegend Kinder zwischen 6 und 10 Jah-

Tabelle 7

Streptokokkenfolgekrankheiten – Zeitintervall – Infektion – Folgekrankheit

Erkrankung	Zeitintervall [Wochen]
Erythema nodosum, Purpura Schönlein-Henoch	1,5
Poststreptokokkenglomerulonephritis	1,5
Rheumatisches Fieber (ohne Chorea)	2,5
Poststreptokokkenreaktive Arthritis (PSRA)	1
Chorea minor	8–30
PANDAS-Ersterkrankung	25–30?
PANDAS-Rezidiv, -Schub	1–2?
Streptokokkenassoziierte „akute disseminierte Enzephalomyelitis“ (ADEM)	??
Sklerödema (Buschke)	1–6

Tabelle 8

Symptomfrequenz bei Poststreptokokkenglomerulonephritis (modifiziert nach Schärer [24])

Symptom	Häufigkeit [%]	Symptom	Häufigkeit [%]
Makrohämaturie	79	Serumkreatinin erhöht	70
Mikrohämaturie	17	Serumharnstoff erhöht	53
Proteinurie	79	Cholesterin erhöht	41
Proteinurie 1–5 g/m ² Tag	24	Anämie (Hb <11 g/dl)	37
Proteinurie >5 g/m ² Tag	1	Hypertonie (systolisch oder diastolisch)	59
Nephrotisches Syndrom	6	Hypervolämiezeichen (Herzinsuffizienz, Pleuraerguss)	15
Ödeme	46	ZNS-Erscheinungen (einschließlich Kopfschmerz, Erbrechen)	33
Komplement-C3-Erniedrigung	64–90	Konvulsionen	3

Abb. 7a,b ◀ **Ödeme, a Lidödeme bei nephritischem Syndrom, b Lungen-
ödem bei Poststreptokokkenglomerulonephritis (12-jähriges Mädchen)**

ren, davon 2/3 Jungen. Nach älteren Daten [24] wird die Häufigkeit nach 10–20% aller Streptokokken-A-Infektionen angenommen. Die Erkrankung ist in den letzten Jahrzehnten sicher seltener geworden, dafür tritt sie zunehmend nach Hauterkrankungen (Impetigo), aber auch noch nach Racheninfektionen mit GABS auf (Tabelle 8). Endemien (>130 Patienten) nach Ingestion von mit Streptokokken C (!) kontaminierten Lebensmitteln sind berichtet und führen offenbar zu einer ungünstigeren Langzeitprognose der Nierenerkrankung [21].

Kürzlich wurde ein zytoplasmatisches Antigen von Streptokokken als Auslöser der PSGN identifiziert. Es handelt sich um das „nephritis-associated plasmin receptor protein“ (NAP1r), das eine lokale Immunkomplexbildung induzieren kann.

Die PSGN zeigt im Gegensatz zum rheumatischen Fieber ein kürzeres Intervall zur Infektion von 1–(3) Wochen (Tabelle 3).

Die typischen klinischen Erscheinungen sind:

- ▶ Makrohämaturie,
- ▶ Hypertonie,
- ▶ Überwässerung mit Ödemen (Abb. 7a),

- ▶ im Extremfall Nierenversagen mit Kreatininanstieg, Azidose und Oligurie mit eingeschränkter Filtrationsrate.

Klinische Erkrankungsmanifestationen mit Lungenödem (Abb. 7b) oder hypertensiver Krise (Krampfanfall) kommen vor. Dabei ist die Hypertonie nicht alleine durch die Überwässerung erklärt. Bisweilen tritt Flankenschmerz auf, dann können die Nieren auch sonographisch vergrößert sein. In den meisten Fällen zeigt die Erkrankung einen milden nephritischen Verlauf mit spontaner Ausheilung innerhalb von 6–12 Wochen. Der Urinbefund zeigt eine glomeruläre Hämaturie mit Erythrozytenzylindern, dysmorphen Erythrozyten (Phasenkontrastmikroskopie) und eine glomeruläre Proteinurie. Nur ein Teil der Patienten trägt noch Streptokokken im Rachen, die Streptokokkenantikörper ASO und Anti-DNAse-B sind in 50 bzw. 90% der Fälle erhöht.

Weiterhin ist die Erniedrigung des C3-Komplements mit Aktivierung des klassischen und alternativen Komplementwegs typisch, dessen Anstieg auch die Ausheilung anzeigt. Bei persistierender Komplementerniedrigung (über 8 Wochen) oder progredienter Niereninsuffizienz sind andere Formen der Glomerulonephritis zu erwägen, und

erst dann ist eine Nierenbiopsie indiziert (Tabelle 9). Histologisch findet man eine endokapillare diffuse Glomerulonephritis mit den charakteristischen – elektronenmikroskopisch sichtbaren – subepithelialen Ablagerungen („humps“) auf der epithelialen Seite der Basalmembran.

Transitorisches, aber auch persistierendes Nierenversagen kommt in <2% der Fälle vor. Allerdings werden die Langzeitdaten zur Prognose noch immer kontrovers diskutiert. Rezidive sind selten, hierbei wird eine gestörte Antikörperbildung gegen das pathogene Antigen NAP1r vermutet [33]. Auch der Übergang in eine chronische Form mit persistierender Hämaturie ist möglich (Abb. 7). Selten kann die Erkrankung auch als nephrotisches Syndrom mit großer Proteinurie verlaufen. Klinisch sollten Gewicht, Urinmenge, Blutdruck und Urinstatus engmaschig überwacht werden, laborchemisch sind Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff und C3 zu kontrollieren.

Die Therapie der Erkrankung besteht in

- ▶ Flüssigkeitsbilanzierung,
- ▶ Diuretika,
- ▶ Blutdruckkontrolle (Nifedipin, β -Blocker, ACE-Hemmer) und
- ▶ Überprüfung der Nierenfunktion.

Dialyseverfahren sind in der Akutphase nur sehr selten erforderlich. Eine Penicillinbehandlung über 10 Tage zur Streptokokkenradikation wird empfohlen. Bei engen Lebensgemeinschaften oder Schulen – im Zusammenhang mit Hautinfektionen – kann eine Penicillinprophylaxe das Risiko für weitere Erkrankungen verringern. Ansonsten ist eine Penicillinprophylaxe nicht erforderlich.

Tabelle 9

Differenzialdiagnose der hypokomplementämischen Glomerulonephritis mit C3-Erniedrigung

Poststreptokokkenglomerulonephritis
Membranoproliferative Glomerulonephritis
Nephritis bei systemischem Lupus erythematoses
Komplementdefekte
Shuntnephritis
Bakterielle Endokarditis

Tabelle 10

Jones-Kriterien 1992 [25]

Hauptkriterien: Karditis^a, Polyarthrit, Chorea, Erythema anulare marginatum, subkutane Knötchen

Nebenkriterien: Fieber, Arthralgien, BSG- und CRP-Erhöhung, verlängertes PR-Intervall

Die Diagnose RF kann gestellt werden bei:
2 Hauptkriterien oder
1 Hauptkriterium+2 Nebenkriterien

In beiden Fällen wird die Diagnose RF als hochwahrscheinlich angesehen!

Zusätzlich Nachweis einer Streptokokkeninfektion (Kultur, Schnelltest, Streptokokkenantikörpererhöhung oder -anstieg)

^a Die Diagnose ist ausschließlich nach klinischen Kriterien definiert (echokardiographische Befunde sind nicht einzubeziehen)

Ausnahmen der Jones-Kriterien: (Diagnose auch ohne Jones-Kriterien zugelassen)

1. Chorea minor bedarf keiner weiteren Kriterien, lediglich Ausschluss anderer Choreaursachen

2. Larvierte Karditis (chronische Verlaufsform des RF), die Monate nach der akuten Erkrankung über kardiologische Symptome zur Diagnose führt (Fehlen einer anderen plausiblen Erklärung)

3. Rezidive: 1 Hauptkriterium oder Arthralgien oder unklares Fieber oder unklare CRP-Erhöhung jeweils im Zusammenhang mit Hinweisen für Streptokokkeninfektion lassen die Diagnose eines Rezidivs zu

Für die Ausnahmen 1+2 werden die Hinweise auf Streptokokkeninfektion nicht gefordert (lange Latenzzeit!)

Akutes rheumatisches Fieber (ARF)

Epidemiologie

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts war rheumatisches Fieber eine häufige und gefürchtete Erkrankung, die mit ihren kardialen Folgen nach Statistiken von 1935 für bis zu 5% aller Todesfälle bei Kindern und jungen Erwachsenen verantwortlich war. Gegenwärtig ist die Erkrankung in den Industrieländern seltener geworden (Inzidenz <1–5/100.000), und in der Häufigkeitsstatistik für erworbene Herzerkrankungen bei Kindern rangiert das Kawasaki-Syndrom an erster Stelle. In einer Publikation des Deutschen Ärzteblatts von 1999 wurde das Poststreptokokkenrisiko als Phantomrisiko bezeichnet [22], anderer-

seits erinnern die Endemien in den USA („Utah outbreak“), die hohe Frequenz unter der Urbevölkerung Hawaiis, Australiens und Neuseelands sowie die weiter bestehende Häufigkeit in den Entwicklungsländern (10–20 Mio. Erkrankungen/Jahr) daran, dass die Erkrankung keineswegs verschwunden ist. In den letzten 12 Jahren sind in Berlin über 80 Fälle von ARF aufgetreten [15, 16]. Nach mündlichen persönlichen Mitteilungen kommen auch in anderen Ballungsräumen (München, Ruhrgebiet) weiterhin Fälle von ARF vor.

Ätiologie und Pathogenese

ARF wird durch bestimmte rheumatogene Streptokokkenstämme ausgelöst, die an der Oberfläche charakteristische M-Proteine aufweisen (Tabelle 3). Es besteht eine Kreuzreaktivität mit kardialen und neuronalem Gewebe. Antineuronale Antikörper finden sich signifikant häufiger bei ARF und Chorea minor.

Eine individuelle und familiäre Disposition ist bekannt, es erkranken auch bei Endemien nur <3% der mit dem rheumatogenen Streptokokkenstamm infizierten Personen an ARF. Die Ausprägung des HLA-Merkmals DRB1*16 und des B-Zell-Markers D8/17 disponieren für ARF, Angaben über familiäre Erkrankungen schwanken von 5–64% [15].

Diagnosestellung und Klinik

Der Altersgipfel liegt um das 10. Lebensjahr, aber auch andere Altersgruppen sind betroffen. Bei Kindern unter 4 und Erwachsenen über 45 Jahren ist ARF eine Rarität. In den Diagnosekriterien nach Jones sind die wichtigsten klinischen Symptome aufgelistet. Diese Kriterien wurden 1944 ursprünglich für die retrospektive Untersuchungen entwickelt und inzwischen 3-mal revidiert. Die Unschärfe der Kriterien zeigt sich auch an den zahlreichen Ausnahmen, die seit der letzten Revision 1992 zugelassen sind (Tabelle 10).

Formell werden die Kriterien von zahlreichen, systemisch verlaufenden Arthritisformen anderer Genese erfüllt. Andererseits bleiben weiterhin dopplerechokardiographische Kriterien bei der Diagnosestellung nach Jones unberücksichtigt. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass bei dem „Utah outbreak“ etwa 80% aller Patienten echokar-

diographisch eine Herzbeteiligung aufwiesen, die zur Hälfte klinisch inapparent verlief. An diesem Punkt wird die Limitierung der Jones-Kriterien deutlich und die Bedeutung der Echokardiographie in differenzialdiagnostisch schwieriger Situation bestätigt [16, 28, 29]. Zur Unterscheidung der Minimalbefunde von Klappeninsuffizienzen, die durch die moderne Farbdopplertechnik gefunden werden, wurden Kriterien vorgeschlagen [28]. Die Laborsensitivität wird in Tabelle 1 dargestellt.

Arthritis. Die Arthritis ist meist mit periartikulärer Schwellung, Rötung, Überwärmung und starkem Schmerz, aber auch Berührungsempfindlichkeit verbunden, typischerweise findet sich eine migratorische Polyarthrit. Meist sind die großen Gelenke betroffen, aber auch die Finger-, Zehen sowie die Zwischenwirbelgelenke können in bis zu 25% der Fälle beteiligt sein.

Karditis. Die Karditis kann alle Herzabschnitte betreffen, meist steht die Klappenbeteiligung („Valvulitis“) im Vordergrund. In der Initialphase finden sich überwiegend Klappeninsuffizienzen von Mitralklappen- und Aortenklappen, denen nach Jones die entsprechenden Auskultationsbefunde zugeordnet werden. Pathophysiologisch liegt eine Endokarditis serosa (Verquellung des Klappenapparats) zugrunde, die in etwa 50% der Fälle reversibel ist. Sie kann allerdings auch durch hochgradige Insuffizienz oder Sehnenfadenabriss zu bedrohlicher akuter Herzinsuffizienz führen. Betroffen sind die Mitralklappe in 60%, Aorten- und Mitralklappe in 30% sowie isoliert die Aortenklappe in 10% der Fälle (Tabelle 11).

Tabelle 11

Epidemie in UTAH (USA) 1985–1986 [29]

Organbeteiligung	n
Polyarthrit	14
Karditis	14
Chorea	4
Karditis+Polyarthrit	43
Karditis+Chorea	14
Karditis+Chorea+Polyarthrit	6
Polyarthrit+Chorea	4
Gesamtzahl	99

Abb. 8 ◀ **Erythema anulare marginatum bei rheumatischem Fieber**

Endokarditis verrucosa und Aschoff-Granulome, gefolgt von der Vernarbung, sind spätere Stadien der Erkrankung, die erst dann in definitive kombinierte Herzfehler mit Insuffizienz und Stenose münden.

Erythema anulare marginatum. Die Erkrankung (Abb. 8) trat bei den in den letzten Jahrzehnten beschriebenen Fällen extrem selten auf (<3%), hat aber eine hohe Spezifität. Klinisch handelt es sich um flüchtige ring- und girlandenförmige Hauterscheinungen, die besonders am Stamm auftreten.

Subkutane Knötchen. Die subkutanen Knötchen sind ebenfalls bei den aus den Industrienationen berichteten Fällen der letzten Jahrzehnte eine Rarität. Sie treten im Bereich der Sehnencheiden, Gelenkkapsel und am Periost auf und sind histologisch von den Rheumaknoten nicht unterscheidbar (Tabelle 1).

Chorea minor. Die Chorea minor (Synonym: Chorea Sydenham) – in den 40er Jahren noch bei 50% der Patienten mit RF beobachtet – tritt derzeit nur in 10–20% der Fälle auf. Sie zeigt sich Wochen bis Monate nach den anderen Zeichen des RF, nicht selten findet sich anamnestisch kein sonstiges Hauptsymptom des ARF, auch anamnestische Angaben über Streptokokkeninfekte fehlen häufig. Das pathologische Bewegungsmuster besteht aus abrupt einschließenden unwillkürlichen Bewegungen, die sich nicht monomorph wiederholen und häufig eine schraubenförmige Komponente und Seitenbetonung aufweisen (Abb. 9).

Die Erkrankung betrifft überwiegend Mädchen, meist mit schleichendem Beginn mit innerer Unruhe und emo-

tionaler Labilität einhergehend und wird oft zunächst als Tic oder psychosomatische Erkrankung gedeutet.

Sämtliche Streptokokkenantikörper können fehlen! Andere Choreursachen sind im Zweifelsfall auszuschließen. Die Erkrankung dauert meist mehrere Monate; Rezidive und selten auch chronische Verläufe sind beschrieben. Während der Utah-Epidemie war bei 57% der Choreafälle eine auskultatorisch stumme, aber echokardiographisch nachweisbare Mitralinsuffizienz feststellbar. Ein simultanes Auftreten von Chorea mit der Arthritismanifestation des ARF ist sehr selten [29].

Therapeutisch sind für leichte Verlaufsformen Benzodiazepine, bei schweren Fällen auch moderne Neuroleptika (in Risikoabwägung) als wirksam beschrieben. Eine Steroidbehandlung zeigt keinen sicheren Effekt.

PANDAS. Mit der Bezeichnung „pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders, associated with streptococcal infections“ werden neuropsychiatrische Krankheiten mit Zwangsstörungen wie Tics und das Tourette-Syndrom zusammengefasst, die sich nach Streptokokken-A-Infektionen entwickeln oder verschlechtern. Obwohl die Literatur nicht eindeutig ist, sprechen wesentliche Daten für eine Autoimmunreaktion und ähnliche biologische Mechanismen wie bei der Chorea minor [20]. So wird der B-Zell-Marker D8/17 (Assoziation mit ARF und Chorea minor) im Vergleich zu gesunden Menschen um den Faktor 5 häufiger auch bei Patienten mit PANDAS gefunden. Ebenso ist für Patienten mit Anorexia nervosa ein solcher Zusammenhang beschrieben worden.

Choreapatienten zeigen ähnliche psychische Veränderungen wie PAN-

DAS. Pathogenetisch werden bei Chorea und PANDAS antineuronale Antikörper (molekulares Mimikry) angenommen und auch gehäuft nachgewiesen. Bisher liegen – auch durch das Fehlen randomisierter Studien – keine verbindlichen Empfehlungen hinsichtlich einer antibiotischen Therapie oder Prophylaxe vor.

Die Kriterien für die Diagnosestellung von PANDAS wurden 2002 veröffentlicht:

- ▶ Beginn zwischen dem 3. Lebensjahr und der Pubertät,
- ▶ episodischer Verlauf mit abrupten Exazerbationen,
- ▶ Symptombeginn und Exazerbationen zeitlich mit Streptokokken-A-Infektionen assoziiert,
- ▶ neurologische Auffälligkeiten während der Exazerbationsphasen.

In einer Publikation aus dem Department of Neurology Great Ormond Street in London wurde 2001 eine Serie von 10 Patienten mit streptokokkenassoziiert akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) publiziert. Bei allen wurden Antikörper gegen Basalganglienantigene nachgewiesen, während bei 80 Kontrollpatienten (davon 40 nach Streptokokkeninfektionen) keine Antikörper gefunden werden konnten [8].

Therapie

Streptokokkenradikation. Nach Rachenabstrich und Streptokokkenschelltest (unabhängig vom Ergebnis) wird ein Behandlungszyklus mit Penicillin V (100.000 IE/kg Tag in 3 Dosen, maximal 3-mal 1,2 Mega) über 10 Tage durchgeführt (2. Wahl: Zephalosporine, Erythromycin).

Empfehlung zur Reinfektionsprophylaxe [25]: Benzathin-Penicillin G:

- ▶ 600.000 IE bei einem Körpergewicht <27 kg,
- ▶ 1,2 Mio. IE bei >27 kg Körpergewicht i. m.

Das Intervall der Depotinjektion beträgt dabei beim Standardrisiko 28 Tage, bei Hochrisikoumfeld oder fixiertem Herzfehler 21 Tage.

Obwohl die Daten der Cochrane Data Base deutliche Vorteile für die i. m. Penizillinprophylaxe aufzeigen

Abb.9a–d ◀ **Starke Ausprägung einer Chorea minor bei einem 13jährigen Mädchen (von Videosequenz)**

[19], wird die i. m. Gabe häufig von Patienten abgelehnt. Nach Daten aus Brasilien besteht dann bei teilweise verbesserter Compliance die individuelle Möglichkeit einer oralen Prophylaxe [12]. Als Alternativmedikamente stehen Makrolide und Zephalosporine zur Verfügung, die Tonsillektomie hat keinen nachgewiesenen präventiven Nutzen (Tabelle 12).

Endokarditisprophylaxe. Bei bleibenden Herzklappenschäden wird zusätzlich eine Prophylaxe der bakteriellen Endokarditis (entsprechend den aktuellen kardiologischen Empfehlungen) notwendig. Im Aufklärungsgespräch sollte auf eine optimale Zahnpflege und Kariesprophylaxe hingewiesen werden.

Antiphlogistische Therapie der Karditis. Seit den kontrollierten Studien der 50er Jahre

und neueren Metaanalysen existieren keine besseren Daten. Für eine „leichte Karditis“ wird Azetylsalizylsäure (ASS) 90–120 mg/kg Tag (unter Spiegelkontrolle) empfohlen. Für die klinische und laborchemische Rückbildung der Arthritis und der Entzündungszeichen scheint Naproxen ähnlich gut zu wirken [27] und wird von einigen Arbeitsgruppen wegen der Probleme mit ASS bevorzugt, allerdings liegen zur Vermeidung kardialer Folgen keine ausreichenden Daten vor.

Schwere Karditisfälle werden initial mit Prednison oder Prednisolon (2 mg/kg/Tag maximal 80 mg/Tag in 2–3 Dosen) behandelt. Eine Dosisreduktion soll dann frühestens nach 2–3 Wochen um 25–30% pro Woche auf 0,25 mg Prednisolon/kg Tag erfolgen, dann können die Steroide unter Überlappung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (Magenschutz) langsam stufenweise reduziert werden.

Zur Therapiekontrolle sollten die Entzündungsparameter BSG und CRP herangezogen werden. Bei den neuen Therapieverfahren zeigt die hochdosierte Immunglobulintherapie in Studien keinen sicheren Effekt [30]; die Steroidpulstherapie zeigt keine Vorteile gegenüber der konventionellen Therapie [2]. Es sollte beachtet werden, dass die Entzündungsphase beim RF (ohne Behandlung) durchschnittlich 3 Monate dauert, daher muss in dieser Phase unter Therapiereduktion noch mit einem Aufflammen der Entzündung („rebound“ ohne Neuinfektion) gerechnet werden, die in älteren Untersuchungen bei 30% der Fälle auftrat [17]. Daher ist die Therapie über insgesamt 3 Monate nach Krankheitsbeginn fortzuführen. Unter Kontrolle der Entzündungsparameter und Penizillinprophylaxe kann erst danach die Erkrankungsperiode als abgeschlossen angesehen werden.

Tabelle 12

Dauer der Antibiotikaphylaxe nach RF [7, 25]

Kategorie	Dauer
RF mit Karditis und bleibendem Herzklappenfehler ^a	Mindestens 10 Jahre nach letzter RF-Episode und mindestens bis zum 40. Lebensjahr, manchmal lebenslang
RF mit Karditis, aber ohne bleibende Herz(klappen)erkrankung ^a	10 Jahre oder bis ins Erwachsenenalter hinein, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist
RF ohne Karditis	5 Jahre oder bis zum 21. Lebensjahr, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist

^a Diagnose klinisch oder echokardiographisch!

Die Behandlung einer Herzinsuffizienz richtet sich nach den üblichen Prinzipien. In seltenen schwersten Einzelfällen können auch in der Akutphase kardiochirurgische Notfalleingriffe (Thrombektomie, Klappenersatz, Pumpersatz) erforderlich werden.

Die Prognose des ARF wird – mit Ausnahme der persistierenden Choreafälle – durch die Schwere der initialen Herzbeteiligung und durch die Rezidive bestimmt.

Krankheitsrezidive (Neuinfektion) erlitt in der Ära vor Penizillin jeder 4. Patient, danach wurde bis 1969 ein Rückgang auf 1:35 verzeichnet. Nach Daten aus den Jahren 1940–1950 waren von Kindern mit initial starker Herzvergrößerung nach 10 Jahren 71% verstorben [17], ähnliche Daten werden aus ärmeren Ländern berichtet. Nach aktuellen Daten einer prospektiven Studie an 85 Kindern in Indien hatten nach 5 Jahren 39% aller Kinder mit ARF bleibende Herzklappenveränderungen. Die Rezidivrate unter konsequenter Prophylaxe ist mit 0,006 pro Patient und Jahr extrem niedrig, dies unterstreicht die Bedeutung einer konsequenten Penizillinanwendung. Die meisten Rezidive treten im ersten Jahr nach der Initialerkrankung auf und sind mit einem hohen Risiko neuer Herzaaffektionen sowie der Verschlimmerung bestehender Klappenschäden verbunden [15].

Poststreptokokkenreaktive Arthritis (PSRA)

Die poststreptokokkenreaktive Arthritis (PSRA) wurde erstmals 1959 als eigen-

ständiges Krankheitsbild beschrieben und erst nach 20 Jahren wieder in der Literatur erwähnt.

Kriterien der poststreptokokkenreaktiven Arthritis sind:

- ▶ vorangegangener Streptokokkeninfekt,
- ▶ kürzeres Intervall als ARF,
- ▶ akute Arthritis symmetrisch oder asymmetrisch,
- ▶ nichtmigratorisch, protrahiert oder rekurrend,
- ▶ geringes Ansprechen auf nichtsteroidale Antiphlogistika,
- ▶ kein Erfüllen der Jones-Kriterien oder deren Ausnahmen.

Die PSAR zeigt – im Gegensatz zu den meisten anderen reaktiven Arthritiden – keine Assoziation mit HLA B27. Da die Definition der Erkrankung unscharf ist und das Risiko eines späteren Auftretens des ARF mit Herzbeteiligung (6–15%) sehr unterschiedlich angegeben wird, schwankt die Empfehlung einer Penizillinprophylaxe hier zwischen 3 und 12 Monaten. Bis zum Vorliegen weiterer Daten sollte das individuelle Risikoprofil (Reiseanamnese, Familienanamnese, Umfeld) in die Empfehlung einbezogen werden.

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, dass auch aus Ländern mit derzeit hoher Prävalenz von ARF gehäuft länger persistierende Gelenkerkrankungen und auch Monarthritiden in Zusammenhang mit akutem rheumatischem Fieber berichtet werden, und sich erneut die Frage ergibt, ob es sich bei der PSRA um eine besondere Verlaufsform des rheumatischen Fiebers

handelt. So wurden aus der australischen Urbevölkerung (ARF, $n=555$) bei 17% eine isolierte Monarthrit und bei 25% subfebrile Fälle von rheumatischem Fieber berichtet [3].

Fazit für die Praxis

Neue Kenntnisse über molekulare Zusammenhänge der Virulenz von GABS und Superantigenreaktionen mit fulminanter Aktivierung der Zytokinkaskade haben das Verständnis für die Pathophysiologie der schweren invasiven Streptokokkeninfektionen verändert. Die diagnostische Zukunftserwartung liegt bei weiter verbesserten Schnelltests mit einer Spezifität, die auch eine Aussage über die Virulenz und die Rheumatogenität der Streptokokkenstämme erlaubt.

Hinsichtlich der Prophylaxe ist inzwischen ein Impfstoff mit 26 typenspezifischen M-Protein-Fragmenten nach hoffnungsvollen Tierexperimenten in klinischer Erprobung [3]. Diese Vakzine enthält M-Protein-Fragmente der wichtigsten pathogenen Serotypen, die Tonsillopharyngitis, invasive Infektionen und rheumatisches Fieber hervorrufen. Inwieweit die immunologischen Veränderungen (shift) unter den mehr als 130 bekannten Streptokokkenstämmen die Effektivität der Impfung beeinflussen wird, ist noch Gegenstand kontroverser Diskussionen [14].

Widmung. Prof. Dr. Burghard Stück, ehem. Chefarzt der Kinderklinik des Virchow Klinikums, zum Geburtstag gewidmet

Literatur

1. Bottas A, Richter M A (2002) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. (PANDAS). *Pediatr Infect Dis J* 21: 67–71
2. Camara EJ, Braga JC, Alves-Silva LS, Camara GF, Da Silva Lopes AA (2002) Comparison of an intravenous pulse of methylprednisolone versus oral corticosteroid in severe acute rheumatic carditis: a randomized clinical trial. *Cardiol Young* 2: 119–124
3. Carapetis JR, Curri BJ (2001) Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monarthrit and low grade fever. *Arch Dis Child* 85: 223–227
4. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics (2000) Report of the Committee On Infectious Diseases. In: Pickering LK (ed) 2000 Red Book, 25th edn., Elk. Grove Village

5. Corneli H (2001) Rapid strep tests in the emergency department: an evidence-based approach. *Pediatr Emerg Care* 17: 272–278
6. Cron RQ, Swetter SM (1994) Scleredema revisited. A poststreptococcal complication. *Clin Pediatr (Phila)* 33: 606–610
7. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S (1995) Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 96: 758–764
8. Dale RC, Church AJ, Cardoso F, Goddard E, Cox TC, Chong WK, Williams A, Klein NJ, Neville BG, Thompson EJ, Giovannoni G (2001) Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol* 50: 588–595
9. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (1997) Handbuch, 2. Aufl. Futuramed, München
10. Giesecker KE, Mackenzie T, Roe MH, Todd JK (2002) Comparison of two rapid *Streptococcus pyogenes* diagnostic test with a rigorous culture standard. *Pediatr Infect Dis J* 21: 922–927
11. Greenberg LM, Geppert C, Worthen HG (1963) Scleredema „adultorum“ in children. *Pediatrics* 32: 1044–1054
12. Herdy GV, Souza DC, Barros PB, Pinto CA (1996) Secondary prophylaxis in rheumatic fever. Oral antibiotic therapy versus benzathine penicillin. *Arq Bras Cardiol* 67: 331–333
13. Hu MC, Walls MA, Stroop SD, Reddish MA, Bernard Beall B and Dale JB (2002) Immunogenicity of a 26-valent group A streptococcal vaccine. *Infect Immun* 70: 2171
14. Kaplan EL, Wotton JT, Johnson DR (2002) Dynamic epidemiology of group A streptococcal serotypes. *Lancet* 359: 2115–2116
15. Keitzer R, Wahn V (2001) Rheumatisches Fieber. In: Wahn V (Hrsg) *Rheumatische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. Hans Marseille, München, S 411–419
16. Keitzer R, Schmitz L, Stück B, Wahn U, Bein G (1996) Rheumatisches Fieber, das Spektrum der Organbefunde bei 50 Kindern (1988–1995). *Monatsschr Kinderheilkd* 44: 1295 (abstr)
17. Köttgen U (1966) In: Opitz H, Schmid F (Hrsg) *Handbuch der Kinderheilkunde*, Bd 3. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 822–839
18. Kujath E, Eckmann, C (1998) Die nekrotisierende Faszitis und schwere Weichteilinfektionen durch Gruppe-A-Streptokokken: Diagnose, Therapie und Prognose. *Dtsch Arztebl* 8: A408
19. Manyamba J, Mayosi BM (2002) Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD002227
20. Murphy TK, Goodman WK, Ayoub EM, Voeller KK (2000) On defining Sydenham's chorea: where do we draw the line? *Biol Psychiatry* 47: 851–857
21. Pinto SW, Sesso R, Vasconcelos E, Watanabe YJ, Pansute AM (2001) Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 38: 249–255
22. Porzolt F, Ohletz A (1999) Kunstfehler und Phantomrisiken. *Dtsch Arztebl* 96: B2089
23. Reinert (2001) *Streptokokkenkrankungen – Prävention, Diagnostik, Therapie*. Thieme, Stuttgart New York
24. Schärer K (2001) Poststreptokokkenglomerulonephritis. In: Schärer K, Mehls O (Hrsg) *Pädiatrische Nephrologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York
25. 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 (1992) Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. *JAMA* 268: 2069
26. The working group on severe streptococcal infections (1993) Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. *JAMA* 269: 390
27. Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Padeh S, Goldman R, Wolach B, Vollach B (2000) The use of naproxen in the treatment of children with rheumatic fever. *J Pediatr* 139: 340
28. Veasy LG (2001) Time to take soundings in acute rheumatic fever. *Lancet* 357: 1994–1995
29. Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, Ruttenberg HD, Boucek MM, Roth SJ, Tait VF, Thompson JA, Daly JA, Kaplan EL (1987) Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 316: 421–427
30. Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM, Whitlock RM, Ameratunga RV, Cairns LM, Lennon DR (2001) Intravenous immunoglobulin in acute rheumatic fever: a randomized controlled trial. *Circulation* 103: 401–406
31. Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, Kim KS, Arrieta A, Schlievert PM, Kaplan EL, Werner SB (1996) Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in Southern California. *Pediatr Infect Dis J* 15: 146–150
32. Wald R (1999) Expanded role of group A streptococci in children with upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 18: 663–665
33. Watanabe T, Yoshizawa N (2001) Recurrence of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 16(7):598–600
34. Zerr DMN, Alexander ER, Duchin JS, Koutuky LA, Rubens CE (1999) A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 103: 783
35. Ziebold C, Kries R von, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ (2001) Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 108: E79