

- of hypercholesterolemia. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; August 2011
13. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. June 2008. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/lipid/lipidrs.htm>
 14. New Zealand Guidelines Group. New Zealand Cardiovascular Guidelines Handbook: A summary resource for primary care practitioners. 2nd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2009
 15. Rosenson RS. ATP III guidelines for treatment of high blood cholesterol. UpToDate. Literature review current through: Jun 2012. This topic last updated: Jan 5, 2010. Online: www.uptodate.com
 16. Timo Strandberg und Hannu Vanhanen. Behandlung der Hyperlipidämie. EbM-Guidelines. 3.8.2010 Artikel ID: ebd00463 (024.054). Online: www.ebm-guidelines.de
 17. J Genest, R McPherson, J Frohlich, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. Can J Cardiol 2009; 25: 567–579
 18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143



Die Rolle von Antibiotika in der Prävention von rheumatischen Streptokokken-Folgeerkrankungen

The Role of Antibiotics to Prevent Non-Suppurative Complications of Streptococcal Infections

Frage

Ist es gerechtfertigt, eine Infektion mit Gruppe-A-Streptokokken wie z.B. eine Tonsillitis alleine deshalb antibiotisch zu behandeln, um damit nicht-eitrigen Folgeerkrankungen (Glomerulonephritis, Akutes rheumatisches Fieber mit Karditis) vorzubeugen?

Antwort

Die internationalen Leitlinien sind sich darüber einig, dass in unseren Breiten der Einsatz von Antibiotika mit dem einzigen Ziel der Prävention einer nicht-eitrigen Komplikation bei Streptokokkeninfekten nicht gerechtfertigt ist. Eine antibiotische Therapie ist dagegen sehr wohl indiziert bei entsprechender klinischer Schwere der Primärerkrankung, dem Auftreten von eitrigen Komplikationen und potenziell gefährlichen Verläufen, bei Risikopatienten sowie unter besonderen Umständen, wie z.B. epidemischem Auftreten.

Question

Is it justified to treat group A beta-haemolytic streptococcal infections with antibiotics, specifically to prevent non-suppurative complications (acute glomerulonephritis, acute rheumatic fever)?

Answer

The international guidelines substantially agree, that in industrialised countries, the use of antibiotics, specifically to prevent non-suppurative complications is not justified. However antibiotics should not be withheld in severe cases of primary infection, if suppurative complications arise, in potentially dangerous situations, in patients at risk as well as in certain unusual circumstances, such as epidemics.

Hintergrund

Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (GAS) sind die häufigsten bakteriellen Erreger von Pharyngitis/Tonsillitis sowie die Erreger des Scharlachs. Es wird geschätzt, dass 15 % der Schulkinder und 4–10 % der Erwachsenen min-

destens einmal jährlich eine Infektion mit diesem Erreger durchmachen. Gefürchtet ist hierbei weniger die Infektion an sich, sondern etwaige eitrige Komplikationen (z.B. Peritonsillarabszess) sowie **nicht-eitrige Folgeerkrankungen**. Zu letzteren zählen das Akute Rheumatische Fieber (**ARF**) und die

Akute Post-Streptokokken-Glomerulonephritis (**APSGN**). Diesen gefürchteten nicht-eitrigen GAS-Folgeerkrankungen ist gemeinsam, dass es sich um infekttgetriggerte, autoimmunologische Prozesse handelt. Dabei spielen die genetische Disposition des Wirtes und das rheumatogene Potenzial des Bakterien-

stammes eine entscheidende Rolle. Keinen Einfluss scheint die Schwere der primären Streptokokkeninfektion zu haben.

Es ist gängige Praxis, im Sinne der Prävention von Folgeerkrankungen auch Patienten mit geringen Beschwerden antibiotisch zu behandeln.

Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Haben Patienten, die bei Streptokokkeninfekt/Scharlach (P) ein Antibiotikum einnehmen (I), verglichen mit Patienten ohne antibiotische Therapie (C), Nachteile in Bezug auf nicht-eitrige Folgeerkrankungen (O)?

Suchstrategie

Wir durchsuchten die internationalen Leitliniendatenbanken und fanden verwertbare Aussagen zur Fragestellung bei: *DEGAM* (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, GER), *SIGN* (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, UK), *NICE* (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK), *NZGG* (New Zealand Guidelines Group, NZL), *Finnische EBM-Guidelines* (The Finnish Medical Society Duodecim, FIN) und *SSER* (Servizio regionale Emilia-Romagna, ITA). In Sekundärdatenbanken fanden sich Aussagen in der *Cochrane Library* und in *Clinical Evidence*. Die Primärliteratur wurde nicht systematisch durchsucht.

Ergebnisse

Antibiotika sollten im Fall von Infektionen, die durch Gruppe-A-Streptokokken verursacht sein könnten bzw. sind, in unseren Ländern nicht einzig zum Zweck der Prävention einer APSGN und eines ARF eingesetzt werden [1–5]. Ein solches Vorgehen scheint jedoch in Ländern mit einer nach wie vor hohen Inzidenz von nicht-eitrigen Folgeerkrankungen und in speziellen Situationen, wie z.B. epidemischem Auftreten, gerechtfertigt [4, 5].

Dazu finden sich in der Literatur die folgenden Begründungen.

Rückgang der Inzidenz nicht-eitriger Folgeerkrankungen in westlichen Industrieländern

- Das Auftreten von schwerwiegenden nicht-eitrigen Komplikationen in Folge einer GAS-Infektion ist heutzutage in den meisten Industrieländern sehr selten geworden [1, 2].
- Die Inzidenz der **APSGN** liegt in den entwickelten Ländern zwischen 2–6/100.000. Die Inzidenz des **ARF** liegt bei 1–10/100.000 (in Dritte-Welt-Ländern hingegen ein ernstes Problem mit einer Prävalenz von bis zu 500/100.000) [1].
- Als Ursachen für den Rückgang in den Industrieländern werden eine rückläufige Zirkulation von rheumatogenen GAS-Stämmen, verbesserte sozioökonomische Bedingungen und bessere Wohnverhältnisse (vermindertes Risiko der Übertragung von Mensch zu Mensch) angenommen. Die Einführung der Penicillinbehandlung wird als weiterer begünstigender Faktor zwar diskutiert, jedoch nicht für entscheidend gewertet [1].

Evidenz für die präventive Wirkung von Antibiotika

- In mehreren Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass Antibiotika die Inzidenz des **ARF** signifikant um 2/3 senken können (IA) (pooled RR = 0.29 CI 0.18–0.44, $p < 0.0001$) [1,2,4,5]. Die belegte präventive Wirkung einer antibiotischen Behandlung in Bezug auf ARF stützt sich aber vor allem auf Studien aus den 50er-Jahren mit hohen Durchseuchungsraten (teilweise untersucht in einer Streptokokken-Epidemie in mehreren Militärlagern, in denen die Inzidenz von ARF ca 3 % betrug) (IA). Bei so hohen Inzidenzraten macht dann eine Senkung des Risikos um zwei Drittel [Relative Risiko Reduktion (RRR) – auch umgerechnet als absolute Risikoreduktion (ARR)] Erhebliches aus: nämlich 2 pro 100 Patienten weniger. Bei dieser RRR und bei heutigen Inzidenzraten von nur 5/100.000, würde dies eine absolute Risikoreduktion von nur gut 3/100.000 ausmachen.
- In neueren Untersuchungen konnte auch daher schon die präventive Wirkung einer Antibiose aufgrund der ge-

ringen Fallzahl nicht mehr statistisch signifikant gesichert werden [1]. In einer Metaanalyse aus 10 RCTs fanden sich für den Zeitraum zwischen 1950–1961 nur noch 111 Fälle von ARF; in den verbleibenden 5 RCTs zwischen 1987–2000 gab es sogar keine Fälle von ARF mehr [5]. Eine ähnliche Aussage trifft eine weitere Metaanalyse [4].

- In einer Metaanalyse aus 16 Studien stammten 6 Studien aus dem primärärztlichen Bereich (insgesamt 2267 Erwachsene und Kinder). Es wurde kein einziger Fall von ARF beobachtet [2].
- In Neuseeland zeigt sich kein Rückgang der Inzidenz des ARF in den letzten drei Jahrzehnten – trotz der dort üblichen großzügigen antibiotischen Prophylaxe [6].
- In Bezug auf die **APSGN** gibt es keine Evidenz für die präventive Wirkung einer antibiotischen Therapie bei GAS-Infektionen [1, 5]. Nur eine Metaanalyse aus dem Jahre 2011, die 10 Studien mit insgesamt 5147 Patienten (Penicillin vs. Placebo) untersuchte, kam zu dem Schluss, dass sich ein Trend zur protektiven Wirkung zeige, dieser jedoch aufgrund zu niedriger Fallzahlen (also kaum APSGN in diesem großen Kollektiv) nicht statistisch belegbar sei [4].
- Die meisten Studien untersuchten die Wirksamkeit von Penicillin: Somit wäre ein präventiver Effekt – wenn überhaupt – nur für Penicillin belegt [4]. Untersuchungen zu anderen Antibiotika sind – trotz groß angelegter RCTs – an den niedrigen Fallzahlen des Auftretens von APSGN gescheitert [1].

Probleme der antibiotischen Therapie

Penicillin und andere β -Laktam-Antibiotika sind nicht frei von Nebenwirkungen. Zu den gefürchtetsten gehören die allergischen Reaktionen, die sich mit einer Häufigkeit von 7–40/1000 Behandlungen manifestieren. Tödliche Verläufe findet man in 1–3/100.000 Behandlungen [1]. Eine unkritische Gabe von Antibiotika führt unweigerlich zum Auftreten von Resistenzen und erschwert somit eine zielgerichtete Thera-

pie für jene Patienten, bei denen diese wirklich indiziert ist [5].

Mangelnde Korrelation zwischen klinischer Schwere und Auftreten von Folgeerkrankungen

Die klinische Schwere der GAS-Infektion selbst hat keinen Einfluss darauf, ob ein Patient an ARF oder APSGN erkrankt oder nicht [1, 6]. Epidemiologische Erhebungen aus den USA und Holland zeigten, dass ein bis zwei Drittel der an ARF erkrankten Patienten im Vorfeld entweder gar keine Halsschmerzen hatten, oder diese so gering waren, dass die Patienten den Hausarzt erst gar nicht aufsuchten [1].

Auch der asymptomatische GAS-Trägerstatus (Häufigkeit in der Bevölkerung laut Literatur 8–40 %) konnte, bei guter Studienlage, nicht mit einem erhöhten Risiko, an ARF zu erkranken, in Zusammenhang gebracht werden [6].

Indikationen für eine sofortige antibiotische Therapie

- Für einige Autoren besteht eine Therapieindikation bei entsprechender Klinik (Halsschmerz, Tonsillitis, Fieber) *und* einem positiven Erregernachweis (Kultur), wobei keine Evidenz angegeben wird [7].
- Bei Zeichen ernster Komplikationen (Peritonsillarabszess, Mastoiditis, abszedierende Lymphadenitis u.a.) [1, 2].
- Bei epidemischem Auftreten [2]: Als ein epidemisches Auftreten von GAS wird das Auftreten von zwei oder mehr Fällen angesehen, welche auf eine gemeinsame Quelle zurückzuführen sind [6].
- Bei Risikopatienten: schwere pulmonale, kardiovaskuläre, renale, hepatische und neuromuskuläre Erkrankungen, immunsupprimierte Patienten und solche mit zystischer Fibrose [1].
- Bei Patienten mit ARF in Eigen- oder Familienanamnese (hier auch Sanie-

rung bei asymptomatischem GAS-Trägerstatus indiziert) [1, 8].

- Bei Patienten mit Scharlach: Für diese Infektionskrankheit (die für alle Autoren bislang als Indikation galt) gibt es keine kontrollierten Studien zum Nutzen einer Penicillinbehandlung. Schon allein bei V.a. Scharlach wird eine antibiotische Therapie empfohlen [1].

Kommentar

Die Leitlinien sprechen sich generell gegen die Gabe von Antibiotika einzig zum Zweck der Prophylaxe von nicht-eitrigen GAS-Folgeerkrankungen aus.

Zum einen sind diese Erkrankungen in unseren Breiten (in den meisten Industrieländern) sehr selten. Zweitens ist die Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie in Bezug auf das Verhindern dieser nicht-eitrigen Komplikationen nach Stu-

dienlage nicht unumstritten. Zudem muss, selbst bei angenommenem sehr geringem absoluten Nutzen, der potenzielle Schaden durch unerwünschte Wirkungen von Antibiotika gesehen werden.

Schließlich sind die Faktoren, die unabhängig von der Schwere des primären GAS-Infektes die rheumatischen Folgeerkrankungen auslösen, nämlich das rheumatogene Potenzial des Bakterienstammes und die genetische Prädisposition des Wirtes, nicht zu erheben – bestenfalls kann man sie bei jemandem, der solche Komplikationen schon hatte, annehmen.

Unbestritten hingegen bleibt der Einsatz von Antibiotika bei entsprechender klinischer Schwere der Primärerkrankung, dem Auftreten von eitrigen Komplikationen und unter den oben genannten speziellen Umständen.

September 2012

Christoph Gögele für das EBM-Team

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Halsschmerzen; DEGAM-Leitlinie Nr. 14. Düsseldorf, GER. Oktober 2009. Online abrufbar: <http://leitlinien.degam.de/index.php?id=280> (Stand 03.09.12)
2. National Institute for health and clinical excellence (NICE). Clinical Guideline 69: Respiratory tract infections. London, UK. Juli 2008. Online abrufbar: <http://guidance.nice.org.uk/CG69/Guidance/pdf/English> (Stand 03.09.12)
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of sore throat and indications for tonsillectomy; Guideline 117. Edinburgh, UK. 2010. Online abrufbar: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/117/index.html> (Stand 03.09.12)
4. Spinks A, Glasziou P, Del Mar C. Antibiotics for sore throat – Review. Cochrane Database Syst Rev. 2011, Issue 9. Online abrufbar: www.cochrane.com (Stand 03.09.12)
5. Tim Kinealy. Antibiotics to prevent complications of acute infective sore throat. Clinical Evidence. 2011;01:1509. Online abrufbar: <http://clinicalevidence.bmj.com> (Stand 03.09.12)
6. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Management of group A streptococcal sore throat for the prevention of acute rheumatic fever. Auckland, NZL. November 2011. Online abrufbar: <http://www.nzgg.org.nz/search?search=sore+throat> (Stand 03.09.12)
7. Finisch Medical Society Duodecim. Sore throat and tonsillitis. EBM Guidelines. Helsinki, FIN. Februar 2007. Online abrufbar: www.ebm-guidelines.com (Stand 03.09.12)
8. Servizio sanitario regionale Emilia-Romagna. Faringotonsillite in età pediatrica; Linea guida regionale. Bologna; ITA: Servizio sanitario regionale; Juli 2007. Online: http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss153/link/doss153.pdf (Stand 03.09.12)