

Halsschmerzen

DEGAM-Leitlinie Nr. 14

Stand Oktober 2009

op omikron publishing Düsseldorf 2009

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzten und deren Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), der wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin, zielen auf die Beschreibung angemessenen, aufgabengerechten Handelns im Rahmen hausärztlicher bzw. allgemeinmedizinischer Grundversorgung.

Unbenommen bleibt dabei, dass Hausärzte auch Spezialgebiete beherrschen können und dann dementsprechend in Einzelbereichen eine Spezialversorgung anbieten können; diese hat dann allerdings den Leitlinien einer spezialisierten Versorgung zu folgen.

Zur Weiterentwicklung sind Kommentare und Ergänzungen von allen Seiten herzlich willkommen und sollten bitte gesandt werden an die:

Geschäftsstelle Leitlinien der DEGAM

Abteilung Allgemeinmedizin – Universitätsklinikum Düsseldorf

Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Telefon: 0211 - 81 04048, Telefax: 0211 - 81 18755

© omikron publishing / DEGAM 2009

ISBN-10: 3-936572-19-4

ISBN-13: 978-3-936572-19-3

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Düsseldorf

Herstellung: Tomas Juriga, Elektronische Produktion, www.profisatz.de

Umschlaggestaltung: MeseDesign, Budapest

Druck: Zimmermann Druck, Balve

Stand: Oktober 2009

Revision geplant: 2013

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Alle in diesem Werk enthaltenen Angaben, Ergebnisse usw. wurden von den Autoren und der Herausgeberschaft nach bestem Wissen erstellt. Sie erfolgen ohne jede Verpflichtung oder Garantie des Verlages. Er übernimmt deshalb keinerlei Verantwortung und Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Die Drucklegung dieser Leitlinie wurde durch eine Garantieabnahme des AQUA-Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen, Göttingen, unterstützt, das die vorliegende Leitlinie in den Qualitätszirkeln zur hausärztlichen Pharmakotherapie verbreitet.

Die **Empfehlungen und Belege** in dieser Leitlinie wurden systematisch nach der Qualität der zugrundeliegenden Studien bewertet. Die in Klammern angefügten „levels of evidence“ umfassen: a) einen Buchstaben-Code für die Fragestellung der Arbeit(en), auf der die Empfehlung beruht; b) eine römische Ziffer (I-IV) zur Kennzeichnung des Evidenzlevels aufgrund des Studiendesigns; c) eine Endnote, die - soweit vorhanden - auf die entsprechende Publikation hinweist.

Codierung der Fragestellung:

Code	Fragestellung
T	Therapie - Prävention
K	Kausalität / Ätiologie - Risikofaktoren - Nebenwirkungen von Therapie
P	Prognose
D	Diagnose
S	Symptomevaluation - Differentialdiagnose

Codierung des Studiendesigns:

Die Einstufung des Studiendesigns als ein Qualitätsmerkmal beruht bei therapeutischen, ätiologischen und prognostischen Fragestellungen überwiegend auf dem Studientyp (z.B. randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie usw.). Bei Untersuchungen zu diagnostischen Tests und Symptomen werden auch andere Elemente des Studiendesigns herangezogen. Grundsätzlich steht „I“ für die höchste Stufe [z.B. (Metaanalyse) randomisierte(r) kontrollierte(r) Studien bei therapeutischen Fragestellungen], „IV“ für die durch systematische Studien am wenigsten belegten Empfehlungen (Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen; Extrapolation von Ergebnissen der Grundlagenforschung). Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden daraus Stufen der „Stärke der Empfehlung“ (A bis C) abgeleitet (Einzelheiten siehe im Autorenmanual auf der Internetseite www.degam-leitlinien.de).

Diese Einstufungen beziehen sich ausschließlich auf die Belegbarkeit von Empfehlungen mit Hilfe von systematischen publizierten Studien. Der Gesichtspunkt der Bedeutung einer Empfehlung ist davon strikt zu trennen.

Inhaltsverzeichnis

1	Ziele und Definition	7
1.1	Ziele	7
1.2	Definition.....	7
1.2.1	Begriffsdefinitionen und Abkürzungen.....	8
2	Epidemiologie und Ätiologie	10
2.1	Epidemiologie von „Halsschmerzen“	10
2.2	Ätiologie.....	11
2.2.1	Virale Genese	13
2.2.1.1	Adenoviren	13
2.2.1.2	Influenza.....	14
2.2.1.3	Mononukleose.....	14
2.2.2	Bakterielle Genese	15
2.2.2.1	Beta-hämolysierende Streptokokken	15
2.2.2.2	GAS-Pharyngitis	16
2.2.2.3	Scharlach	16
2.2.2.4	Epidemiologie der GAS-Pharyngitis.....	17
2.2.2.5	Weitere bei Pharyngitis häufiger nachweisbare Bakterien	18
2.2.2.6	Hämophilus influenzae Typ B und Epiglottitis.....	18
2.2.2.7	Diphtherie	19
2.2.2.8	Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae).....	19
2.2.2.9	Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae).....	19
2.2.3	Kawasaki Syndrom	20
2.2.4	Lemierre Syndrom	20
2.2.5	Agranulozytäre Angina	20
3	Spontanverlauf	21
3.1	Komplikationen	21
3.1.1	Eitrige Komplikationen	22
3.1.1.1	Peritonsillarabszess.....	22
3.1.1.2	Otitis media, Sinusitis und andere eitrige Komplikationen	23
3.1.2	Nicht-eitrige Komplikationen	23
3.1.2.1	Akutes Rheumatisches Fieber (ARF)	23
3.1.2.2	Epidemiologie des Akuten Rheumatischen Fiebers (ARF)	25
3.1.2.3	Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN)	27
3.1.2.4	Epidemiologie der Akuten Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN)	28
4	Abwendbar gefährliche Verläufe und Differentialdiagnosen	29
5	Diagnostik	30
5.1	Symptome und klinische Befunde.....	30

5.2	Laboruntersuchungen	32
5.2.1	Rachenabstrich und Kultur auf GAS.....	32
5.2.2	Schnelltest auf GAS.....	33
5.2.3	Blutuntersuchungen	34
5.2.3.1	Antistreptolysin-Titer (AST).....	34
5.2.3.2	Blutbild / C-reaktives Protein (CRP) / Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG).....	34
5.2.3.3	BSG / Blutsenkung	35
5.2.4	Mononukleosediagnostik.....	35
6	Wirkung von Antibiotika	36
6.1	Linderung der Symptome und Verkürzung der Krankheitsdauer.....	37
6.2	Reduktion eitriger Komplikationen.....	44
6.2.1	Peritonsillarabszess	44
6.2.2	Otitis media und Sinusitis.....	45
6.3	Prävention nicht-eitriger Komplikationen.....	45
6.3.1	Akutes Rheumatisches Fieber (ARF)	45
6.3.2	Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN)	48
6.4	Reduktion der Inzidenz erneuter Pharyngitiden.....	48
6.5	Reduktion der Ansteckung bei GAS-Pharyngitis.....	49
6.6	Spezielle Antibiotikatherapie.....	50
6.6.1	Penicillin	50
6.6.2	Andere Antibiotika	51
6.6.2.1	Weitere β -Laktam-Antibiotika	52
6.6.2.1.1	Amoxicillin	52
6.6.2.1.2	Cephalosporine	52
6.6.2.1.3	Makrolide	53
6.6.2.1.4	Clindamycin und Amoxicillin / Clavulansäure.....	53
6.6.3	GAS-Trägerstatus / Kommentar zum Behandlungsziel „GAS-Eradikation“	53
6.6.4	Rekurrierende GAS-Pharyngitis.....	55
7	Wirkung nicht-antibiotischer Behandlungen	56
7.1	Systemische Analgetika und NSAR.....	56
7.2	Kortikosteroide.....	57
7.3	Hausmittel und allgemeine Ratschläge	58
7.4	Halsschmerzmittel zur lokalen Anwendung	58
7.5	Phytotherapie	60
7.6	Homöopathie.....	62
8	Tonsillektomie bei rekurrerender Pharyngitis	63
9	Vorgehen in der Hausarztpraxis.....	66
9.1	Anamnese.....	66

9.1.1	Telefonische Beratung.....	67
9.2	Klinische Untersuchung.....	68
9.3	Beratung und (partizipative) Entscheidungsfindung bei Patienten mit Halsschmerzen.....	69
9.3.1	Vorgehen bei weniger schweren Erkrankungen	71
9.3.2	Vorgehen bei schwereren Erkrankungen.....	71
9.4	Weitere Diagnostik.....	74
9.5	Wiedervorstellungen, Nachkontrollen	74
9.6	Wiederezulassung in Schulen und Gemeinschaftseinrichtungen nach GAS-Pharyngitis	74
10	Zusammenfassung der Empfehlungen	75
11	Methodik, Beweise und Auswahlkriterien.....	78
11.1	Wissenschaftliche Belege für die Ergebnisse der empfohlenen Vorgehensweise	78
11.2	Auswahlkriterien und Werturteile für die Nennung der wissenschaftlichen Belege	78
12	Verbreitungs- und Implementierungsplan	81
13	Evaluation und vergleichbare Leitlinien.....	82
13.1	Evaluation dieser Leitlinie.....	82
13.2	Vergleichbare andere Leitlinien oder Empfehlungen.....	83
13.2.1	Durchsuchte Leitliniendatenbanken.....	83
13.2.2	Deutschsprachiger Raum.....	83
13.2.3	Internationale Veröffentlichungen.....	84
14	Gültigkeitsdauer und Fortschreibung	86
15	Autoren, Kooperationspartner, Sponsoren und Konsensusverfahren	87
15.1	Autoren der Leitlinie für die DEGAM.....	87
15.2	Kooperationspartner und Rückmeldungen	87
15.2.1	Teilnehmer an der Panelbefragung	87
15.2.2	Teilnehmer am Praxistest	88
15.2.3	Rückmeldungen zur Leitlinie durch Einzelpersonen.....	88
15.2.4	Rückmeldungen zur Leitlinie durch Verbände, Institutionen, Fachgesellschaften.....	88
15.3	DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien	89
16	Literatur	92

1 Ziele und Definition

1.1 Ziele

Die Leitlinie will Hausärzten Entscheidungshilfen bieten für die Behandlung von akuten Halsschmerzen bei Kindern ab dem 3. Lebensjahr, Jugendlichen und Erwachsenen.

Dazu sollen Informationen dienen über

- Epidemiologie und Ätiologie
- Spontanverlauf und Häufigkeit eitriger und nicht-eitriger Komplikationen
- seltene Krankheitsbilder und abwendbar gefährliche Verläufe
- an den Therapieoptionen orientierte Diagnostik
- Wirkung von Antibiotika auf die Symptome und Prävention von Komplikationen
- Wirkung anderer (nicht-antibiotischer) Behandlungen
- Tonsillektomie bei rekurrerender Pharyngitis.

Darauf aufbauend wird ein Vorschlag für die Vorgehensweise in der Hausarztpraxis entwickelt.

1.2 Definition

Unter „akuten Halsschmerzen“, im Folgenden auch einfach als „Halsschmerzen“ bezeichnet, werden Beschwerden im Rachenraum verstanden, die seit höchstens vierzehn Tagen bestehen.

Halsschmerzen sind in den meisten Fällen bedingt durch akute Infektionen im Bereich der oberen Atemwege. Pharyngitis, Rhinopharyngitis und akute Tonsillitis bzw. Tonsillopharyngitis und auch Pharyngolaryngitis sind klinisch in der Regel nicht sicher voneinander abzugrenzen. Sie werden deshalb unter der Definition „Rachenentzündung“ bzw. „-infektion“ oder „Pharyngitis“ zusammengefasst. Atemwegsinfekte manifestieren sich oft, entweder gleichzeitig oder im Verlauf, in mehreren Abschnitten des respiratorischen Systems. In dieser Leitlinie geht es um Patienten, die als Hauptsymptom Halsschmerzen oder Schluckbeschwerden angeben.

Halsschmerzen nicht-infektiöser Genese durch physikalische oder chemische Reizung wie beispielsweise gastroösophagealen Reflux oder

Husten und Beschwerden durch eine akute Thyreoiditis, Tumoren oder Mucositis bei Chemotherapie sind nicht Thema der Leitlinie.

Um das Lesen der Leitlinie zu erleichtern, sind die Kernaussagen der einzelnen Abschnitte grau unterlegt.

1.2.1 Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

Pharyngitis

Halsschmerzen mit klinischen Zeichen einer „Racheninfektion“; umfasst: Pharyngitis, Rhinopharyngitis und akute Tonsillitis bzw. Tonsillopharyngitis und auch Pharyngolaryngitis

GAS

Gruppe-A-Streptokokken: Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*, *S. pyogenes*)

V.a. GAS-Pharyngitis

Pharyngitis mit klinischen Zeichen einer Infektion durch GAS ohne Kultur eines Rachenabstrichs

GAS-Pharyngitis = bonafide GAS-Pharyngitis

Pharyngitis mit klinischen Zeichen einer Infektion durch GAS mit kulturellem Nachweis von GAS im Rachenabstrich

ARF

Akutes Rheumatisches Fieber

APSGN

Akute Poststreptokokkenglomerulonephritis

RCT

Randomisierte kontrollierte Studie

NNT

Number Needed to Treat: Zahl von Patienten, die behandelt werden müssen, um ein negatives Ereignis zu verhindern

Sensitivität eines diagnostischen Tests

Anteil der Personen mit der Zielerkrankung, die ein positives Testergebnis haben; Maß für die Fähigkeit eines Tests, Kranke tatsächlich als krank zu identifizieren

Spezifität eines diagnostischen Tests

Anteil der Personen ohne die Zielerkrankung, die ein negatives Testergebnis haben; Maß für die Fähigkeit eines Tests, Gesunde tatsächlich als gesund zu identifizieren

Likelihood ratio

Wahrscheinlichkeitsverhältnis: Verhältnis des Anteils derjenigen mit einem bestimmten Testergebnis (z. B. positiver Schnelltest auf GAS) an allen Personen mit der Zielerkrankung (z. B. GAS-Pharyngitis) zum Anteil derjenigen mit dem gleichen Testergebnis an allen Personen ohne die Zielerkrankung (z. B. Pharyngitis anderer Genese) in einer definierten Population. Mit der Likelihood ratio lässt sich ermitteln, wie das Testergebnis die Chance für das Vorliegen der Zielerkrankung verändert.

2 Epidemiologie und Ätiologie

2.1 Epidemiologie von „Halsschmerzen“

Halsschmerzen sind ein häufiges Symptom. In einer Stichprobenuntersuchung der Bevölkerung ab 6 Jahren Lebensalter in den Niederlanden gaben 7 % Halsschmerzen oder Schluckbeschwerden in den vorhergehenden 4 Wochen an ¹. In einem Survey in Schottland an Einwohnern ab 14 Jahren hatte knapp 1/3 der Befragten im Vorjahr mindestens einmal starke Halsschmerzen oder eine „Mandelentzündung“. Am häufigsten waren Beschwerden bei den Befragten unter 45 Jahren; ab einem Alter von 75 Jahren ging die Rate auf unter 10 % pro Jahr zurück. Sozialer Status und Beruf hatten keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Halsschmerzen und Pharyngitiden ².

Auch in einer australischen Kohortenstudie an Familien mit mindestens einem Kind im Alter von 3 bis 12 Jahren hatte jeder Dritte mindestens einmal jährlich Halsschmerzen. Ersterkrankungen in der Familie betrafen in etwa 4/5 der Fälle Kinder und etwa 1/5 Erwachsene. Im Laufe eines Jahres entwickelte knapp jeder 3. Studienteilnehmer Halsschmerzen innerhalb von 2 Wochen nach einer Ersterkrankung bei einem anderen Familienmitglied. Dabei waren Erwachsene und Kinder gleich häufig betroffen ³.

Nur eine Minderheit der Betroffenen sucht einen Arzt auf. Nach Untersuchungen aus Kanada geht nur etwa jeder zehnte Erwachsene mit Halsschmerzen zum Hausarzt ^{4,5}. Bei schwereren Symptomen wird eher ärztliche Hilfe gesucht: So konsultierten in Schottland knapp 40 % derjenigen, die an starken Halsschmerzen oder „Mandelentzündung“ litten, mindestens einmal ihren Hausarzt ². Ähnliche Raten werden aus Kanada berichtet ^{4,5}.

Halsschmerzen beziehungsweise Halsbeschwerden ließen sich als Hauptanliegen bei knapp 2 % der Patientenkontakte in Hausarztpraxen in Deutschland ermitteln. Nur 1/6 der Fälle wurde von den Ärzten als gravierend eingestuft ⁶. In den USA erfolgen ebenfalls ca. 2 % aller ambulanten Arztkonsultationen wegen Halsschmerzen ^{7,8}.

In Deutschland wird im Rahmen eines Surveillance-Programms zum frühzeitigen Erkennen von Influenza-Epidemien die Inzidenz akuter respiratorischer Erkrankungen in gut 900 Hausarzt- und Kinderarztpraxen wöchentlich erfasst. Die Symptomdefinition der registrierten akuten

respiratorischen Erkrankungen umfasst akute Pharyngitiden, akute Bronchitiden und Pneumonien, jeweils mit und ohne Fieber. Die Daten können im Internet eingesehen werden unter <http://influenza.rki.de/>.

2.2 Ätiologie

Die überwiegende Zahl der akuten Halsinfektionen ist viral bedingt (K IV ^{9, 10}).

Im Rahmen von Studien ließen sich lediglich bei der Hälfte bis zwei Drittel aller Pharyngitisfälle ein bekanntes bakterielles oder virales Agens oder auch mehrere potentielle Erreger nachweisen. Gründe dafür können in den mikrobiologischen Techniken und ihren Grenzen oder auch der Existenz bisher nicht beschriebener Erreger liegen ¹¹.

Art und Häufigkeit der gefundenen Organismen variieren erheblich. Es bleibt unklar, inwieweit diese Variationen durch die jeweils verwandten Nachweismethoden oder durch Unterschiede zwischen den untersuchten Populationen bedingt sind. Alle Angaben zur Häufigkeit können daher nur als grobe Orientierungshilfe dienen ^{9, 11}. (s. Tabelle 1)

Tabelle 1: Pharyngitiserreger und deren geschätzte Häufigkeit
(modifiziert nach Bisno ⁹, wenn nicht anders angegeben)*

Erreger	Geschätzte Häufigkeit bei Pharyngitis *	Syndrom / Krankheit
Viren	50-80 % ¹⁰	
Rhinovirus (100 Typen und 1 Subtyp)	20 %	Erkältung
Coronavirus (3 oder mehr Typen)	≥ 5 %	Erkältung, SARS
Adenovirus (Typ 3,4,7,14,21)	5 %	Pharyngo-konjunktivalfieber
Herpes simplex Virus (Typ 1 und 2)	4 %	Gingivitis, Stomatitis, Pharyngitis
Parainfluenzavirus (Typ 1 – 4)	2 %	Erkältung, Pseudokrupp
Influenzavirus (Typ A und B)	2 %	Influenza

Erreger	Geschätzte Häufigkeit bei Pharyngitis *	Syndrom / Krankheit
Coxsackievirus A (Typ 2,4-6,8,10)	< 1 %	Herpangina
Epstein-Barr Virus	< 1 %	Infektiöse Mononukleose
Cytomegalievirus	< 1 %	Infektiöse Mononukleose
HIV-1	< 1 %	Primäre HIV-Infektion
Respiratory-Syncytial-Virus (RSV)	? ¹²	
Bakterien		
Beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A = GAS (<i>S. pyogenes</i>)	15-30 %	Pharyngitis/ Tonsillitis, Scharlach
Beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppen C und G	5-10 %	Pharyngitis/ Tonsillitis
gemischte Aerobier-/ Anaerobier-Infektion	< 1 %	Gingivitis (Vincent-Angina); Peritonsillitis/ Peritonsillarabszess
<i>Haemophilus influenzae</i> Typ B	seit Impfung sehr selten ¹³	Epiglottitis
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	< 1 %	Pharyngitis
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	< 1 %	Diphtherie
<i>Corynebacterium ulcerans</i>	< 1 %	Pharyngitis, Diphtherie
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i> (<i>Corynebacterium haemolyticum</i>)	< 1 %	Pharyngitis, scarlatiniformes Exanthem
<i>Yersinia enterocolitica</i>	< 1 %	Pharyngitis, Enterocolitis
<i>Treponema pallidum</i>	< 1 %	Sekundäre Syphilis

Erreger	Geschätzte Häufigkeit bei Pharyngitis *	Syndrom / Krankheit
Francisella tularensis	< 1 %	Oropharyngeale Tularämie
Chlamydien		
Chlamydia pneumoniae	Unbekannt	Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis
Mykoplasmen		
Mycoplasma pneumoniae	< 1 %	Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis
Unbekannt	30 %	

(*bezogen auf alle Altersgruppen)

Bei Pharyngitis sind die Symptome wenig spezifisch für die Ätiologie, und ein kausaler Zusammenhang zwischen den diagnostizierten Mikroorganismen und der Pharyngitis ist oft nicht sicher. In einer italienischen prospektiven Kohortenstudie von Kindern mit Pharyngitis und einer Kontrollgruppe mit gesunden Kindern wurden bei 25 % der gesunden und bei 80 % der an Pharyngitis erkrankten Kinder potenzielle Erreger gefunden. Bei einem guten Drittel der Kinder mit Pharyngitis, aber bei keinem der gesunden Kinder der Kontrollgruppe gelang der gleichzeitige Nachweis von zwei Erregern (K II ¹²). Eine frühere amerikanische Studie führte zu vergleichbaren Ergebnissen (K II ¹⁴).

2.2.1 Virale Genese

Ein großer Teil der mildereren Pharyngitisformen tritt auf im Rahmen von Erkältungskrankheiten, von denen bis zu 50 % durch Rhino- und Coronaviren bedingt sind (K IV ¹⁵).

2.2.1.1 Adenoviren

Adenoviren können eine ausgeprägte Pharyngitis verursachen, die klinisch dem Vollbild einer schwereren GAS-Pharyngitis gleicht (K II ^{12, 16}). Bei manchen Patienten sind auch Adenoviren und GAS gleichzeitig nachweisbar (K II ¹²).

2.2.1.2 Influenza

Halsschmerzen kommen bei Influenza vor. Die typische Klinik ist aber eher gekennzeichnet durch akuten Erkrankungseintritt, Fieber oder Schüttelfrost, Husten, Muskel-, Glieder- und Kopfschmerzen und ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl. Mehrwöchige epidemische Erkrankungswellen treten bei uns praktisch in jedem Winterhalbjahr auf.

2.2.1.3 Mononukleose

Die Angaben beruhen, soweit nicht anders angegeben, auf einem Handbuchartikel¹⁷. Etwa 1-6 % der Pharyngitiden bei jungen Erwachsenen sind durch eine infektiöse Mononukleose bedingt. Im typischen Fall liegt eine akute Erkrankung vor mit der Trias Halsschmerzen, Fieber und Lymphadenopathie. Erreger ist das Epstein-Barr Virus (EBV). Auch Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) führen gelegentlich zu einem ähnlichen Krankheitsbild. EBV und CMV gehören zur Familie der Herpesviren.

EBV scheint ein weit verbreitetes Virus von geringer Kontagiosität zu sein, und die meisten Infektionen erfolgen vermutlich über engen Kontakt zwischen empfänglichen Individuen und asymptomatischen Trägern. Es wird angenommen, dass das Virus nach einer infektiösen Mononukleose in B-Lymphocyten persistiert und lebenslang über eine periodische Reaktivierung in den Speichel abgegeben wird, ohne Symptome zu verursachen. Es lässt sich bei 12-25 % aller seropositiven gesunden Erwachsenen im Rachenraum nachweisen. EBV-Antikörper lassen sich bei 90-95 % der Bevölkerung finden.

Das Alter des Patienten hat großen Einfluss auf die klinische Ausprägung einer EBV-Infektion. Bei Kindern verläuft sie oft asymptomatisch. Bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen nimmt der Anteil symptomatischer Infektionen zu, Erkrankungen bei Älteren sind seltener.

Die Halsschmerzen können erheblich und die Pharyngitis sehr ausgeprägt sein. In Einzelfällen können vergrößerte Tonsillen mit Exsudat das Schlucken stark behindern oder sogar die Atemwege verlegen. Die Halslymphknoten sind bei 80-90 % der Patienten geschwollen, und zwar meist beidseits und auch im Nackenbereich. Fieber wird bei 90 % der Fälle berichtet, es klingt meist innerhalb von 10 bis 14 Tagen wieder ab. Häufigere Symptome sind neben einem ausgeprägten Krankheitsgefühl unter anderem auch Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen, Übelkeit, Husten und Exantheme.

Ampicillin- oder Amoxicillingabe unter der Annahme einer Streptokokkenpharyngitis führt bei 70-100 % der Patienten mit infektiöser Mononukleose durch EBV zu einem makulopapulösen Exanthem, oft mit Juckreiz¹⁸.

Hepatomegalie und mäßig erhöhte Leberwerte kommen häufig vor und klingen innerhalb von drei bis vier Wochen wieder ab. Chronische Lebererkrankungen als Folge einer Mononukleose sind nicht sicher dokumentiert.

Eine Splenomegalie wird für 50-63 % der Patienten angegeben. Sie soll am Beginn der zweiten Erkrankungswoche am ausgeprägtesten sein und bildet sich dann innerhalb von 7 bis 10 Tagen zurück. Eine Milzruptur ist eine sehr seltene, aber dramatische Komplikation. Im ersten Monat nach der Diagnose soll daher die Milzpalpation nur sehr vorsichtig erfolgen und auf belastenden Sport und schweres Heben verzichtet werden.

Die Erkrankung klingt innerhalb von zwei bis drei Wochen ab. Die Halsschmerzen können über drei bis fünf Tage sehr heftig sein, klingen dann aber im Laufe von einer Woche bis 10 Tagen ab. Komplikationen sind sehr selten.

Vermehrte Ermüdbarkeit und funktionelle Beeinträchtigung können über Wochen bis Monate anhalten (P I^{19, 20}).

2.2.2 Bakterielle Genese

2.2.2.1 Beta-hämolysierende Streptokokken

Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*, GAS) gelten als die häufigsten bakteriellen Erreger bei Pharyngitis. Es wird geschätzt, dass sie 15 bis 30 % der Pharyngitisfälle bei Kindern und 5 bis 10 % der Fälle bei Erwachsenen bedingen²¹.

Es gibt aber auch viele asymptomatische GAS-Träger. In einer australischen Kohortenstudie von Familien mit mindestens einem Kind wurden bei 12 % der symptomfreien Kinder und bei 2 % der symptomfreien Erwachsenen GAS im Rachenabstrich nachgewiesen. Bei Kindern lag die Rate im Winter mit 16 % deutlich über der Sommerrate von 8 %, während sich bei den Erwachsenen keine jahreszeitlichen Schwankungen zeigten (K II³). In einer Untersuchung in niederländischen Hausarztpraxen ließen sich bei asymptomatischen Kindern sogar in 30 % der Fälle und bei asymptomatischen Erwachsenen in 7 % der Fälle GAS im Rachenabstrich nachweisen (K III a²²).

Auch bei Halsschmerzen mit Nachweis von GAS kann es sich um eine Pharyngitis anderer Ätiologie bei GAS-Trägerstatus handeln^{23, 24, 25}.

Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppen C und auch G werden als mögliche Pharyngitiserreger besonders bei Erwachsenen diskutiert mit ähnlichem klinischem Bild wie bei Nachweis von GAS (S II^{26, 27, 28}).

2.2.2.2 GAS-Pharyngitis

„V.a. GAS-Pharyngitis“ wird als eine Pharyngitis mit klinischen Zeichen einer Pharyngitis durch GAS (*S. pyogenes*) ohne Durchführung eines Rachenabstrichs und einer Kultur definiert.

„GAS-Pharyngitis“ oder „bonafide GAS-Pharyngitis“ wird als eine Pharyngitis mit klinischen Zeichen einer Pharyngitis durch *Streptococcus pyogenes* GAS (*S. pyogenes*) mit kulturellem Nachweis von GAS im Rachenabstrich definiert.

Die folgenden Angaben zur Klinik stammen aus einem Handbuchartikel²⁹: Bei dem Vollbild der GAS-Pharyngitis setzt die Erkrankung nach einer mittleren Inkubationszeit von 2 bis 4 Tagen oft plötzlich ein mit Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Fieber und ausgeprägtem Krankheitsgefühl. Bei Kindern treten häufig zusätzlich Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen auf.

Der Rachen ist gerötet, die Tonsillen sind geschwollen und oft mit grauweißlichem Exsudat belegt, die Kieferwinkellymphknoten sind vergrößert und druckschmerzhaft, die Temperatur steigt auf 38,5°C und mehr.

Das Fieber klingt in der Regel innerhalb von drei bis fünf Tagen ab, und so gut wie alle Symptome und Befunde bilden sich innerhalb einer Woche zurück. Die Vergrößerung von Tonsillen und Halslymphknoten kann langsamer zurückgehen.

Längst nicht alle Patienten entwickeln dieses typische klinische Bild. Es gibt ein weites Spektrum der Ausprägung und des Schweregrades der einzelnen Symptome und Befunde.

2.2.2.3 Scharlach

Scharlach beruht auf der Infektion mit einem GAS-Stamm, der pyrogene Exotoxine bildet. Der Krankheitsverlauf ähnelt dem anderer GAS-Pharyngitiden. Zusätzlich tritt ein Exanthem auf. Meist am 2. Erkrankungstag entwickelt sich, oft ausgehend vom Oberkörper, ein großflächig-erythematöser Ausschlag, der sich über Rumpf, Hals und

Extremitäten ausbreitet. Eine Okklusion der Schweißdrüsen gibt der Haut einen sandpapierartigen Charakter. Das Mund-Nasen-Dreieck und Hand- und Fußsohlen werden ausgespart. Neben der exsudativen Tonsillopharyngitis besteht häufig ein Enanthem mit kleinen roten hämorrhagischen Flecken am Gaumen. Die Zunge ist zunächst mit einer hellen Schicht bedeckt mit durchschimmernden roten Papillen („white strawberry tongue“). Nach Ablösung dieser Schicht ist die Zunge tiefrot („red strawberry tongue“).

Das Exanthem blasst im Laufe einer Woche ab. Später entwickelt sich oft eine Hautschuppung an Hand- und Fußsohlen.

Wie bei anderen GAS-Pharyngitiden gibt es eine weite Palette in Schweregrad und Ausprägung der Symptome. Leichtere Fälle überwiegen; schwere Formen wie septischer oder toxischer Scharlach sind heute selten.

2.2.2.4 Epidemiologie der GAS-Pharyngitis

Die GAS-Pharyngitis hat einen Erkrankungsgipfel in der Altersgruppe der 5- bis 15-Jährigen ²¹.

Die GAS-Pharyngitis ist heute wohl in den Industrieländern ähnlich häufig wie in der Mitte des 20. Jahrhunderts. Es ist anzunehmen, dass etwa 15 % der Schulkinder und 4-10 % der Erwachsenen jährlich eine symptomatische GAS-Pharyngitis durchmachen. In den Entwicklungsländern scheint die Rate 5-10fach höher zu sein ²¹.

Es gibt wenige bevölkerungsbezogene Studien. Untersuchungen in den USA während der 50er und 60er Jahre dokumentierten Inzidenzen von serologisch gesicherter GAS-Pharyngitis von jährlich 15-22 Fällen/100 Kinder und ca. 6/100 Erwachsene ²¹. Eine neuere Studie aus Australien fand eine jährliche Inzidenz von serologisch bestätigter symptomatischer GAS-Pharyngitis von 14/100 Kinder und von 4/100 Erwachsene. Pro 10 Erkrankungen wurden innerhalb von 2 Wochen 7 weitere Erkrankungen im Umfeld registriert, und jede vierte Familie machte mindestens einmal jährlich eine GAS-Pharyngitis-Episode mit ³. Angaben zu jahreszeitlichen Häufungen von Erkrankungen sind uneinheitlich. Eine Untersuchung in den Niederlanden fand keine saisonalen Unterschiede ¹.

Epidemien kommen vor bei beengten Wohnverhältnissen, z. B. in Wohnheimen oder in Kasernen.

2.2.2.5 Weitere bei Pharyngitis häufiger nachweisbare Bakterien

Streptococcus pneumoniae, *Moraxella catarrhalis* und (nicht-typisierbarer) *Hämophilus influenzae* sind bei einigen Gesunden und auch Pharyngitispatienten nachweisbar (K II ³⁰). Studienergebnisse sind widersprüchlich, und die Rolle dieser Bakterien als Pharyngitiserreger ist nicht belegt. *H. influenzae* war beispielsweise in einer Studie vor allem bei Erwachsenen mit wohl ausgeprägterer Pharyngitis häufiger im Abstrich nachweisbar als bei gesunden (K II ³⁰), während eine frühere Untersuchung an Kindern keinen Unterschied zeigen konnte zwischen gesunden und an Pharyngitis erkrankten Kindern (K II ¹⁴).

2.2.2.6 Hämophilus influenzae Typ B und Epiglottitis

Die folgenden Angaben beruhen auf einem Handbuchartikel ¹³.

Eine Epiglottitis beruht auf einer Cellulitis der Epiglottis und angrenzender Strukturen mit der Gefahr einer abrupten, kompletten Atemwegsverlegung. Bei fast allen pädiatrischen und bei einem Viertel der erwachsenen Patienten mit Epiglottitis lässt sich *Hämophilus influenzae* Typ B auf der Epiglottis oder in der Blutkultur nachweisen.

Vor Einführung der HIB-Impfung erkrankten vor allem Kinder im Vorschulalter. Innerhalb von etwa 6-12 Stunden nach Krankheitsbeginn mit Fieber, Reizbarkeit, Stimm- und Schluckstörungen kann sich eine bedrohliche Atemnot entwickeln: Die Kinder sitzen meist vornüber gebeugt, Speichel läuft aus dem Mund, die Atmung ist vorsichtig gehalten ohne auffallende Tachypnoe; inspiratorischer Stridor und Heiserkeit kommen vor. Bellender Husten und Aphonie wie beim Croup Syndrom sind selten.

Seit Einführung der HIB-Impfung ist der „typische“ Epiglottitispatient ein Erwachsener mit Halsschmerzen. Klinische Prädiktoren einer Atemwegseinengung sind bei ihm aufrechtes Sitzen, Stridor und Dyspnoe.

Bei klinischem Verdacht ist sofort eine Krankenseinweisung mit Notarztbegleitung, beziehungsweise unter Intubationsbereitschaft zu veranlassen. Auf eine Racheninspektion zur Sicherung der Diagnose (ödematöse kirschrote Epiglottis) sollte ambulant wegen der möglichen Provokation einer kompletten Atemwegsobstruktion oder eines vagal induzierten Herzkreislaufstillstandes verzichtet werden. Kinder sollten

für den Transport auch nicht gegen ihren Willen in Rückenlage gebracht werden.

2.2.2.7 Diphtherie

Diphtherie ist heute bei uns sehr selten. Typisch für die Rachendiphtherie sind gräuliche pseudomembranöse Beläge, die fest an Tonsillen und Pharynxwand haften und deren Entfernung Blutungen provoziert⁹.

2.2.2.8 Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae)

Eine ausgeprägte Pharyngitis ist bei Atemwegsinfektionen durch Chlamydia pneumoniae selten (K III b³¹).

Für Atemwegsinfekte durch C. pneumoniae wird eine eher allmählich einsetzende unspezifische Symptomatik mit Schnupfen, Halsschmerzen oder Heiserkeit und ohne Fieber berichtet, worauf nach eventuellem vorübergehenden Beschwerderückgang ein oft über Wochen persistierender Husten einsetzen kann (K IV³², K III b³¹).

Klinisch inapparente Atemwegsinfektionen und ein asymptomatischer Trägerstatus scheinen häufig vorzukommen. (K III b^{33,34}) In einer deutschen Beobachtungsstudie an 1211 Kindern ließ sich C. pneumoniae im Rachenabstrich bei 5,6 % der Kinder über PCR nachweisen. Die Rate bei Kindern mit Symptomen einer Atemwegsinfektion wie Halsschmerzen oder Husten betrug 5,4 % und bei asymptomatischen Kindern 6,0 % (K III b³⁴).

2.2.2.9 Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae)

Atemwegsinfektionen durch M. pneumoniae betreffen in etwa 90 bis 95 % nur die oberen Atemwege; eine ausgeprägte Pharyngitis kann auftreten, gilt aber eher als ungewöhnlich (K IV³⁵).

Das typische klinische Bild wird beschrieben als schleichend einsetzend mit Fieber, Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen und Husten. Die Infektion der oberen Atemwege klingt spontan ab. Eine antibiotische Behandlung gilt als nicht nötig.

Infektionen mit M. pneumoniae scheinen eher symptomatisch als klinisch stumm beziehungsweise inapparent zu verlaufen. (K IV³⁵)

2.2.3 Kawasaki Syndrom

Das Kawasaki Syndrom ist eine akute, fieberhafte, selbstlimitierende Vaskulitis unklarer Ätiologie. Es wird ein infektiöses Agens vermutet ³⁶.

Betroffen sind Kinder. Das Kawasaki Syndrom kann sich als fieberhafte Pharyngitis ohne Exsudat manifestieren ⁹. Charakteristisch für das Krankheitsbild sind neben hyperämischem Rachen und (Antibiotikatherapie-resistentem) Fieber gerötete oder einreißen-de Lippen, Himbeerzunge, zervikale Lymphadenopathie, beidseitige konjunktivale Injektion, ein Exanthem sowie Ödeme und Erytheme der Hände und Füße mit späterer periungualer Hautschuppung. Laborchemisch sind CRP, Leukozyten und BSG meist deutlich bis stark erhöht ^{36, 37}.

20 bis 25 % der erkrankten Kinder entwickeln Aneurysmen der Koronararterien, die nach Jahren oder Jahrzehnten zu Herzinfarkt oder plötzlichem Herztod führen können. Die hochdosierte intravenöse Gammaglobulingabe möglichst früh während der akuten Erkrankung reduziert das Risiko von Aneurysmen auf weniger als 5 % (T I b ^{38, 39, 40}).

Für das Kawasaki Syndrom wird eine jährliche Inzidenz von 8/100 000 Kinder unter 5 Jahren in Großbritannien ⁴¹ und von 17/100 000 in den USA ⁴² angegeben. Es gilt heute in den Industrieländern als häufigste Ursache von erworbenen Herzerkrankungen bei Kindern und hat darin das Akute Rheumatische Fieber abgelöst ⁴³.

2.2.4 Lemierre Syndrom

Das Lemierre Syndrom ist eine extrem seltene oropharyngeale Infektion mit lokalem Voranschreiten in den parapharyngealen Raum, einer Thrombose der Vena jugularis interna und septischen Thrombembolien ^{44, 45}.

2.2.5 Agranulozytäre Angina

Eine Infektion im Halsbereich kann klinischer Ausdruck einer opportunistischen Infektion bei Agranulocytose sein und wird dann auch als Angina agranulocytotica bezeichnet. Ursache einer akuten Granulozytopenie/Agranulocytose sind meistens Medikamente, insbesondere Thyreostatika und bestimmte Schmerzmittel wie Metamizol ^{46, 47, 48}.

3 Spontanverlauf

Pharyngitiden haben eine sehr hohe Spontanheilungstendenz: In den Placebogruppen kontrollierter Therapiestudien sind nach drei Tagen bei 30-40 % der Patienten die Halsschmerzen abgeklungen, und etwa 85 % sind fieberfrei. Nach einer Woche sind 80-90 % der Patienten beschwerdefrei (P II b ⁴⁹).

In den Kontrollgruppen der Studien unterscheidet sich der Spontanverlauf bei Patienten mit GAS-Nachweis im Rachenabstrich nicht von dem bei Patienten mit negativem Abstrichergebnis oder jenen, bei denen kein Rachenabstrich untersucht wurde (P II b ⁴⁹).

Halsschmerzen dauern im Mittel 3 ½ bis 5 Tage. Bei fieberhaften Verläufen normalisiert sich die Körpertemperatur meist innerhalb von 2-3 Tagen. (P II b ^{25, 49, 50})

In einem RCT in belgischen Hausarztpraxen an Erwachsenen und Kindern mit GAS-Pharyngitis fühlten sich die Patienten ohne antibiotische Behandlung nach etwa 2 ½ Tagen nicht mehr krank (P II b ⁵¹).

Kinder der Placebogruppe einer niederländischen Studie besuchten nach durchschnittlich 2-3 ½ Tagen wieder die Schule, unabhängig davon, ob GAS im Rachenabstrich nachweisbar waren oder nicht (P II b ²⁵).

3.1 Komplikationen

Komplikationen sind selten bis sehr selten.

Man unterscheidet zwischen eitrigen Komplikationen wie Peritonsillarabszess, Otitis media und Sinusitis und nicht-eitrigem Komplikationen, nämlich den Streptokokkenfolgekrankheiten Akutes Rheumatisches Fieber (ARF) und Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN).

Eine Assoziation zwischen der GAS-Pharyngitis und invasiven Erkrankungen durch *S. pyogenes* wie Pneumonie, septische Arthritis, nekrotisierende Faszitis, Puerperalsepsis, Bakteriämie und „streptococcal toxic shock syndrome“ (STSS) ⁵⁴ ist nicht gesichert (K III b ²², K IV ^{29, 54}). Die jährliche Inzidenz invasiver Erkrankungen durch *S. pyogenes* in den letzten Jahren in Europa wird auf etwa 3/100 000 Einwohner geschätzt ⁵⁴

3.1.1 Eitrige Komplikationen

3.1.1.1 Peritonsillarabszess

Zeichen und Befunde eines Peritonsillarabszesses sind starke Halsschmerzen besonders beim Schlucken und eine entzündlich-ödematöse exsudative (peri-)tonsilläre Schwellung mit Verdrängung der Uvula zur Gegenseite und Vorwölbung des vorderen Gaumensegels. Er kann auftreten im Verlauf einer Pharyngitis mit Nachweis beta-hämolyisierender Streptokokken der Gruppen A, B, C oder G (K I^{55,56}), aber auch orale Anaerobier sind oft beteiligt (K IV⁹).

Der Peritonsillarabszess gilt als die häufigste eitrige Komplikation einer akuten Tonsillopharyngitis.

In placebokontrollierten RCTs seit 1945 zur Antibiotikatherapie bei Pharyngitis wird bei etwa 2,3 % der Kontrollpatienten ein Peritonsillarabszess beobachtet. Diese hohe Zahl ist bedingt durch Inzidenzraten von 5-6 % in zwei Studien aus dem Jahr 1951^{57,58}. In den Kontrollgruppen von 5 Studien seit 1990 liegt die Inzidenz bei nicht-antibiotisch behandelten Pharyngitispatienten bei 1 %⁴⁹.

Nicht selten bestehen Anzeichen eines Peritonsillarabszesses bereits, wenn ein Patient wegen akuter Halsschmerzen die Praxis aufsucht. So fanden niederländische Hausärzte bei der Rekrutierung von Halsschmerzpatienten für RCTs zur Penicillinbehandlung bei knapp 6 % der Erwachsenen und etwa 9 % der Kinder zumindest Hinweise für einen drohenden Peritonsillarabszess, die zum Studienausschluss und sofortiger Therapie führten^{25,56}.

Nach einer englischen Fall-Kontroll-Studie hatten sich zwei Drittel der Patienten mit Peritonsillarabszess nicht zuvor wegen einer vorangehenden Pharyngitis beim Arzt vorgestellt. Als Prädiktoren für die Entwicklung eines Peritonsillarabszesses ermittelten die Autoren ein Alter von 21 bis 40 Jahren, männliches Geschlecht und Rauchen⁵⁹.

3.1.1.2 Otitis media, Sinusitis und andere eitrige Komplikationen

Otitis media, Sinusitis und andere eitrige Komplikationen wie Lymphadenitis colli werden sehr selten bei Pharyngitis beobachtet.

Eine Otitis media wurde in Kontrollgruppen von frühen RCTs zur Antibiotikatherapie bei etwa 3 % der Pharyngitispatienten registriert, in RCTs nach 1975 aber nur noch bei 0,7 % der Placebopatienten (P IIb ⁴⁹).

Eine Sinusitis tritt bei etwa 0,5 % der nicht-antibiotisch behandelten Pharyngitispatienten in RCTs als Komplikation auf (P IIb ⁴⁹).

In einem Handbuchartikel werden als weitere mögliche eitrige Komplikationen bei GAS-Pharyngitis eine eitrige cervicale Lymphadenitis und eine Mastoiditis genannt ohne Angaben zur Häufigkeit (P IV ²⁹).

3.1.2 Nicht-eitrige Komplikationen

Nicht-eitrige Folgekrankheiten nach GAS-Pharyngitis sind das Akute Rheumatische Fieber (ARF) und die Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN). Die genauen Pathomechanismen sind unklar. Für beide Erkrankungen werden immunologische Prozesse angenommen ⁶².

3.1.2.1 Akutes Rheumatisches Fieber (ARF)

Das Akute Rheumatische Fieber (ARF) ist ein klinisches Syndrom mit extrem variierender Ausprägung der einzelnen Symptome; es tritt meist eine bis fünf Wochen nach einer GAS-Pharyngitis auf ^{61, 62}. Wie bei der GAS-Pharyngitis selbst, sind hauptsächlich Kinder ab 5 Jahren, Heranwachsende und junge Erwachsene betroffen.

Für die Diagnose eines ARF sollen die Jones-Kriterien in der revidierten Version von 1992, beziehungsweise die nur wenig abweichenden WHO-Kriterien (2002-2003) ⁶² erfüllt sein (s. Abb.1). Die WHO-Kriterien sind bei der Diagnostik recurrierender ARF-Episoden bei Patienten mit Rheumatischer Herzerkrankung sensitiver als die Jones-Kriterien.

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Karditis	Arthralgien
Polyarthritits	Fieber
Chorea	Erhöhte Blutsenkung oder erhöhtes C-reaktives Protein
Erythema marginatum	Verlängerte PQ-Zeit im EKG
Subkutane Knötchen	
Nachweis einer vorausgegangenen Gruppe A-Streptokokken-Infektion	
Positive Kultur oder positiver Antigen-Schnelltest eines Rachenabstrichs auf Gruppe A-Streptokokken	
Erhöhte oder steigende Streptokokken-Antikörper-Titer	

Abbildung 1: Jones-Kriterien ⁶²

Zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien müssen vorliegen sowie der Nachweis einer vorausgegangenen Gruppe A-Streptokokken-Infektion.

Bei Chorea und Karditis ist der Nachweis einer vorangehenden Gruppe A-Streptokokken-Infektion nicht erforderlich.

Bei einer erneuten Episode reichen für die Diagnose ein Hauptkriterium oder mehrere Nebenkriterien sowie der Nachweis einer vorausgegangenen Gruppe A-Streptokokken-Infektion.

Alle Symptome und Befunde können einzeln oder in Kombination auftreten. In der klassischen Form ist das ARF eine fieberhafte, akute, weitgehend selbstlimitierende Erkrankung.

Eine Herzbeteiligung kann von einer asymptomatischen Karditis bis zu einer schweren Pankarditis reichen. Todesfälle in der akuten Phase sind selten. Die Karditis ist jedoch die einzige Manifestation des ARF mit potenziellen Spätfolgen. Chronisch entzündliche Veränderungen können zu einer Rheumatischen Herzerkrankung (RHD) führen mit Klappenschädigung und/ oder Herzinsuffizienz mit möglichem letalen Ausgang eventuell Jahre nach der ersten Episode von ARF. Erneute GAS-Pharyngitiden können weitere Episoden von ARF auslösen und erhöhen das Risiko einer Rheumatischen Herzerkrankung. Das Risiko einer RHD nach ARF wird auf etwa 40 bis 60 % geschätzt ^{21, 62, 60}.

Bei Gelenkbeteiligung tritt typischerweise eine wandernde Polyarthritits auf, die hauptsächlich die Knie, Sprunggelenke, Ellenbogen und Handgelenke betrifft und in der Regel innerhalb von vier Wochen abklingt, ohne Schäden an den Gelenken zu hinterlassen ⁶⁰.

Hautmanifestationen und Sydenham's Chorea sind seltener und sistieren innerhalb von Wochen bis Monaten ⁶⁰.

3.1.2.2 Epidemiologie des Akuten Rheumatischen Fiebers (ARF)

Das ARF ist heute in den westlichen Industrienationen eine sehr seltene Erkrankung. Nach einer Schätzung aus den 80er Jahren für West-Schottland sieht nur jeder 12. Hausarzt während seiner Lebensarbeitszeit einen Fall ⁶³.

Die meisten grundlegenden Studien zur GAS-Pharyngitis und zum ARF stammen aus einem US-militärischen Ausbildungslager in den Rocky Mountains. In den 40er und 50er Jahren des 20. Jahrhunderts waren Pharyngitiden mit GAS-Nachweis dort sehr häufig, und etwa 3 % der Erkrankten entwickelten ein ARF (K II ⁶¹).

Die Übertragbarkeit dieser hohen ARF-Inzidenz auf den zivilen Bereich wurde schon damals angezweifelt. Bei einer Untersuchung in Chicago 1956-1960 an Kindern von 3 bis 16 Jahren mit einer Infektion der oberen Atemwege mit Halsschmerzen und Nachweis von GAS im Rachenabstrich entwickelten nur zwei von 600 (also 0,3 %) der nicht mit Penicillin behandelten Kinder ein ARF. Die klinische Ausprägung der Pharyngitis erlaubte keine Vorhersage über das Risiko eines ARF. (P II b ⁶⁴)

Epidemiologische Untersuchungen in den USA und den Niederlanden zeigten dann, dass ein bis zwei Drittel der Patienten mit ARF zuvor gar keine Halsschmerzen hatten oder so geringfügige Beschwerden, dass die Betroffenen in ihnen keinen Anlass für einen Arztbesuch sahen. (P II b ^{66, 67, 68})

In den USA registrierte das „Center for Disease Control and Prevention“ (CDC) – bei einzelnen lokalen Ausbrüchen wie in Utah ^{66, 67} – in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts einen ständigen Rückgang der ARF-Erkrankungen und stellte 1994 die Surveillance ein (Abb. 2) ⁶⁹.

In einer Metaanalyse über Antibiotikatherapie bei Halsschmerzen fand sich in den Kontrollgruppen von Studien seit 1975 unter 4445 Patienten kein Fall von ARF (P II b ⁴⁹). Als Hauptursachen für den Rückgang der ARF-Inzidenz werden eine Abnahme in der Prävalenz rheumatogener GAS-Stämme und eine Besserung der sozioökonomischen Bedingungen und insbesondere der Wohnverhältnisse diskutiert. Beengte Lebensbedingungen fördern die Übertragung der Streptokokken von

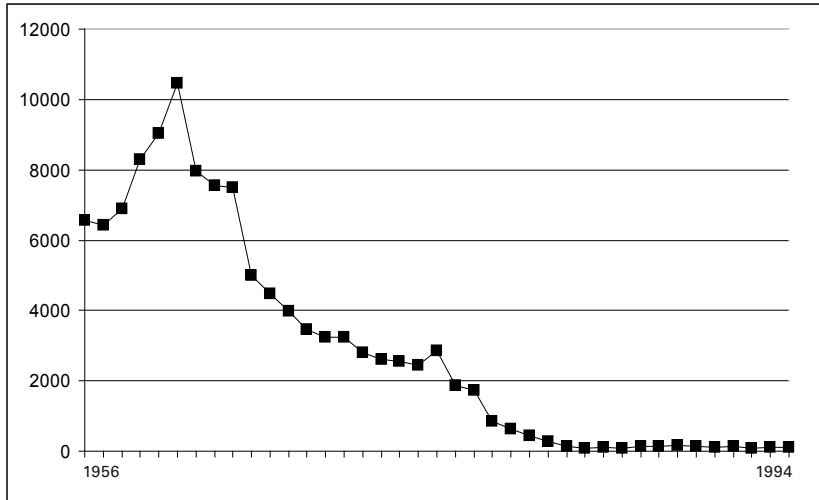


Abbildung 2: Gemeldete Fälle von ARF in den USA 1956 - 1994

Mensch zu Mensch²⁹. Die Einführung der Penicillintherapie wird allenfalls als ein möglicher zusätzlicher begünstigender Faktor für den ARF-Rückgang gesehen⁶².

Es gibt keine Daten zum ARF in Deutschland⁷⁰. Nach Schätzungen aus einer prospektiven Studie zur Inzidenz von Arthritiden bei Kindern bis 16 Jahre aus Süddeutschland erkrankten jährlich < 1/100 000 dieser Altersgruppe an einer Arthritis im Rahmen eines ARF, und die Autoren schließen auf deutlich unter 150 Fälle jährlich in ganz Deutschland⁷¹.

In England wird seit über 10 Jahren 1 Krankenhauseinweisung/200 000 Kinder bis 15 J. pro Jahr registriert⁷². In einer systematischen Übersicht beruhen Schätzungen zur heutigen ARF-Inzidenz in Industrieländern im Wesentlichen auf Ergebnissen einer epidemiologischen Studie aus Neuseeland. Danach erkrankten jährlich weniger als 10 von 100 000 Kindern an ARF²¹.

In Osteuropa und der dritten Welt werden höhere Erkrankungsraten beobachtet. So werden in seit 1990 veröffentlichten Studien die folgenden Zahlen an ARF-Erkrankungen pro 100 000 Kindern pro Jahr genannt: 18 in Russland, 54 in Indien, 70 (bei den 10-20-Jährigen) in Mexiko und 250-500 bei den Aborigines in Australien⁶².

3.1.2.3 Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN)

Die akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN) ist bei voller Ausprägung charakterisiert durch Ödeme, Hypertonie, Hämaturie und Proteinurie. Sie tritt nach einer Pharyngitis oder Hautinfektion mit „nephritogenen“ GAS auf. Die Latenzzeit nach einer GAS-Pharyngitis ist variabel, sie liegt wohl im Mittel bei 10 Tagen. Betroffen sind hauptsächlich Schulkinder⁶⁰.

Die Diagnose basiert in der Regel auf dem klinischen Befund, Urinbefund und Nachweis einer vorangegangenen Streptokokkeninfektion. Definierte diagnostische Leitlinien wie die Jones- oder WHO-Kriterien bei ARF gibt es nicht. Ein ähnliches klinisches Bild, beziehungsweise eine Glomerulonephritis kann auch bei vielen anderen Erkrankungen vorkommen und zu erheblichen differentialdiagnostischen Problemen führen. Goldstandard in der Diagnostik der Glomerulonephritiden ist die Biopsie^{60,73}.

Wie bei anderen Glomerulonephritiden verlaufen viele Fälle von APSGN so mild, dass sie unbemerkt bleiben. Über einen Zusammenhang zwischen einer leichten Hämaturie und Proteinurie während der akuten Phase einer Streptokokken- oder anderen fieberhaften Erkrankung und der Entwicklung einer akuten Glomerulonephritis ist nichts bekannt^{60,73}.

In einer niederländischen epidemiologischen Studie waren 10 und 30 Tage nach Pharyngitis bei etwa 3 % der Patienten Proteinurie und Hämaturie nachweisbar; es bestand kein Unterschied zwischen Patienten mit positivem Rachenabstrich auf GAS und denen mit negativem Rachenabstrich⁶⁵.

Die Prognose der APSGN ist gut. Bei stationär behandelten Patienten klingen die Symptome und Befunde meist innerhalb weniger Tage ab. Über 90 % der Kinder mit APSGN erholen sich komplikationslos. Mortalitätsdaten und Langzeitstudien zum Verlauf nach APSGN liefern diskrepante Ergebnisse. Im Mittel versterben etwa 1 % der Patienten, und zwar entweder in der akuten Krankheitsphase oder später an chronischem Nierenversagen. Nach einzelnen Follow up-Studien kann die APSGN zu einer chronischen Nierenerkrankung führen. Die Datenlage erlaubt zurzeit keine eindeutige Aussage. Es ist keine Therapie bekannt, die die Langzeitprognose verbessert. Erneute Erkrankungen sind selten^{21,60}.

3.1.2.4 Epidemiologie der Akuten Poststreptokokken-Glomerulonephritis (APSGN)

Die APSGN ist heute in den westlichen Industrieländern eine sehr seltene Erkrankung. Aussagen zur Epidemiologie werden unter anderem dadurch erschwert, dass die Diagnose einer APSGN in Erhebungen und Studien auf unterschiedlichen Kriterien beruht. Neben sporadischen Erkrankungen werden epidemische Häufungen beobachtet. Als Vorerkrankungen werden oft Streptokokkeninfektionen der Haut genannt.

In einer größeren Untersuchung in Hausarztpraxen in den Niederlanden in den 60er Jahren hatten von insgesamt 15 Patienten mit klinischer Diagnose einer APSGN nur 3 vorher einen Arzt wegen einer Pharyngitis aufgesucht. 5 Patienten gaben anamnestisch Halsschmerzen und 4 eine Impetigo-Erkrankung an⁶⁵. Über eine parallele bevölkerungsbezogene Untersuchung ließen sich aus diesen 15 Fällen je nach Region und Untersuchungszeitraum Erkrankungsraten an APSGN nach GAS-Pharyngitis von 0,03 bis 4,44 % abschätzen. Bevölkerungsbezogen wurden 10 bis 59 Erkrankungen/100 000 Einwohner pro Jahr errechnet¹.

Ein neuerer systematischer Review zur Inzidenz der APSGN stützt sich auf 11 populationsbezogene Studien, die nach 1985 publiziert wurden. Als bester Indikator für die APSGN-Inzidenz in entwickelteren Ländern werden Ergebnisse aus Australien und Neuseeland bezeichnet, wonach eine Erkrankungsrate von ungefähr 6/100 000 Kinder jährlich anzunehmen ist. Die mittlere APSGN-Inzidenz in weniger entwickelten Ländern liegt bei 24/100 000 Kinder pro Jahr. Insgesamt 97 % der Fälle treten in der 3. Welt auf. Für Erwachsene werden Erkrankungsraten von jährlich 0,3/100 000 Einwohner in den entwickelteren und von jährlich 2/100 000 Einwohner in den weniger entwickelten Ländern geschätzt²¹.

4 Abwendbar gefährliche Verläufe und Differentialdiagnosen

- Stridor oder Atembeeinträchtigung (z. B. bei Epiglottitis, s. 2.2.2.6) sofortige Einweisung, keine Racheninspektion!
- V.a. Mononukleose mit evtl. erheblichen Schluckproblemen ggf. Einweisung
- V.a. Peritonsillarabszess
Überweisung zum HNO-Arzt
- ARF in der Eigen- oder Familienanamnese
Vorgehen nach Leitlinien der WHO ^{62,84}
- V. a. Kawasaki Syndrom
Vorstellung in Kinderklinik
- seltene Erkrankungen wie HIV, Gonorrhoe u. a.
- Diphtherie [bei uns extrem selten]
- agranulozytäre Angina [selten, z.B. bei Thyreostatika]
- Lemierre Syndrom (s. 2.2.4)
- bei relevanten Grunderkrankungen oder Immunsuppression, APSGN in der Eigen- oder Familienanamnese oder sehr hoher Inzidenz von GAS-Infektionen und auch bei schlechten sozioökonomischen Verhältnissen oder Migrationshintergrund: fallorientiert Laboruntersuchungen und großzügige Antibiotika-Indikation (z. B. Penicillin V über 10Tage)

5 Diagnostik

Ziel der Diagnostik bei Halsschmerzpatienten in der Hausarztpraxis ist es, abwendbar gefährliche Verläufe zu erkennen, den Schweregrad der Erkrankung einzuschätzen und bei Krankheitsbildern mit erheblicher Beeinträchtigung des Patienten die Wahrscheinlichkeit einer GAS-Pharyngitis zu ermitteln, um die mögliche Wirkung einer antibiotischen Behandlung auf den akuten Verlauf beurteilen zu können.

5.1 Symptome und klinische Befunde

Symptome einer typischen GAS-Pharyngitis sind der akute Beginn, Halsschmerzen mit Schluckbeschwerden, Fieber, Rötung von Rachenschleimhaut, Uvula und Tonsillen, geschwollene und belegte Tonsillen, vergrößerte und druckdolente Lymphknoten im Kieferwinkel und das Fehlen von Husten und Schnupfen^{29, 75}.

Die klinische Diagnose ist jedoch sehr unsicher. Daher wurden Vorhersageregeln auf der Basis von anamnestischen und klinischen Parametern entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit einer GAS-Pharyngitis besser einzuschätzen.

Eine Zusammenstellung und Analyse findet sich in einer Übersichtsarbeit¹⁰. Zusätzlich liegt ein neu entwickelter Algorithmus aus Deutschland vor (S II⁷⁶). Für den Praxisalltag muss eine Vorhersageregeln möglichst einfach und prägnant sein. Das trifft zu für den Score, den Centor in den USA für Erwachsene entwickelte (D III, S II⁷⁷). Er wurde in mehreren prospektiven Studien validiert^{78, 79, 80} und auch in aktuellen Therapiestudien in den Niederlanden angewendet^{25, 55, 56}. (s. Abb. 3)

Der „Centor-Score“ basiert auf vier gleichwertigen Parametern aus Anamnese und Befund: Angabe von Fieber > 38°C, Tonsillenbeläge, druckschmerzhaft geschwollene vordere Halslymphknoten und Fehlen von Husten. Jedem dieser Parameter ist ein Punkt zugeordnet; aus der Summe der Punkte eines Patienten lässt sich – genauer noch bei Einbeziehen der Vortestwahrscheinlichkeit beziehungsweise Prävalenz von GAS-Pharyngitiden in der Praxispopulation – die Wahrscheinlichkeit einer GAS-Pharyngitis abschätzen. Vereinfachend lässt sich sagen: Bei drei bis vier Punkten ist sie erhöht, bei null bis einem Punkt ist sie sehr gering (D III, S II⁷⁷).

Centor-Score

Prädiktoren einer (GAS)-Pharyngitis bei Pat.>15J. (GAS-Prävalenz von 17%)

4 Kriterien:

Fieber in Anamnese (> 38°C)	1
Fehlen von Husten	1
Geschwollene vordere Halslymphknoten	1
Tonsillenexsudate	1

Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/Likelihood Ratio	
4	~ 50-60%	LR 6,3
3	~ 30-35%	LR 2,1
2	~ 15%	LR 0,75
1	~ 6-7%	LR 0,3
0	~ 2,5%	LR 0,16

Abbildung 3: Centor-Score

Mclsaac-Score

Prädiktoren einer (GAS)-Pharyngitis bei Pat. ≥ 3 J. (GAS-Prävalenz von 17%)

6 Kriterien:

Fieber in Anamnese oder Temperatur > 38°	1
Fehlen von Husten	1
Schmerzhafte vordere Halslymphknoten	1
Tonsillenschwellung oder -exsudate	1
Alter < 15 Jahre	1
Alter ≥ 45 Jahre	-1

Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich/Likelihood Ratio	
4 oder 5	~ 50%	LR 4,9
3	~ 35%	LR 2,5
2	~ 17%	LR 0,95
1	~ 10%	LR 0,52
-1 oder 0	~ 1%	LR 0,05

Abbildung 4: Mclsaac-Score

Mclsaac hat den Score so modifiziert, dass er auch für Kinder ab 3 Jahren anwendbar wird. Er wurde in kanadischen Allgemeinarztpraxen prospektiv validiert (s. Abb. 4). (S II ^{81, 82})

Vereinfachend lässt sich daraus für die Praxis ableiten:

Hohe Score-Werte (3-4 nach Centor, 3-5 nach Mclsaac) machen eine GAS-Pharyngitis deutlich wahrscheinlicher.

Niedrige Score-Werte (0 bis 1 nach Centor, -1 bis 1 nach Mclsaac) schließen eine GAS-Pharyngitis mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

5.2 Laboruntersuchungen

Bei wenig ausgeprägten Beschwerden und Befunden und Fehlen von Risikofaktoren sind keine Laboruntersuchungen nötig.

Auch bei allen anderen Patienten basiert das Vorgehen primär auf den anamnestischen Angaben und den klinischen Befunden. Lediglich in ausgewählten Fällen sind ergänzend einzelne der folgenden Laboruntersuchungen zu erwägen.

5.2.1 Rachenabstrich und Kultur auf GAS

Der Rachenabstrich mit anschließender Kultur hat aus praktischen Gesichtspunkten Mängel:

- Er ermöglicht keine sichere Unterscheidung zwischen Patienten mit akuter GAS-Infektion und Patienten mit GAS-Trägerstatus und Halsschmerzen anderer Genese. ¹¹ (S II ²³, K II ¹²) In einer niederländischen Studie an Pharyngitispatienten in Hausarztpraxen ließen sich nur bei knapp 40 % der Patienten mit GAS-Nachweis im Rachenabstrich ohne antibiotische Therapie im weiteren Verlauf signifikante Antistreptolysin-Titer-Veränderungen nachweisen. Signifikante Titerveränderungen wurden aber häufiger bei Patienten mit hohen Koloniezahlen von GAS in der Kultur beobachtet (35-40 %) als bei Patienten mit geringem Wachstum von GAS in der Kultur (~ 12,5 %). (S II ¹)
- Die Ergebnisse hängen ab von der Technik der Abstrichentnahme, dem Kulturmedium, den Inkubationsbedingungen, dem Ablesen des Ergebnisses nach 24 oder 48 Stunden und der Interpretation durch den Ableser.

Zur Technik der Abstrichentnahme gibt es genaue Anleitungen der American Heart Association (AHA) von 1972 ⁸⁴: Unter direkter Sicht

bei guter Beleuchtung ist der Watteträger für die Kultur rollend-reibend über beide Tonsillen und die hintere Rachenwand zu führen; eine Berührung der Zunge und der Wangenschleimhaut sollte vermieden werden.

- Das Ergebnis liegt erst nach ein bis zwei Tagen vor.

Bei regelrechter Durchführung schließt ein negatives Abstrichergebnis eine akute GAS-Pharyngitis weitgehend aus. Ein positives Abstrichergebnis macht dagegen bei klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis, besonders bei massenhaftem Wachstum in der Kultur, eine akute GAS-Infektion deutlich wahrscheinlicher^{23, 29}. Zur klinischen Relevanz des Nachweises anderer Keime wie beispielsweise beta-hämolyisierender Streptokokken der Gruppe C und G liegen bisher keine eindeutigen Ergebnisse vor. Es gibt aber Hinweise, dass ein massenhaftes Wachstum von C- und G-Streptokokken in der Kultur bei entsprechender Klinik besonders bei Erwachsenen mit einer Rolle als Erreger assoziiert sein kann. (S II^{26, 28})

5.2.2 Schnelltest auf GAS

Schnelltests auf GAS beruhen auf dem Nachweis von A-Streptokokken-Gruppenantigenen. Sie haben Mängel aufgrund der niedrigeren Sensitivität und aus praktischen Gesichtspunkten.

Schnelltests liefern innerhalb von wenigen Minuten ein Ergebnis in der Praxis. Nach Angaben aus einer amerikanischen Übersichtsarbeit liegt die Spezifität der meisten erhältlichen Schnelltests gegenüber der Kultur bei 95 % und mehr; die Sensitivität ist mit 70 bis 90 % – abhängig vom verwendeten Test – deutlich niedriger. Aber auch die Geschicklichkeit und Erfahrung des Untersuchers bei der Abstrichentnahme und Durchführung des Schnelltests beeinflussen das Ergebnis. Enzymimmunoassay-Tests (EIA) und optische Immunoassay-Tests (OIA) haben klarer definierte Ergebnisse und eine höhere Sensitivität als Latex-Agglutinations-Tests⁸⁵.

Manche Autoren empfehlen bei negativem Schnelltest einen zusätzlichen Rachenabstrich zum kulturellen GAS-Ausschluss⁸⁶.

Bei uns werden Schnelltests auf A-Streptokokken-Antigenen nur bei Patienten bis zum vollendeten 16. Lebensjahr von den Kassen bezahlt (Nr. 32152 im EBM, Stand: 1. Januar 2008). Die Kosten liegen bei ca. 2,10 Euro pro Test.

5.2.3 Blutuntersuchungen

5.2.3.1 Antistreptolysin-Titer (AST)

Streptokokken-Antikörper im Serum wie Antistreptolysin verändern sich erst während der Konvaleszenzphase. Nach einer GAS-Pharyngitis treten signifikante Titerentwicklungen bei nur etwa 40 % der Patienten auf¹. Ihre Bestimmung bei Pharyngitispatienten hilft diagnostisch nicht weiter.

5.2.3.2 Blutbild / C-reaktives Protein (CRP) / Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Bei Pharyngitis bestehen häufig eine Leukozytose mit Vermehrung der Neutrophilen sowie eine Erhöhung des CRP und der BSG. Die differentialdiagnostische Aussage dieser Parameter ist gering.

In einer italienischen Untersuchung zur Pharyngitisätiologie bei Kindern waren bei erkrankten Kindern die Leukozyten, das CRP und die BSG zwar signifikant erhöht gegenüber gesunden Kontrollkindern. Keiner der drei Parameter ließ aber Rückschlüsse zu auf die Ätiologie der Pharyngitis. (D II¹²)

Die Bestimmung der Gesamtleukozyten ist nur bedingt diagnostisch hilfreich.

In einer norwegischen Untersuchung an Erwachsenen mit der Hauptbeschwerde Halsschmerzen waren die Leukozytenzahlen bei Erstvorstellung der Patienten am 1.-2. Krankheitstag erhöht, während sie bei Erstvorstellung an späteren Erkrankungstagen mit zunehmendem Abstand zum Erkrankungseintritt zurückgingen. Eine Leukozytose über 10 000 fand sich bei Erwachsenen häufiger bei GAS-Pharyngitis als bei anderen Pharyngitiden (Sensitivität 0,71, Spezifität 0,77. LR+ 3,0). Bei Patienten, die sich innerhalb von 24 Stunden nach Krankheitsbeginn vorstellten, war auch bei Pharyngitiden mit Nachweis anderer beta-hämolysierender Streptokokken eine erhöhte Leukozytenzahl häufig. (D II⁸⁷)

Eine CRP-Bestimmung bei Pharyngitis ist von begrenztem diagnostischem Wert.

In der genannten norwegischen Untersuchung an erwachsenen Halsschmerzpatienten folgten die CRP-Werte demselben Muster wie für die Leukozyten beschrieben. CRP-Werte über 20 mg/l waren häufiger

bei GAS-Pharyngitis als bei anderen Pharyngitiden (CRP > 20: LR 2,2; CRP > 40: LR 2,5; CRP > 60: LR 3,4). (D II ⁸⁷)

In einer deutschen Studie an erwachsenen Halsschmerzpatienten wurde für die Diagnose einer GAS-Pharyngitis ein klinischer Score mit einer CRP-Bestimmung nur bei mittleren Scorewerten entwickelt und validiert. Eine Dichotomisierung der CRP-Werte (NycoMed®) in Werte < 35mg/l (GAS unwahrscheinlich) und > 35mg/l (GAS wahrscheinlich) hatte die beste diagnostische Trennschärfe. (D II, S II ⁷⁶)

In einer neueren norwegischen Studie an Kindern und Erwachsenen mit Pharyngitis waren CRP-Werte über 25 mg/l signifikant assoziiert mit dem Nachweis von GAS und auch Streptokokken der Gruppe C und G. Die LR lag aber für CRP > 25mg/l nur bei 1,3 bis 1,6 und für CRP > 50mg/l nur bei 1,6 bis 1,7. (D I, S II ²⁶)

5.2.3.3 BSG / Blutsenkung

In der bereits zitierten norwegischen Studie an Erwachsenen mit der Hauptbeschwerde Halsschmerzen war die BSG nach einer Latenz von wenigen Tagen ab Krankheitsbeginn kurzzeitig gering bis mäßig beschleunigt. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit positivem und negativem Rachenabstrich auf GAS. Die BSG-Bestimmung liefert danach bei Erwachsenen mit Halsschmerzen keine klinisch relevante Zusatzinformation, und die Autoren empfehlen, auf die Untersuchung zu verzichten. (D II ⁸⁷)

5.2.4 Mononukleosedagnostik

Die folgenden Angaben beruhen auf einem Handbuchartikel ¹⁷.

Das Differentialblutbild zeigt bei etwa 70 % der Fälle bei der Erstvorstellung eine relative und absolute mononukleäre Lymphozytose mit einem meist deutlichen Anteil atypischer Lymphozyten, die während der zweiten oder dritten Krankheitswoche ihren Höhepunkt erreicht.

Heterophile Antikörper sind in etwa 90 % der Fälle im Verlauf der Erkrankung nachweisbar. Sie treten nicht auf bei CMV-Infektionen. Sie sind aber nicht spezifisch für Epstein-Barr Virus-Infektionen.

Die Leberwerte sind fast immer auffällig. GOT (= ASAT), GPT (= ALAT) und LDH, beziehungsweise mindestens einer der drei Parameter ist in etwa 90 % der Fälle um das Zwei- bis Dreifache der oberen Norm erhöht. Die Werte sind in der zweiten Krankheitswoche am höchsten

und normalisieren sich dann allmählich im Laufe von 3 bis 4 Wochen. Eine routinemäßige Bestimmung ist ohne Nutzen. Chronische Lebererkrankungen als Folge einer Mononukleose sind nicht sicher dokumentiert.

Bei unklaren Fällen sollte die Bestimmung von Epstein-Barr Virus-spezifischen Antikörpern erfolgen.

6 Wirkung von Antibiotika

Die Therapie mit einem Antibiotikum beeinflusst nicht nur die Bakterienflora des Patienten, sondern auch die der Menschen seiner Umgebung, und fördert die Entwicklung resistenter Keime. Antibiotikaresistenzen im ambulanten Bereich, z. B. bei Pneumokokken, korrelieren mit dem Antibiotikakonsum (K III b⁸⁸). Die meisten ambulanten Antibiotikaverordnungen erfolgen wegen akuter Atemwegsinfektionen, zu denen auch die Pharyngitis zählt⁸⁸.

Unter dem Selektionsdruck von therapeutisch eingesetzten Antibiotika gewinnen Keime mit Schutzfaktoren vor diesen Substanzen Entwicklungsvorteile. In Beobachtungsstudien aus Frankreich⁸⁹ und den USA⁹⁰ fanden sich im Umfeld von ambulant mit Antibiotika behandelten Patienten erhöhte Raten von resistenten Pneumokokken.

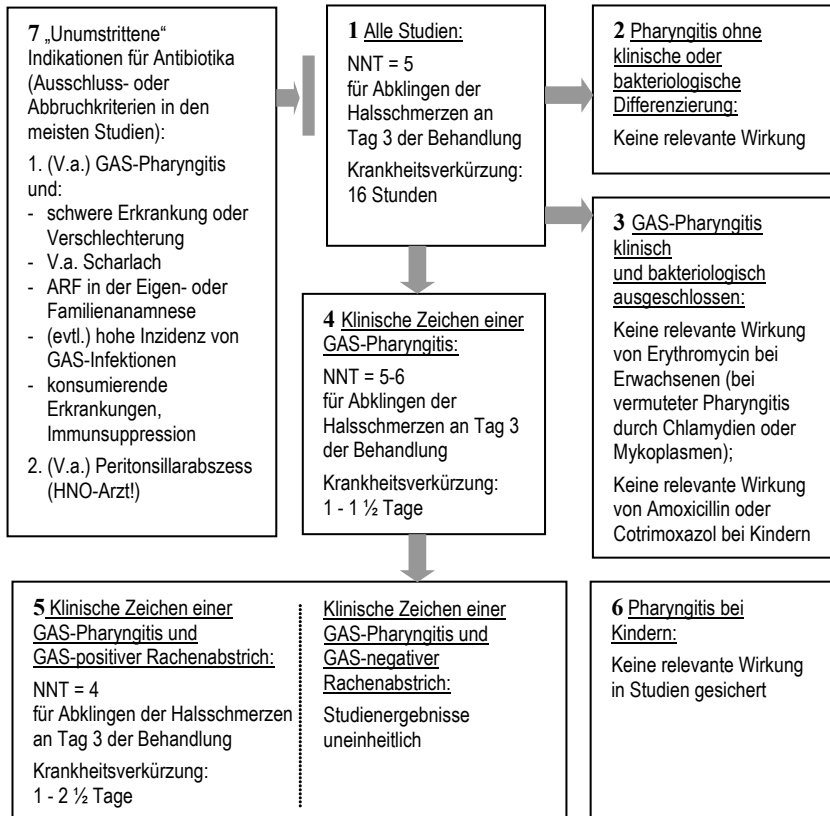
Bei der Verordnung eines Antibiotikums ist deshalb der zu erwartende individuelle Nutzen abzuwägen gegenüber dem Risiko des Verlustes eines potenten Therapeutikums für bedrohliche Infektionen auch bei Menschen aus dem Umfeld.

Nur eine für den Patienten relevante Wirkung kann die Gabe von Penicillin und erst recht von breiter wirkenden Antibiotika bei Pharyngitis rechtfertigen.

Placebokontrollierte Studien liegen hauptsächlich vor für Patienten mit GAS-Pharyngitis oder V.a. GAS-Pharyngitis. Ein Cochrane Review (CR) zum Thema „Antibiotics for sore throat“ hat 27 RCTs mit nicht-antibiotisch therapierten Kontrollgruppen aus den Jahren 1950 bis 2003 mit insgesamt 12 835 Pharyngitispatienten in zahlreichen Metaanalysen ausgewertet (T I a⁴⁹).

6.1 Linderung der Symptome und Verkürzung der Krankheitsdauer

Tabelle 2: Wirkung von Antibiotika auf den akuten Verlauf von Halsschmerzen (Quellen: CR⁴⁹ und eingeschlossene RCTs)



Zu 1 aus Tabelle 2

Antibiotika haben in den meisten placebokontrollierten Studien bei Pharyngitispatienten eine gering bis mäßig verkürzende Wirkung auf die Dauer von Halsschmerzen und von weiteren Symptomen wie Fieber und Kopfschmerzen. Am ausgeprägtesten ist der Effekt etwa am dritten Behandlungstag. Dann sind jedoch auch von den Kontrollpatienten bereits etwa ein Drittel schmerzfrei und 80 % fieberfrei, unabhängig davon, ob im Rachenabstrich GAS nachweisbar sind oder nicht. (T I a ⁴⁹)

Der Cochrane Review (CR) „Antibiotics for sore throat“ wertet 15 Studien aus den Jahren 1951 bis 2003 mit insgesamt 3621 Pharyngitispatienten aus. Unter Antibiotikatherapie, ganz überwiegend mit Penicillinen, sind am dritten Behandlungstag bei der Hälfte die Halsschmerzen abgeklungen gegenüber einem guten Drittel der Kontrollpatienten. Der gewichteten Differenz von 20 % [95 % CI 28 %, 12 %] entspricht eine NNT von 5. Es müssen also fünf Patienten mit Pharyngitis antibiotisch behandelt werden, um für einen Patienten zusätzlich Schmerzfreiheit am dritten Behandlungstag zu erreichen.

Etwa 80 bis 90 % aller Studienpatienten sind mit und ohne Antibiotikatherapie eine Woche nach der Vorstellung beim Arzt beschwerdefrei; der Unterschied zwischen antibiotisch behandelten Patienten und nicht behandelten Kontrollpatienten schrumpft auf 5 – 10 %.

Antibiotikagabe verkürzt die Krankheitsdauer insgesamt lediglich um durchschnittlich ca. 16 Stunden, bei Therapiebeginn am etwa 3.-5. Krankheitstag um durchschnittlich einen Tag. (T I a ⁴⁹)

Ein Einfluss auf Fehlzeiten am Arbeitsplatz oder in der Schule konnte bisher in Studien nicht nachgewiesen werden (T I b ^{25, 55, 56}).

Der CR „Antibiotics for sore throat“ umfasst allerdings Studien mit sehr unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien. Das gilt sowohl für die jeweils untersuchten Patienten und Krankheitsbilder als auch für die mikrobiologische Diagnostik. In fast allen Studien der Metaanalyse zu Halsschmerzen am dritten Behandlungstag mit Antibiotika versus Kontrolle werden Rachenabstriche auf GAS durchgeführt, und in mehreren Untersuchungen sind nur Pharyngitispatienten mit GAS-Nachweis im Rachenabstrich eingeschlossen oder ausgewertet. Zwei Studien schließen dagegen Patienten mit GAS-Nachweis nachdrücklich aus ^{91, 92}. Viele Studien erfassen Erwachsene und Kinder, andere nur Erwachsene

und einige wenige nur Kinder. Vier Studien wurden in den 50er Jahren an amerikanischen Soldaten durchgeführt.

Zu 2 aus Tabelle 2

Eine Antibiotikatherapie bei allen Patienten mit Halsschmerzen oder Pharyngitis in Hausarztpraxen ohne weitere klinische oder bakteriologische Differenzierung hat in Studien keine ¹¹⁰ oder klinisch nicht relevante Effekte ⁹⁴ auf den akuten Krankheitsverlauf (T I b).

Whitfield ⁹⁴ fand bei Halsschmerzpatienten ab 10 Jahre Lebensalter in englischen Hausarztpraxen nach Ausschluss von Patienten mit ARF oder GN in der Anamnese und anzunehmender fehlender Rekrutierung schwererer Fälle unter Penicillin eine NNT von ca. 10 für das Sistieren der Halsschmerzen am dritten Behandlungstag und insgesamt eine Krankheitsverkürzung von etwa 12 Stunden gegenüber Placebo. (T I b)

Little ¹¹⁰ konnte in einer randomisierten, aber nicht verblindeten Studie zum Vergleich von drei Verschreibungsstrategien in englischen Hausarztpraxen bei Patienten ab 4 Jahren mit Halsschmerzen und mindestens einem klinischen Hinweis auf eine Pharyngitis (bei Kindern unter 12 Jahren reichte mindestens ein klinisches Zeichen einer Pharyngitis, auch ohne Halsschmerzen) keinen Einfluss von Penicillin auf den Verlauf nachweisen. Schwerer erkrankte Patienten, Patienten mit Peritonsillarabszess oder anamnestisch ARF oder mehr als 5 Tonsillitiden jährlich wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Beide Studien zusammen ^{94, 110} gehen mit einer Gewichtung von etwa 27 % in die Metaanalyse im Cochrane Review ein ⁴⁹.

Zu 3 aus Tabelle 2

Die Wirkung von Antibiotika bei Pharyngitiden ohne klinischen und bakteriologischen Anhalt für GAS ist in RCTs marginal und klinisch irrelevant (T I b ^{91, 92}).

Eine Studie an Erwachsenen, in der Patienten mit GAS-Nachweis gezielt ausgeschlossen wurden, um die Wirkung von Erythromycin bei V.a. Pharyngitis durch *C. pneumoniae* oder *M. pneumoniae* zu untersuchen, ergab statistisch grenzwertig signifikante und klinisch irrelevante Ergebnisse (T I b ⁹¹).

Taylor untersuchte in Hausarztpraxen in Neuseeland bei Kindern von 2-10 Jahren mit Nasopharyngitis, Pharyngotonsillitis oder Laryngotracheobronchitis nach Ausschluss von GAS im Rachenabstrich die Wirkung von Amoxicillin, Cotrimoxazol und Placebo auf den Verlauf.

Die Effekte unterschieden sich nicht bei den Krankheitsbildern; sie waren allenfalls marginal und klinisch nicht relevant. (T I b ⁹²)

Zu 4 aus Tabelle 2

Bei klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis ist die Antibiotikawirkung oft ausgeprägter. Für Patienten mit Halsschmerzen und drei bis vier Centor-Kriterien lässt sich für eine orale Penicillinbehandlung eine NNT von 5-6 für Symptombefreiung am 3. Behandlungstag annehmen. Die Krankheitsdauer wird um 1-1 ½ Tage verkürzt. (T I b ^{55, 56})

Dagnelie ermittelte in einer placebokontrollierten Studie in niederländischen Hausarztpraxen an Patienten im Alter von 4-60 Jahren mit Halsschmerzen von höchstens 14 Tagen Dauer und 3 oder 4 Centor-Kriterien für eine orale Penicillinbehandlung eine NNT von 5-6 für ein Abklingen der Halsschmerzen am 3. Behandlungstag. Ausschlusskriterien der Studie waren schwerere Befunde wie drohender Peritonsillarabszess, Begleiterkrankungen oder ein schwer beeinträchtigtes Abwehrsystem. (T I b ⁵⁵)

Eine weitere placebokontrollierte Studie in niederländischen Hausarztpraxen an Patienten von 15-60 Jahren mit Halsschmerzen von höchstens einer Woche Dauer und 3 oder 4 Centor-Kriterien ergab für eine siebentägige orale Penicillinbehandlung eine NNT von 5 für ein Abklingen der Halsschmerzen am 3. Behandlungstag. Die Krankheitsdauer verkürzte sich um gut 1 ½ Tage. Patienten mit „dringendem Penicillinbedarf“ oder V.a. Mononukleose wurden nicht eingeschlossen. (T I b ⁵⁶)

Beide Studien zusammen ^{55, 56} gehen mit einer Gewichtung von 20 % in die Metaanalyse im Cochrane Review ein ⁴⁹.

Zu 5 aus Tabelle 2

Bei klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis führt eine orale Penicillinbehandlung bei Nachweis von GAS im Rachenabstrich in zwei Studien zu einem schnelleren Abklingen der Halsschmerzen und anderer Symptome als bei einem negativen Rachenabstrich auf GAS (T I b ^{55, 56}).

In der schon zitierten niederländischen Studie von Dagnelie ⁵⁵ waren bei 46 % der Patienten GAS im Rachenabstrich nachweisbar. Bei diesen Patienten lag die NNT für ein Abklingen der Halsschmerzen am 3. Tag nach Beginn einer Penicillinbehandlung etwa bei 4, und die Krankheitsdauer war um 1-2 Tage verkürzt gegenüber Placebo. Bei den

Pharyngitis-Patienten mit negativem Rachenabstrich auf GAS war dagegen ein Einfluss von Penicillin auf den Verlauf nicht nachweisbar.

In der zweiten, auch schon zitierten Studie von Zwart⁵⁶ waren bei 50 % der Patienten GAS im Rachenabstrich nachweisbar. Bei diesen Patienten lag die NNT für ein Abklingen der Halsschmerzen am 3. Tag nach Beginn einer Penicillinbehandlung ebenfalls etwa bei 4, die Krankheitsdauer war um 2 ½ Tage verkürzt gegenüber Placebo. Bei den Patienten mit negativem Rachenabstrich auf GAS war die Wirkung von Penicillin geringer: die NNT für Schmerzfreiheit am 3. Behandlungstag lag bei 6-7. Bei Patienten mit hohen Koloniezahlen von Streptokokken der Gruppen C und G bestand dabei ein Trend zu einer ausgeprägteren Wirkung mit Verkürzung der Krankheitsdauer um gut einen Tag gegenüber Placebo.

Chapple ermittelte in einer frühen placebokontrollierten Untersuchung in Hausarztpraxen in England an Patienten ab 2 J. Lebensalter mit einer Pharyngitis, „die man antibiotisch behandeln würde“, bei einer GAS-Prävalenz von 43 % für Penicillin eine NNT von 3 für Halsschmerzfreiheit am 3. Behandlungstag. Er fand keinen signifikanten Unterschied im Krankheitsverlauf zwischen Patienten mit GAS-positivem und GAS-negativem Rachenabstrich. Acht Tage nach Behandlungsbeginn waren 90 % aller Patienten nicht mehr krank, und es gab keinen Unterschied mehr zwischen Placebo- und Antibiotika-Behandelten. (T I b⁹⁵)

Zu 6 aus Tabelle 2

Kinder scheinen von einer Antibiotikatherapie in Bezug auf Symptome und Krankheitsdauer nicht mehr zu profitieren als Erwachsene. (T I b^{25, 95, 96, 97, 98, 99, 100})

Chapple fand in der frühen, oben beschriebenen Studie an Halsschmerzpatienten, „die man antibiotisch behandeln würde“, in der Subgruppe von Kindern unter 5 Jahren nur eine GAS-Prävalenz von 20 %, und die Antibiotikagabe (Penicillin oder Sulphadimidin) hatte so gut wie keine Wirkung auf den Verlauf. Bei allen Patienten ab 5 J. Lebensalter lag die GAS-Prävalenz bei 50 %, und die Ergebnisse unterschieden sich nicht mehr in den Altersgruppen (s. oben). (T I b⁹⁵)

Es liegen wenige placebokontrollierte Studien vor, die nur Kinder einschließen.

Mehrere Studien haben bei Kindern mit Pharyngitis eine sofortige Penicillintherapie verglichen mit einer Placebogabe über 2-3 Tage mit nachfolgender verzögerter Penicillinbehandlung bei sehr unterschiedlichen Empfehlungen zum Analgetikagebrauch. Die GAS-Prävalenz lag

zwischen 60 und 80 %. Es wurden meistens nur GAS-positive Kinder in die Auswertungen einbezogen. In allen Studien waren nach 2 oder 3 Tagen mit und ohne Penicillinbehandlung die Beschwerden stark rückläufig, die weitaus meisten Patienten waren fieberfrei. (T I b ^{96, 97, 98, 99, 100})

Unter Penicillin war die Besserung 24 und 48 Stunden nach Behandlungsbeginn meist etwas ausgeprägter als unter Placebo (T I b ^{96, 97, 98, 99}). Krober ⁹⁷ und Pichichero ⁹⁸ beobachteten bei allerdings niedrigen Fallzahlen Wirkungslosigkeit von Penicillin bei Kindern ohne GAS im Rachenabstrich.

Middleton ¹⁰⁰ fand dagegen bei einer Untersuchung an 4-29-Jährigen (Hauptanteil 6-12 J.) mit Halsschmerzen und schwererer Pharyngitis und/oder GAS im Rachenabstrich bei einem festen Analgetikaregime von 4x Aspirin oder Paracetamol an den ersten beiden Behandlungstagen keinen relevanten Unterschied nach 48 Stunden Penicillinbehandlung gegenüber Placebo bei ausgeprägter Besserung sowohl unter Placebo wie unter Penicillin.

Zwart et al. ²⁵ untersuchten zeitgleich zu der bereits beschriebenen Studie an Erwachsenen auch Kinder von 4-15 Jahren mit Halsschmerzen seit höchstens einer Woche und 2 bis 4 der 4 Centor-Kriterien. Schwer erkrankte Kinder, beispielsweise mit massivem einseitigen Tonsillenbefall und drohendem Abszess, mit Verdacht auf Scharlach oder mit einer interkurrenten Erkrankung mit Antibiotikabedarf wurden nicht eingeschlossen. Knapp 15 % der für die Studienteilnahme geprüften Kinder gehörten zu dieser Gruppe.

Bei 62 % der eingeschlossenen Kinder waren GAS im Rachenabstrich nachweisbar. In dieser ersten großen doppelblinden placebokontrollierten randomisierten Studie an Kindern ließ sich eine günstige Wirkung von Penicillin auf den Krankheitsverlauf nicht nachweisen. Die Halsschmerzen dauerten bei 7-tägiger Penicillineinnahme ebenso wie in der Placebogruppe im Mittel 3,8 Tage. Bei zusätzlichem Nachweis von GAS im Rachenabstrich klangen sie unter Penicillin nach 3,0 und unter Placebo nach 3,5 Tagen ab; der Unterschied war nicht signifikant. Bei Nachweis von Non-A-Streptokokken oder negativem Rachenabstrich lag die mittlere Halsschmerzdauer in der Gruppe mit 7-tägiger Penicillinbehandlung bei 4,9 Tagen gegenüber 4,7 Tagen in der Placebogruppe; der Unterschied war nicht signifikant.

Unter Placebo bestand allerdings ein – statistisch nicht signifikanter – Trend zu mehr Fällen von drohendem Peritonsillarabszess als unter 7-tägiger Penicillinbehandlung. Alle betroffenen Kinder

erholten sich unter Antibiotikabehandlung ohne Komplikationen und ohne Krankenhausbehandlung.

Alle Kinder versäumten im Mittel 2 ½ bis 3 Tage Schule; es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. (T I b ²⁵)

Zu 7 aus Tabelle 2

Eine Antibiotikabehandlung gilt als indiziert bei (T III ²⁵, IV ^{101, 102}):

- Pharyngitispatienten, die aufgrund der Schwere des klinischen Bildes oder wegen relevanter Grunderkrankungen wie z. B. konsumierender Erkrankungen oder Immunsuppression dringend Antibiotika brauchen
- Patienten mit abszedierender Lymphadenitis oder drohendem oder manifesten Peritonsillarabszess (Überweisung zum HNO-Arzt!)
- Scharlach
- Patienten mit ARF in der Eigen- oder Familienanamnese
- eventuell bei GAS-Pharyngitis oder V.a. GAS-Pharyngitis bei hoher regionaler Inzidenz von Streptokokkeninfektionen.

Diese Patienten werden von der Rekrutierung in placebokontrollierte RCTs so gut wie immer ausgeschlossen. Genauere Angaben finden sich nur in den beiden neueren RCTs von Zwart ^{25, 56}. Die niederländischen Hausärzte sahen bei etwa 6 % der erwachsenen Pharyngitispatienten eine Indikation für eine sofortige Antibiotikabehandlung (73 von 1147 Patienten), bei 68 der 73 Patienten wegen Zeichen eines (drohenden) Peritonsillarabszesses. Zeitgleich wurde bei knapp 15 % (43/308) der Kinder (4-15 Jahre) mit Halsschmerzen ein Antibiotikabedarf gesehen, wieder hauptsächlich wegen (drohenden) Peritonsillarabszesses (28 Kinder), gefolgt von V.a. Scharlach (9 Kinder) und „einer interkurrierenden Erkrankung“.

Eine klinische Verschlechterung, Zeichen eines Peritonsillarabszesses oder Verdacht auf Scharlach sind auch in den Studien, die darüber berichten, ein Grund für den Studienabbruch und die Einleitung, gegebenenfalls auch Änderung einer laufenden Antibiotikabehandlung. Mit Ausnahme einer Studie ¹⁰³ treten in den Placebogruppen tendenziell mehr Fälle auf als in den Verumgruppen. ^{25, 55, 56, 95, 104}

6.2 Reduktion eitrigter Komplikationen

6.2.1 Peritonsillarabszess

Bei Patienten mit Pharyngitis belegen neue Studien keinen Nutzen antibiotischer Behandlung zur Prävention von Peritonsillarabszessen. (T I a ⁴⁹⁾)

Eine Metaanalyse zur Inzidenz eines Peritonsillarabszesses als Komplikation einer Pharyngitis aus dem Cochrane Review „Antibiotics for sore throat“ wird wesentlich bestimmt durch eine größere nicht-randomisierte offene Studie aus dem Jahr 1951, die auch Patienten mit „phlegmonöser“ oder „ulcerierender“ Tonsillitis einschloss. Unter einer parenteralen Penicillinbehandlung entwickelten etwa 0,5 % einen Peritonsillarabszess gegenüber knapp 6 % der unbehandelten Kontrollpatienten ⁵⁷.

In 5 neueren in Hausarztpraxen durchgeführten RCTs, die ebenfalls in die Metaanalyse aufgenommen sind, zeigten sich bei nur einem von insgesamt gut 1000 antibiotisch behandelten Halsschmerzpatienten klinische Hinweise auf einen Peritonsillarabszess gegenüber einer Rate von allerdings auch nur 1 % in den Placebogruppen. Peritonsillarabszesse treten demnach im Verlauf einer Pharyngitis so selten auf, dass eine präventive Wirkung von Antibiotika über RCTs der üblichen Fallzahlgröße kaum statistisch signifikant zu belegen ist. (T I b ^{25, 55, 56, 103, 110)})

Auch bei Kindern mit Halsschmerzen und 2 bis 4 Centor-Kriterien (Fieber in Anamnese, Fehlen von Husten, geschwollene vordere Halslymphknoten, Tonsillenexsudate) zeigte sich bei Penicillinbehandlung ein Trend zu weniger drohenden (imminenten) Peritonsillarabszessen als unter Placebo. Alle betroffenen Kinder hatten nach Änderung beziehungsweise Einleitung einer antibiotischen Behandlung einen unkomplizierten Verlauf, stationäre Behandlungen waren nicht erforderlich. (T I b ²⁵⁾)

In England haben Bemühungen, in den Praxen die Antibiotikaverordnungen für Kinder mit Infektionen der oberen Atemwege zu senken, in den Jahren 1993 bis 2003 zu einem Rückgang der Verschreibungen um 50 % geführt. Diese Halbierung war nicht begleitet von einer Zunahme von Krankenhauseinweisungen. Die jährliche bevölkerungsbezogene Einweisungsrate wegen Peritonsillarabszess lag unverändert bei 4-5 pro 100 000 Kindern ⁷².

6.2.2 Otitis media und Sinusitis

Bei antibiotisch behandelten Pharyngitispatienten werden weniger Fälle von Otitis media beobachtet als bei Kontrollpatienten, während eine Reduktion von Sinusitiden nicht gesichert ist. (T I a ⁴⁹)

Nach einer Metaanalyse aus dem Cochrane Review „Antibiotics for sore throat“ reduziert eine Antibiotikabehandlung das Risiko einer Otitis media um etwa 70 %. In RCTs seit 1975 wird aber nur bei einem von insgesamt 1210 antibiotisch behandelten Patienten und bei 5 von insgesamt 713 Placobopatienten eine Otitis media diagnostiziert. Vier dieser 5 Placebofälle treten in der Kontrollgruppe einer Studie auf, die Pharyngitiden mit Verdacht auf virale Genese untersucht und Patienten mit GAS-Nachweis im Rachenabstrich ausschließt ⁹². Aus diesen Daten eine NNT abzuleiten, erscheint nicht gerechtfertigt.

Eine Tendenz zu weniger Sinusitisfällen bei Pharyngitispatienten unter antibiotischer Therapie erreicht in RCTs bei einer Sinusitis-Inzidenz von nur 0,5 % in den Kontrollgruppen keine statistische Signifikanz.

Über eine Reduktion seltener weiterer Komplikationen wie cervicale Lymphadenitis oder Mastoiditis durch Antibiotikagabe bei Pharyngitis liegen uns keine Daten vor.

6.3 Prävention nicht-eitriger Komplikationen

6.3.1 Akutes Rheumatisches Fieber (ARF)

Eine Senkung der Erkrankungsrate an ARF nach GAS-Pharyngitis ist nur belegt durch Studien aus den 50er Jahren mit intramuskulärer Penicillinbehandlung. (T I a ^{49, 104}, T I b ^{105, 106})

In einem amerikanischen Militärlager in den Rocky Mountains waren GAS-Pharyngitiden in der Mitte des 20. Jahrhunderts epidemisch, und etwa 3 % der Erkrankten entwickelten im weiteren Verlauf ein ARF. Wannamaker et al. konnten in einer kontrollierten Studie an 2340 Soldaten mit exsudativer Pharyngitis, bei denen in ungefähr 70-80 % der Fälle GAS im Rachenabstrich nachweisbar waren, zeigen, dass eine intramuskuläre Penicillintherapie das Risiko eines ARF um ca. 80 % reduzierte. Aus einer ARF-Rate von 0,5 % nach Penicillininjektionen gegenüber einer Rate von 3,5 % in der unbehandelten Kontrollgruppe errechnet sich eine NNT von 33. (T I a ¹⁰⁴)

Die Untersuchung von Wannamaker et al. und bereits ein Jahr zuvor veröffentlichte erste Ergebnisse daraus ¹⁰⁵ bestimmen entscheidend die Aussagen einer Metaanalyse über Antibiotika- bzw. Penicillinbehandlungen zur Prävention eines ARF in dem Cochrane Review „Antibiotics for sore throat“ ⁴⁹. Insgesamt wurden 7 der 16 Studien der Metaanalyse im Militärbereich durchgeführt und in den 50er Jahren veröffentlicht ^{50, 104, 107, 108, 109, 105, 106}.

In zwei älteren „zivilen“ Untersuchungen der Metaanalyse ließ sich eine Prävention von ARF durch intramuskuläre Penicillinbehandlungen von Pharyngitiden nicht belegen. In der ersten Studie entwickelte keiner von insgesamt 506 Patienten nach Penicillinbehandlung oder in der unbehandelten Kontrollgruppe ein ARF (T II a ⁵⁷). Die zweite Studie wurde in Chicago an Kindern mit Pharyngitis und GAS-Nachweis im Rachenabstrich durchgeführt (T I b ⁶⁴). Ein ARF trat bei keinem der 605 mit Penicillin behandelten Patienten auf, während in der unbehandelten Kontrollgruppe bei zwei von 608 Kindern ein ARF diagnostiziert wurde. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant.

In 6 neueren RCTs der Metaanalyse, die nach 1990 veröffentlicht wurden und die eine orale Behandlung mit Penicillin ^{51, 55, 56, 110} oder mit Amoxicillin ¹¹¹ mit Placebo oder mit einer Strategie ohne Antibiotikagabe ¹¹⁰ vergleichen, tritt bei keinem der 1389 antibiotisch behandelten und bei keinem der 978 Patienten der Kontrollgruppen ein ARF auf. (T I b)

Das ARF ist heute in den westlichen Industrienationen so selten, dass eine präventive Wirkung von Antibiotika bei Patienten mit (Verdacht auf) GAS-Pharyngitis nicht statistisch signifikant belegbar scheint über RCTs mit realisierbarer Fallzahlgröße. Adam et al. haben versucht, in einem allerdings offenen Megatrial in deutschen Kinderarztpraxen an insgesamt 4782 Kindern mit klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis und positivem Rachenabstrich zu zeigen, dass eine 5-tägige Behandlung mit Cephalosporinen, Amoxicillin/ Clavulansäure oder Makroliden einer 10-tägigen oralen Penicillinbehandlung in der Prävention von ARF und ASPGN nicht unterlegen sei. Während der Nachbeobachtung über 1 Jahr traten bei den Kindern insgesamt 1299 erneute Pharyngitisepisoden auf, und drei der Kinder mit 5-tägiger Behandlung im Rahmen der Studienmedikation entwickelten nach einer späteren, erneut antibiotisch behandelten Episode ein ARF. Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Folgekrankheiten waren die Fallzahlen letztlich immer noch nicht ausreichend, um die Studienfrage zu beantworten, und die Autoren schlie-

ßen auf eine „unbedeutende Zirkulation spezifischer rheumatogener Stämme“ bei uns. (T I a ¹¹²)

Da es keine Daten gibt über das heutige ARF-Risiko bei Patienten mit Verdacht auf GAS-Pharyngitis, kann über die aktuelle Größenordnung einer NNT zur Verhinderung eines Falles von ARF durch Antibiotikagabe nur spekuliert werden. Die Autoren einer amerikanischen Leitlinie schließen durch Multiplikation der NNT von 63, die sich aus 3 Angaben für frühe RCTs beim US-Militär im Cochrane Review bestimmen lässt ^{49, 104, 105, 109} mit dem Faktor 60, um den die ARF-Inzidenz in der Bevölkerung in den USA von 1964 bis 1994 zurückgegangen ist ¹¹³, auf eine aktuelle NNT von ungefähr 3000 bis 4000 für erwachsene Patienten mit GAS-Pharyngitis mit dem Hinweis, dass die NNT für die Prävention eines Falles von klinisch manifester Karditis „substantiell größer“ sei (T IV ¹¹⁴).

Howie et al. haben in einer retrospektiven Analyse der Krankenhausberichte über alle Kinder in Schottland von 1976 bis 1979 eine jährliche ARF-Inzidenz von 6 pro 1 Million Kinder ermittelt. 19 der insgesamt 27 Kinder mit ARF hatten zuvor Halsschmerzen gehabt, 10 der 19 waren wegen der Halsschmerzen zum Arzt gegangen, und 9 von ihnen war ein Antibiotikum verordnet worden. Die Autoren versuchen, aus diesen Zahlen und unter Annahmen, die das Risiko nach nicht-antibiotisch behandelten Halsschmerzen eher über- als unterschätzen, das relative Risiko für ein ARF für Kinder nach antibiotisch behandelter GAS-Pharyngitis gegenüber nicht-antibiotisch behandelten Kindern mit GAS-Pharyngitis, von denen ja nur ein Bruchteil zum Arzt geht, abzuschätzen. Das errechnete Risiko für das Auftreten eines ARF liegt für beide Gruppen in der Größenordnung von 1:30 000 und legt den Schluss nahe, dass die Gabe von Antibiotika bei Halsschmerzen wenig beiträgt zur niedrigen Inzidenz des ARF. (P II ⁶³)

In England war eine Halbierung der Antibiotikaverordnungen für Kinder mit Infektionen der oberen Atemwege im niedergelassenen Bereich in den Jahren 1993 bis 2003 nicht begleitet von einer Zunahme an Krankenhauseinweisungen wegen ARF: Die jährliche bevölkerungsbezogene Einweisungsrate lag unverändert bei etwa 1 pro 200 000 Kindern ⁷².

6.3.2 Akute Poststreptokokken- Glomerulonephritis (APSGN)

Es gibt keine Evidenz für die Prävention einer Akuten Poststreptokokken-Glomerulonephritis durch eine antibiotische Behandlung bei GAS-Pharyngitis.

Eine Metaanalyse im Cochrane Review „Antibiotics for sore throat“ vergleicht die Inzidenz einer akuten Glomerulonephritis bei Pharyngitispatienten mit und ohne Antibiotikatherapie. In den 10 eingeschlossenen RCTs mit insgesamt 5147 Patienten wird innerhalb von vier Wochen nach Behandlungsbeginn bei 2 von 2220 Patienten der Kontrollgruppen eine Glomerulonephritis diagnostiziert, während bei den 2927 antibiotisch behandelten Patienten kein Fall beobachtet wird. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. (T I a ⁴⁹)

Auch Daten aus einer frühen kontrollierten Studie an US-Soldaten und aus einer Beobachtungsstudie in Israel während jeweils epidemischer APSGN-Vorkommen lassen nach Aussage eines neueren Handbuchartikels keine signifikante präventive Wirkung einer Penicillinbehandlung bei Pharyngitis auf die Entwicklung einer APSGN erkennen (T IV ⁶⁰).

6.4 Reduktion der Inzidenz erneuter Pharyngitiden

Eine antibiotische Behandlung einer GAS-Pharyngitis scheint keinen Einfluss auf die Inzidenz erneuter Pharyngitiden zu haben.

Dagnelie et al. fanden bei Pharyngitispatienten mit 3 oder 4 Centor-Kriterien nach zehntägiger oraler Penicillinbehandlung eine ähnliche Rate erneuter Infektionen wie nach Placebogabe. Nach GAS-positiver Pharyngitis stellten sich jeweils etwa 15 % der Studienteilnehmer aus Verum- und Placebogruppe im Laufe der nächsten sechs Monate wegen einer erneuten Infektion bei ihrem Hausarzt vor. (T I b ⁵⁵)

Auch für eine 7-tägige orale Penicillinbehandlung ließ sich kein Einfluss auf die Inzidenz erneuter Pharyngitiden belegen: Zwart et al. registrierten bei erwachsenen Patienten mit 3 oder 4 Centor-Kriterien und einer GAS-Prävalenz von 50 % im Laufe der nächsten 6 Monate über telefonische Interviews bei 30 % erneute Halsschmerzepisoden, unabhängig davon, ob sie anfangs mit Placebo oder Penicillin behandelt worden waren. In der zeitgleichen Untersuchung an Kindern mit 2-4

Centor-Kriterien und einer GAS-Prävalenz von 62 % traten sowohl nach 7-tägiger Penicillin- als auch Placebogabe bei 10 % innerhalb der ersten 14 Tage nach Behandlungsbeginn erneut Halsschmerzen auf, und in den anschließenden 5 ½ Monaten bei etwa jedem zweiten Kind. (T I b ^{25, 56})

In zwei Studien an Kindern mit GAS-Pharyngitis seit höchstens 3 Tagen war eine sofort bei der ersten Konsultation beginnende 10-tägige Penicillinbehandlung mit mehr erneuten GAS-Pharyngitiden innerhalb der nächsten 4 Monate assoziiert als eine um 48 bis 56 Stunden verzögert einsetzende 10-tägige orale Penicillinbehandlung. (T I b ^{98, 99}) Eine weitere Studie fand keinen Unterschied zwischen sofortiger und verzögerter Penicillinbehandlung ¹¹⁵.

Adam et al. registrierten in einem großen nicht verblindeten RCT in deutschen Kinderarztpraxen, die eine 5-tägige Behandlung mit Cephalosporinen, Amoxycillin / Clavulansäure oder Makroliden mit einer 10-tägigen oralen Penicillinbehandlung bei Kindern mit klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis und positivem Rachenabstrich verglich, während der Nachbeobachtung von einem Jahr bei 22,8 % der Kinder mindestens eine erneute Halsschmerzepisode mit klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis. Die Rate von 21,9 % in der 5-Tage-Gruppe gegenüber 24,4 % in der 10-Tage-Gruppe ist zwar statistisch signifikant, aber klinisch irrelevant. (T I a ¹¹²)

6.5 Reduktion der Ansteckung bei GAS-Pharyngitis

Eine Reduktion der Ansteckung von Kontaktpersonen durch eine antibiotische Behandlung von Patienten mit GAS-Pharyngitis ist nicht durch Studien belegt.

GAS werden direkt von Person zu Person, wohl hauptsächlich über Tröpfcheninfektion, übertragen. Menschenansammlungen wie in Schulen oder Kasernen fördern die Ausbreitung. Auch in Haushalten mit Kindern treten oft weitere Erkrankungen auf ¹¹⁶. Nach Abklingen der klinischen Symptomatik auch bei weiterhin nachweisbaren GAS im Rachenabstrich wird eine Ansteckung von Kontaktpersonen als wenig wahrscheinlich angesehen. (K IV ²⁹)

In drei RCTs waren 48 Stunden nach Beginn einer oralen Penicillingabe im Rachenabstrich bei fast keinem Patienten mit GAS-Pharyngitis noch A-Streptokokken nachweisbar gegenüber nur wenig rückläufigen Raten in den Placebogruppen (T I b ^{55, 95, 97}). In einer anderen Studie an

Kindern mit Pharyngitis und positivem Rachenabstrich auf GAS hatten 24 Stunden nach Beginn einer antibiotischen Behandlung 83 % einen negativen Abstrich ¹¹⁷. Möglicherweise ist der negative Abstrich unter Antibiotikatherapie aber eher Zeichen einer Suppression als einer Elimination der Erreger ¹¹⁸.

Pichichero et al. haben in einem RCT unter anderem auch die Familien von Kindern mit GAS-Pharyngitis untersucht. Bei den Geschwistern von Kindern mit GAS-Pharyngitis seit höchstens 3 Tagen bis zum ersten Arztbesuch traten bei um 48-56 Stunden verzögerter Penicillinbehandlung der erkrankten Kinder nicht mehr Fälle von GAS-Pharyngitis auf als bei sofortiger Penicillintherapie der erkrankten Kinder beim ersten Arztbesuch (T I b ⁹⁸).

6.6 Spezielle Antibiotikatherapie

6.6.1 Penicillin

Wird eine Antibiotikatherapie erwogen, ist Penicillin auch heute noch als Mittel der ersten Wahl anzusehen. In Zeiten und Zonen ohne Hinweise auf ARF ist eine Behandlung über 7 Tage ausreichend (T I a ^{56, 120}).

(Dosierung siehe 9.4.2).

Penicillin wird seit 50 Jahren bei GAS-Pharyngitis eingesetzt, und bisher sind alle untersuchten A-Streptokokken in vitro voll penicillin-empfindlich ^{119, 121}. Penicillin hat ein enges Spektrum, ist relativ gut verträglich und obendrein kostengünstig. Seine – moderate – Wirkung auf die auch spontan meist schnell abklingende GAS-Pharyngitis ist in mehreren placebokontrollierten Studien mit patientenrelevanten klinischen Endpunkten untersucht. (Siehe 6.1)

In RCTs, die in den Cochrane Review „Antibiotics for sore throat“ ⁴⁹ eingeschlossen sind, lag die Therapiedauer bei oraler Penicillingabe bei 5 Tagen (T I b ^{94, 95, 103}), 7 Tagen (T I b ^{25, 56}) und 10 Tagen (T I b ^{51, 55, 93}) ohne erkennbaren Einfluss der Behandlungszeit auf den Verlauf und Komplikationen.

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass mit der Dauer einer Behandlung mit Betalaktam-Antibiotika das Vorkommen penicillinresistenter Pneumokokken zunimmt (K III b ⁸⁹). Außerdem ist bekannt, dass bei empfohlener 10-tägiger Penicillineinnahme sehr viele Patienten so-

gar unter Studienbedingungen die Behandlung nach 5 bis 8 Tagen abbrechen^{123, 124}.

Zwart et al. verglichen in ihrem 3-armigen RCT in niederländischen Hausarztpraxen an Kindern²⁵ und Erwachsenen⁵⁶ eine Penicillinbehandlung über 7 Tage, eine Behandlung über 3 Tage und Placebogabe. Eine Penicillinbehandlung über 3 Tage führte häufig zu erneuten Halsschmerzen kurz nach Therapieende und ist nicht zu empfehlen (T I b). Eine 7-tägige Penicillinbehandlung war dagegen – zumindest bei Erwachsenen – der Placebogabe deutlich überlegen. (Siehe 6.1)

In einer schwedischen Studie wurden nach 5-tägiger Penicillinbehandlung wegen GAS-Pharyngitis viele Rückfälle innerhalb weniger Tage nach Therapieende beobachtet. Die Autoren vermuten häufige Ping-Pong-Infektionen¹²⁵.

Die hohe methodische Qualität der Untersuchung von Zwart et al. in einem Setting, das nicht sehr abweichen dürfte von deutschen Hausarztpraxen, rechtfertigt aus unserer Sicht die Übernahme der niederländischen Leitlinienempfehlung einer siebentägigen Penicillinbehandlung¹⁰² unter den oben genannten Bedingungen.

In den uns vorliegenden placebo-kontrollierten Studien lag die Penicillin-Tagesdosis für Erwachsene immer unter den oben genannten Empfehlungen. Zwart et al. gaben Patienten von mehr als 10 Jahren Lebensalter 3x täglich 500mg Penicillin V. Das entspricht einer Tagesdosis von knapp 2,3 Millionen I.E. Penicillin V und ist die höchste in den RCTs eingesetzte Dosis⁵⁶. Die bei uns zur Verfügung stehenden Präparate machen diese Dosierung aber schwierig.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Penicillin und anderen β -Laktam-Antibiotika sind allergische Reaktionen. Sie treten bei 7 bis 40 von 1000 Behandlungen auf. Anaphylaktische Reaktionen werden mit 4 bis 15 pro 100 000 Behandlungen angegeben, tödliche Verläufe werden berichtet für 1 bis 3 von 100 000 Behandlungen^{18, 126}.

6.6.2 Andere Antibiotika

Streptokokken sind auch sensibel auf viele andere Antibiotika, die aber alle ein breiteres Spektrum haben als Penicillin^{119, 120}.

Andere Antibiotika sollten nur in besonderen Situationen wie Penicillinallergie eingesetzt werden. (T I a^{135, 134}, T IV^{102, 101, 127, 128, 130})

Erythromycin gilt bei Penicillinallergie als Mittel der ersten Wahl. (T IV^{129, 130, 102})

Tetrazykline und Trimethprim/Sulfamethoxazol sollen nicht eingesetzt werden bei GAS-Pharyngitis^{119, 29}.

6.6.2.1 Weitere β -Laktam-Antibiotika

6.6.2.1.1 Amoxicillin

Amoxicillinsaft schmeckt zwar besser als die Penicillin V-Suspension, und Studien an Kindern mit GAS-Pharyngitis zeigen – auch bei einmal täglicher Gabe von Amoxicillin über 10 Tage – einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie bei Penicillinbehandlung^{131, 132}. Amoxicillin hat aber ein breiteres Spektrum als Penicillin V¹³³ und führt außerdem bei einer Pharyngitis im Rahmen einer Mononukleose in 70-100 % der Fälle zu einem Exanthem¹⁸.

6.6.2.1.2 Cephalosporine

Ein allenfalls marginaler Zusatznutzen gegenüber Penicillin V rechtfertigt in Anbetracht der Resistenzprobleme und auch Kosten nicht den Einsatz von Cephalosporinen bei GAS-Pharyngitis.

Zahlreiche Studien haben eine 10-tägige Behandlung mit Cephalosporinen mit einer 10-tägigen Penicillinbehandlung bei GAS-Pharyngitis verglichen, und es liegen Metaanalysen vor über RCTs an Kindern und Erwachsenen. (T I a^{135, 134}) Wie in dem Cochrane Review „Antibiotics for sore throat“ über placebokontrollierte Studien sind auch die hier eingeschlossenen RCTs sehr heterogen, besonders auch qualitativ. So sind beispielsweise viele Untersuchungen nicht verblindet.

Die Rate der Patienten mit „klinischer Heilung“, definiert als „Rückbildung oder Besserung von Beschwerden und Befunden“, liegt nach diesen Metaanalysen bei Erwachsenen nach Cephalosporingabe bei 95 % gegenüber 90 % nach Penicillingabe¹³⁴ und bei Kindern bei 94 % nach Cephalosporingabe gegenüber 86 % nach Penicillingabe¹³⁵. Für Erwachsene errechnet sich aus diesen Raten eine NNT von 20 und für Kinder eine NNT von 13. Es müssten also 20 Erwachsene, beziehungsweise 13 Kinder mit GAS-Pharyngitis mit einem Cephalosporin anstelle von Penicillin behandelt werden für einen zusätzlichen beschwerdefreien Patienten nach Antibiose. In der Metaanalyse über Kinder zeigt allerdings von den 6 doppelblinden RCTs nur eine Studie eine statistisch signifikante klinische Unterlegenheit von Penicillin, und in dem Zeitraum

der klinischen Nachuntersuchung, der in diesen Studien meist zwischen zwei bis drei Wochen nach Beginn der Antibiose liegt, sind auch ohne antibiotische Behandlung fast alle Patienten beschwerdefrei ⁴⁹.

Eine weitere Metaanalyse derselben Autoren verglich eine 5-tägige Cephalosporingabe mit einer 10-tägigen Penicillinbehandlung und fand die Cephalosporine nicht unterlegen. (T I a ¹³⁶)

Bei Penicillinallergie kommen zumindest bei Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation Kreuzreaktionen vor ¹³⁷. Cephalosporine sollten bei Allergie vom Soforttyp gegen β -Laktam-Antibiotika nicht gegeben werden ¹²⁹.

6.6.2.1.3 Makrolide

Makrolide sollten bei Penicillinallergie eingesetzt werden. Erythromycin gilt als Mittel der ersten Wahl (T IV ^{129,102}). Regionale Makrolidresistenzen bei GAS werden beschrieben ^{138, 112}. In Finnland hat eine Einschränkung der Erythromycinverordnungen zu einem Rückgang der Resistenzraten bei GAS geführt ¹³⁹. In Deutschland lag die Rate der Makrolidresistenz bei GAS im Zeitraum von 1999 bis 2007 zwischen 4,2 % und 13,6 %, wobei in den letzten Jahren ein leichter Rückgang zu beobachten war ¹⁴⁰.

6.6.2.1.4 Clindamycin und Amoxicillin / Clavulansäure

Eine Behandlung mit diesen Substanzen kann bei rekurrerender Pharyngitis in bestimmten Fällen erwogen werden (s. Kapitel 6.6.4).

6.6.3 GAS-Trägerstatus / Kommentar zum Behandlungsziel „GAS-Eradikation“

- Ein Nachweis von GAS im Rachenabstrich stellt bei fehlender klinischer Symptomatik weder für den GAS-Träger noch seine Umgebung ein Risiko dar. Eine GAS-Eradikation bei asymptomatischen Trägern ist nicht indiziert.
- Die Eradikation von GAS durch antibiotische Behandlung einer GAS-Pharyngitis ist ein Surrogatparameter ¹¹⁸. Eine generelle klinische Relevanz dieses Behandlungsziels besteht in unserer epidemiologischen Situation nicht.
- Ein Kontrollabstrich nach antibiotischer Behandlung soll nur erfolgen in Risikofällen wie ARF in der Vorgeschichte des Patienten oder eines Angehörigen.

Endpunkt in vielen RCTs zur Antibiotikatherapie bei Pharyngitis ist die Eradikation von Streptokokken nach Beendigung der Behandlung. Als Grund wird die Prävention eines ARF genannt.

In der Pionierarbeit von Wannamaker zur Prävention des ARF durch Penicillin waren bei Studieneintritt bei 80 % der Soldaten mit exsudativer Pharyngitis GAS im Rachenabstrich nachweisbar. 3-4 Wochen nach intramuskulärer Penicillinbehandlung waren bei etwa 20 % der Patienten GAS nachweisbar gegenüber gut 50 % in den unbehandelten Kontrollen. Die Autoren konnten keine Beziehung zwischen GAS-positivem Rachenabstrich nach Pharyngitis und Entwicklung eines ARF nachweisen. (T I b ¹⁰⁴) Aus einer späteren Arbeit derselben Autorengruppe ¹⁴¹ sei zu schließen: „Failure to prevent rheumatic fever was found to equate with failure to eradicate group A streptococci from the throat“ (peer draft einer LL aus Neuseeland vom August 2006).

Siegel et al. fanden bei anfangs GAS-positiven Kindern mit Pharyngitis nach 3 Wochen GAS im Rachenabstrich bei knapp 6 % nach i.m. Gabe von Penicillin und bei 44 % der unbehandelten Kontrollen ohne nachweisbare signifikante Unterschiede im klinischen Verlauf. (T I b ⁶⁴)

Schwartz et al. verglichen bei Kindern mit klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis und positivem Rachenabstrich eine 7-tägige mit einer 10-tägigen Penicillinbehandlung und fanden nach 4 Wochen bei gut 30 % der 7-Tage-Gruppe und bei knapp 20 % der 10-Tage-Gruppe GAS im Rachenabstrich und registrierten mehr erneute Pharyngitisfälle in der 7-Tage-Gruppe (T I b ¹²⁴). Zwart et al. ermittelten bei Kindern und Erwachsenen mit GAS-Pharyngitis 2 Wochen nach Beginn einer 7-tägigen Penicillinbehandlung eine ähnliche Rate von 30 % positiver Rachenabstriche, während nach Placebogabe bei noch etwa 90 % der Erwachsenen und 70 % der Kinder GAS im Rachenabstrich nachweisbar waren ohne Auswirkungen auf den weiteren Verlauf (T I b ⁵⁶).

Nach Behandlung mit Cephalosporinen ist die Eradikationsrate größer als nach Penicillingabe. Nach 10-tägiger Cephalosporintherapie einer GAS-Pharyngitis sind noch bei 8 % der Erwachsenen und 7 % der Kinder GAS im Rachenabstrich nachweisbar gegenüber 13 % der Erwachsenen und 20 % der Kinder nach 10-tägiger Penicillinbehandlung. (T I a ^{134, 135})

Cephalosporine sind aber wohl auch eher in der Lage, GAS bei asymptomatischen Trägern zu eradizieren, was mit Penicillin schlechter gelingt. Möglicherweise ist die Tendenz zu einer ausgeprägteren GAS-Eradikation in den späteren Studien der Metaanalysen nach Cephalosporinbehandlung im Vergleich zu Penicillin

hauptsächlich zurückzuführen auf den Studieneinschluss von Patienten mit asymptomatischem GAS-Trägerstatus und einer Pharyngitis anderer Ätiologie. Gerber et al. fanden in einem RCT über eine 10-tägige Cefadroxilbehandlung gegenüber 10 Tagen Penicillin bei Kindern mit unterschiedlich ausgeprägten klinischen Hinweisen auf GAS-Pharyngitis und positivem Rachenabstrich, die in die Metaanalyse aufgenommen ist, in einer Subgruppenanalyse eine bessere GAS-Eradikation durch Cefadroxil nur bei Kindern, die aufgrund der Symptomatik eher als chronische GAS-Träger mit einer Pharyngitis anderer Ätiologie einzuschätzen waren (T I b ²³).

6.6.4 Rekurrierende GAS-Pharyngitis

Bei erneuter GAS-Pharyngitis innerhalb kurzer Zeit wird in anderen Leitlinien eine Behandlung über 10 Tage mit Penicillin V ¹²⁹ (bei Penicillinallergie Erythromycin), oder mit einem Cephalosporin der ersten Generation*, ¹²⁹ wie Cefadroxil ¹²⁷ oder Cefalexin ¹²⁷ empfohlen.

Clindamycin über 10 Tage wird empfohlen für Patienten mit Unverträglichkeit von β -Laktam-Antibiotika und Erythromycin-resistenten GAS ¹²⁹, bei Verdacht auf Mitbeteiligung anderer Bakterien ¹²⁷ und bei multiplen Episoden von GAS-positiver Pharyngitis ¹²⁹. (Dosierung von Clindamycin: Kinder: 20-30mg/kg/Tag in 3 gleichen Dosen; Erwachsene: 600mg/Tag in 2-4 gleichen Dosen). Alternativ kann Patienten ohne Unverträglichkeit von β -Laktam-Antibiotika bei multiplen Episoden Amoxicillin/ Clavulansäure über 10 Tage gegeben werden ¹²⁹. (T IV)

* Diese Substanzen sollten nicht bei einer Allergie vom Soforttyp gegen β -Laktam-Antibiotika gegeben werden.

7 Wirkung nicht-antibiotischer Behandlungen

7.1 Systemische Analgetika und NSAR

Einzelgaben von Paracetamol oder Ibuprofen lindern Halsschmerzen für mehrere Stunden. Die regelmäßige orale Gabe reduziert die Symptome bei Pharyngitis, auch während der ersten Tage einer antibiotischen Behandlung. (T I a ^{143, 144})

Ibuprofen war Paracetamol in zwei placebo-kontrollierten Studien mit Pharyngitispatienten analgetisch leicht überlegen (T I b ^{147, 148}). Beide Substanzen scheinen bei Halsschmerzen bzw. Pharyngitis bei Kindern weniger wirksam zu sein als bei Erwachsenen (T I b ^{147, 148}, T I a ¹⁴³). Die Kombination von Paracetamol mit einem Antihistaminikum hat bei Kindern keinen zusätzlichen Nutzen. (T I b ¹⁴⁹)

Auch Acetylsalicylsäure linderte Halsschmerzen in einem RCT an Erwachsenen, der Zusatz von Coffein verstärkte noch die Wirkung. (T I b ¹⁴⁸)

Es gibt Hinweise auf eine lindernde Wirkung weiterer NSAR bei Halsschmerzen ¹⁴³.

Die Verträglichkeit von Paracetamol und Ibuprofen scheint bei kurzfristiger Anwendung ähnlich zu sein. Schwere Nebenwirkungen sind sehr selten. (T I b ^{150, 151})

Bei mehrtägiger Einnahme wegen Halsschmerzen oder Erkältungssymptomen wurden unter Aspirin (bis 3g/die) mit einer Rate von 15,7 % deutlich mehr negative Effekte als mit 12,3 % unter Paracetamol (bis 3g/die) oder mit 12,0 % unter Ibuprofen (bis 1,2g/die) registriert. Die gastrointestinale Verträglichkeit von Ibuprofen war ähnlich wie die von Paracetamol und deutlich besser als von Acetylsalicylsäure. (T I b ¹⁵⁰) Wegen der Gefahr des – sehr seltenen – Reye-Syndroms bei Virusinfekten sollte Acetylsalicylsäure Kindern unter 15 Jahren nicht gegeben werden ¹⁵².

In einem RCT an knapp 85 000 Kindern mit fieberhaften Infekten erhöhte eine kurzfristige Gabe von Ibuprofen gegenüber Paracetamol nicht signifikant das Risiko einer Hospitalisierung wegen schwerer Nebenwirkungen wie gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen oder Anaphylaxie. Das Risiko einer Krankenhauseinweisung wegen

einer gastrointestinalen Blutung lag unter Ibuprofen bei 7,2 pro 100 000 Kindern. Es wurden keine Kinder eingewiesen wegen Nierenversagen oder Anaphylaxie¹⁵¹. (T I b)

7.2 Kortikosteroide

Kortikosteroide können bei starken Schmerzen zu einer Schmerzlinderung führen^{153, 154} (T I a). Wir empfehlen, auf die intramuskuläre oder orale Gabe von Steroiden zur Schmerzlinderung zu verzichten (T IV). Zur raschen Schmerzlinderung bei Halsentzündung durch Injektion oder orale Gabe von Steroiden wurden vier placebokontrollierte Studien mit insgesamt 350 Patienten bei Erwachsenen und Jugendlichen durchgeführt, drei davon in einer Notaufnahme^{155, 156, 157} und eine in Hausarztpraxen¹⁵⁸. Zusätzlich wurden drei placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Steroiden bei Kindern in Notaufnahmen durchgeführt^{159, 160, 161}. Alle konnten innerhalb der ersten 12 bis 24 Stunden eine im Vergleich zu Placebo stärkere Reduktion der Schmerzen auf der visuellen Analogskala feststellen, danach zeigten sich keine relevanten Unterschiede. Die Effekte waren nur bei den Kindern, bei denen Streptokokken nachgewiesen werden konnten, statistisch signifikant. Fast alle Studienteilnehmer erhielten routinemäßig zusätzlich ein Antibiotikum, obwohl sich bei weniger als 50 % Bakterien nachweisen ließen. In der Studie von Kiderman et al. war die Verordnung von Antibiotika dem Hausarzt freigestellt. Es werden aber keine Angaben über die Häufigkeit einer Antibiotikaverordnung gemacht. Eine Studie verglich die einmalige orale Gabe von Steroiden mit einer Injektion und konnte keine Unterschiede in der Wirksamkeit feststellen¹⁶².

Die kurzfristige Wirksamkeit (12 h) zur Schmerzlinderung von Steroiden bei Infektiöser Mononukleose wurde auch in einem Cochrane-Review gefunden¹⁶³. Auf andere Studienendpunkte wie Müdigkeit oder Rückkehr zur üblichen Aktivität ließ sich keine Wirksamkeit nachweisen. In allen zitierten Studien wurden keine bedeutsamen unerwünschten Nebenwirkungen durch die Gabe von Steroiden beobachtet.

Zusammenfassend sind Steroide zur rascheren Linderung in Kombination mit Antibiotika wirksam (T I a). Ein wichtiges Ziel dieser Leitlinie ist der rationale Einsatz von Antibiotika, und es können keine Aussagen zu Steroiden als symptomatische Monotherapie gemacht werden. Es fehlen Vergleichsstudien mit Paracetamol oder NSAR, deren schmerzlindernde Wirkung ebenfalls belegt ist (siehe 7.1).

7.3 Hausmittel und allgemeine Ratschläge

Unspezifische Maßnahmen wie ausreichend viel trinken, Gurgeln mit Salzwasser oder Tee, Lutschen nicht-medizinischer Bonbons oder Halswickel können mit Einschränkung zur Symptomlinderung empfohlen werden. (T IV)

Gegen Halsschmerzen werden viele traditionelle Hausmittel angewendet. Wissenschaftliche Untersuchungen, die eine Effektivität belegen, liegen leider nicht vor. Zu den häufigen Empfehlungen gehören ^{165, 166}:

- Ausreichend viel trinken
- Sich ausruhen / Pause machen
- Befeuchtung der Umgebungsluft
- Rauchen und Rauchexposition vermeiden
- Gurgeln mit Salzwasser ¹⁶⁶ (¼ Teelöffel Salz in einem Glas auflösen)
- Gurgeln mit Tee (Salbei, Kamille etc.)
- Heiße Zitrone
- Lutschen nicht-medizinischer Bonbons
- Halswickel.

Alle diese einfachen Mittel können Halsschmerzen lindern. Die persönliche Erfahrung oder Vorlieben (z.B. warme oder kalte Gurgellösungen) sollten dabei berücksichtigt werden.

Der Meinung, dass Haus- und Naturheilmittel oder rezeptfreie Medikamente prinzipiell harmlos sind, wird aus folgenden Gründen widersprochen: Sie können schaden, in dem sie eine medizinisch indizierte Behandlung ver- oder behindern ¹⁶⁷. Der nicht nachgewiesene Nutzen muss gegen den teilweise nachgewiesenen Schaden abgewogen werden. Nicht zuletzt entsteht dem Patienten ein wirtschaftlicher Schaden, wenn er ein unwirksames oder ungeeignetes Präparat erwirbt.

7.4 Halsschmerzmittel zur lokalen Anwendung

Die Anwendung von Lutschtabletten, Gurgellösungen und Rachensprays mit Lokalantiseptika und/ oder Lokalanästhetika oder Antibiotika wird nicht empfohlen (T II b). Zur Behandlung von Halsschmerzen werden viele rezeptfreie Lutschtabletten, Gurgellösungen und Sprays angeboten (sog. Rachentherapeutika). Diese enthalten entweder Lokalantiseptika,

Lokalanästhetika oder beides und manchmal lokal wirksame Antibiotika (Tabelle 4). Die Anwendung von Lokalantiseptika macht nachweislich keinen Sinn, da sie nur an der Oberfläche wirken können, während sich die wesentliche Infektion in der Tiefe des Gewebes abspielt ^{168, 169}.

Tabelle 3: Rezeptfreie Rachentherapeutika

Substanz*	Beschriebene Nebenwirkungen
Antiseptika	
Hexetidin (z.B. Hexoral®) Hexamidin Benzalkoniumchlorid (z.B. Dorithricin®) Cetylpyridiniumchlorid (z.B. Frubienzylm®, Dobendan®) Chlorhexidin (z.B. Meridol®) Dequalinium ¹⁷³ Cresol (z.B. Neo-Angin®)	Allergische Reaktionen, Anaphylaktischer Schock ¹⁷⁴
Lokalanästhetika	
Benzokain (Dolo-Dobendan®) Lidokain	Allergische Reaktionen wie Rötung und Schwellungen ¹⁷⁴ Methämoglobinämie ¹⁷⁵
Lokale Antibiotika	
Fusafungin (z.B. Locabiosol®) ^{176, 177} Thyrothrizin (z.B. Lemocin®) Thiamphenicol ¹⁷⁸	Allergische Reaktionen
Andere Wirkstoffe	
Ambroxol ^{179, 180, 181}	Erbrechen, Allergische Reaktionen ¹⁸³
Lysozym aus Hühnereiweiß gewonnen (z.B. Frubienzylm®) ¹⁸⁴	Allergische Reaktionen, Angio ödem, anaphylaktischer Schock. CAVE: Hühnereiweißallergie

*(Die Handelsnamen sind nur als Beispiele angegeben, die meisten Mittel enthalten mehrere Substanzen.)

Die teilweise in vitro und vivo nachgewiesene bakterizide / bakterio-statische Wirkung dieser Substanzen ist auch angesichts der mehrheitlich viral bedingten Racheninfektionen ohne klinische Relevanz. Es gibt keinen Nutznachweis durch randomisierte kontrollierte Studien. Es liegen nur Beobachtungsstudien vor^{170, 171}. Lokale und systemische allergische, zum Teil lebensgefährliche Reaktionen sind beschrieben¹⁷². Bei den Lokalanästhetika ist insbesondere bei Kindern eine Methämoglobinämie möglich.

Lediglich für Ambroxol liegen 2 kontrollierte Studien vor, die bei einem Summenscore verschiedener Symptome eine Überlegenheit gegen Placebo ergaben^{180, 181}. Die klinische Relevanz dieser Summenscores kann nicht sicher beurteilt werden.

Über Risiken und Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit gibt es keine Erkenntnisse. Bei Kindern ist der Alkoholanteil einiger Präparate zu bedenken. Bis auf Ambroxol werden alle diese Mittel von der Stiftung Warentest als „wenig geeignet“ eingestuft¹⁸². Ambroxol ist im Allgemeinen gut verträglich, und allergische Reaktionen sind selten, es sollte nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden¹⁸³.

7.5 Phytotherapie

Pflanzliche Arzneimittel können bei ausgeprägtem Therapiewunsch oder unzureichender Wirksamkeit besser belegter symptomatischer Maßnahmen mit Einschränkung empfohlen werden. (T IV)

Pflanzliche Inhaltsstoffe wirken antiphlogistisch, schleimbildend (Mucilaginosa), antiseptisch, deodorierend und adstringierend (Tabelle 5)^{185, 186}. Oft werden auch Mischungen von traditionellen Heilpflanzen angeboten. Für die meisten Phytopharmaka liegt kein klinischer Wirksamkeitsnachweis mit kontrollierten Studien bei Halsschmerzen vor.

Für ein Salbei-Rachen-Spray konnte in einer kontrollierten Studie bei Anwendung über 3 Tage eine Schmerzreduktion nachgewiesen werden¹⁸⁷.

Eine kontrollierte Studie mit einem Pelargonienextrakt (Umckalabo®) bei 143 Kindern mit Streptokokken konnte eine Reduktion des „Tonsillopharyngitis Severity Score“ (TSS) und der Symptombdauer um 2 Tage im Vergleich zu Placebo zeigen¹⁸⁸.

Als Immunstimulanz zur Prävention und bei akuten Erkältungen mit Halsschmerzen werden auch Extrakte des amerikanischen Sonnenhuts (*Echinacea spec.*) allein (z.B. Echinacin®) oder in Kombination (z.B. Esberitox®) mit Lebensbaum (*Thuja occidentalis*) und Färberhülse (*Baptisia australis*) angeboten. Der Cochrane Review zur Wirksamkeit von Echinacea-Präparaten kommt zu dem Schluss, dass die Präparate erhebliche Unterschiede in der Zusammensetzung aufweisen und eine Wirksamkeit weder zur Prävention noch zur Therapie von Erkältungskrankheiten sicher belegt ist ¹⁸⁹.

In einer randomisierten Studie mit 50 Patienten mit exsudativer Tonsillitis wurde Erythromycin gegen Erythromycin und Esberitox® verglichen. Beim schwammigen Studienendpunkt „Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens“ zeigt sich mit einem statistisch nicht zulässigen parametrischen Test ein Vorteil der Kombination ¹⁹⁰.

Tabelle 4: Übersicht über pflanzliche Arzneimittel bei Rachen und Mundentzündung

Pflanze	Bemerkung	Anwendung
Kamille-Blüten (<i>Matricaria chamomilla</i>)	Antiphlogistisch	Tee, Gurgellösung
Salbei-Blätter (<i>Salvia officinalis</i>)	Antiseptisch antiphlogistisch adstringierend	Tee, Gurgellösung
Linden-Blüten (<i>Tillia spec.</i>)	Adstringierend, analgetisch, antitussiv	Tee
Spitzwegerich-Blätter (<i>Plantago lanceolata</i>)	Mucilaginös, antientzündlich	Tee, Saft
Isländisches Moos (<i>Cetraria islandica</i>)	Mucilaginös, antientzündlich	Pastillen
Arnika (<i>Arnica spec.</i>)	Antiphlogistisch, antiseptisch	Tee, Tropfen
Kapland-Pelargonie (<i>Pelargonium sidoides</i>)	Bakterizid, viruzid	Alkoholischer Extrakt, Tropfen
Thymian (<i>Thymus vulgaris</i>)	Sekret, antiseptisch, deodorierend	Tee, Saft und Tropfen

Ein Cochrane Review zu traditionellen chinesischen Pflanzenmischungen zur Therapie von Halsschmerzen kommt wegen mangelnder Qualität der Studien zu keiner abschließenden Beurteilung¹⁹¹. Allergien und unerwünschte Nebenwirkungen durch Pflanzeninhaltsstoffe in Phytopharmaka kommen selten vor¹⁹². Manche Phytopharmaka sind alkoholische Extrakte, weswegen sie nicht bei Kindern unter einem Jahr und alkoholkranken Patienten verwendet werden sollten. Bei Echinacea-Präparaten ist es zu anaphylaktischen Reaktionen gekommen¹⁹³.

7.6 Homöopathie

Es kann keine Empfehlung für oder gegen homöopathische Behandlung bei Halsschmerzen gegeben werden (T IV). Die Homöopathie beansprucht Wirksamkeit bei Infektionen im Hals- und Rachenraum¹⁹⁴. Im Sinne der evidenzbasierten Medizin liegen keine Wirksamkeitsnachweise vor. In der Praxis werden häufig Komplexhomöopathika (z.B. Meditonsin®, Alkoholgehalt 6 %) für Affektionen der oberen Atemwege verwendet. Die Benutzung solcher an Symptomen orientierten Komplexhomöopathika widerspricht grundlegend der Theorie der klassischen Homöopathie. In einer nicht-randomisierten Kohortenstudie zur Wirksamkeit eines homöopathischen Komplexmittels (Gripp-Heel®) bei Infektionen der oberen Atemwege konnte im Vergleich zur konventionellen Therapie eine schnellere Beschwerdefreiheit demonstriert werden¹⁹⁵. Homöopathische Mittel haben mit den oben genannten Einschränkungen (siehe 7.3) kaum Nebenwirkungen.

8 Tonsillektomie bei rekurrerender Pharyngitis

Die Prognose der rekurrerenden Pharyngitis bei Kindern ist oft günstig. In RCTs zur (Adeno-)Tonsillektomie wegen gehäufter Halsinfektionen ist die Inzidenz erneuter Episoden nach Studieneinschluss auch in den nicht operierten Gruppen deutlich rückläufig. Die zusätzliche Reduktion der Inzidenz nach Tonsillektomie oder Adenotonsillektomie ist gering bis mäßig und rechtfertigt nur in ausgesuchten schwereren Fällen die operationsbedingten Risiken und Beschwerden. Als „schwerer betroffen“ definieren Paradise et al. Kinder (Alter 3-15 Jahre) mit:

≥ 7 Halsinfektionen im Vorjahr oder ≥ 5 Halsinfektionen pro Jahr in den letzten 2 Jahren oder ≥ 3 Halsinfektionen pro Jahr in den letzten 3 Jahren. Eine „Halsinfektion“ wird definiert als Tonsillitis, Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis mit mindestens einem der folgenden Kriterien: orale Temperatur ≥ 38,3°C, vergrößerte oder schmerzhaftige Halslymphknoten, Beläge auf Pharynx oder Tonsillen, Rachenabstrich mit kulturellem GAS-Nachweis ¹⁹⁶.

Für Erwachsene liegen keine RCTs vor.

(T I a ^{197,198,199,200}, T I b ^{196,199,201})

Kinder mit gehäuften ausgeprägteren Pharyngitiden sind belastet durch die Symptome und haben Fehltag in der Schule mit Rückwirkungen auf die Familie wie Besorgnis, eventuell Arbeitsausfallzeiten bei den Eltern oder Betreuern und Ansteckung anderer Familienmitglieder ²⁰³. Die „rekurrerende akute Tonsillitis“, wie auch immer definiert, war in zwei britischen Audits der Hauptanlass zur Tonsillektomie ^{204, 206}.

Die Zahl der Gaumenmandeloperationen in Deutschland ist zwar leicht rückläufig, aber mit einem Anteil von 1,6 % an allen stationär ausgeführten Eingriffen gehörte die Tonsillektomie bei uns auch 2001 weiterhin zu den häufigsten Operationen mit allerdings deutlichen regionalen Unterschieden. Die meisten Tonsillektomien erfolgten in den ersten 15 Lebensjahren ²⁰⁵.

Bei einer postalischen Befragung von knapp 10 000 Patienten 6 Monate nach Tonsillektomie in Schottland mit einer Rücklaufquote von 75 % gaben 98 % der Befragten an, dass sie froh seien, operiert worden zu sein. Gut 94 % berichteten, ihre Halsprobleme seien „besser“ geworden,

50 % bezeichneten sich als „geheilt“. Die meisten hatten in den zwei bis drei Jahren vor der Tonsillektomie fünf bis sechs Halsinfektionen jährlich mit einer Krankheitsdauer von überwiegend jeweils drei bis sieben Tagen²⁰⁶.

An prospektiven randomisierten Interventionsstudien liegen allerdings für Erwachsene keine und – seit 1970 – für Kinder nur 3 RCTs mit nicht-operierten Kontrollgruppen vor. Zwei sind von derselben Arbeitsgruppe in den USA durchgeführt worden^{196, 201}, die dritte stammt aus den Niederlanden^{202, 207}.

Der erste amerikanische RCT an „schwerer betroffenen“ Kindern von 3 bis 15 Jahren, definiert als ≥ 7 ausgeprägte Episoden von Halsinfektionen im Vorjahr oder ≥ 5 in jedem der letzten 2 Jahre oder ≥ 3 in jedem der letzten 3 Jahre, zeigte bei einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren eine deutliche Besserung auch in der Kontrollgruppe. Nach Operation war in den ersten beiden Jahren ein zusätzlicher signifikanter Rückgang der Inzidenz von Halsinfektionen zu beobachten. Die Studie erlaubte keine eindeutige Aussage zur Tonsillektomie gegenüber der Adenotonsillektomie. (T I b¹⁹⁶)

Im RCT derselben Arbeitsgruppe an moderat betroffenen Kindern mit leicht weniger strengen Einschlusskriterien als in der ersten Untersuchung wurden während der dreijährigen Nachbeobachtungszeit nach Tonsillektomie im Mittel knapp 5 Halsinfektionen pro Kind registriert, wobei insgesamt lediglich jede 15. der beobachteten Erkrankungen als moderat oder schwer, die übrigen als leicht eingestuft wurden. In der Kontrollgruppe wurden im Durchschnitt knapp 8 Halsinfektionen beobachtet. Davon waren im Mittel 7 leicht und eine moderat oder schwer. Ein Kind in der Tonsillektomiegruppe hatte in den 3 Jahren nach der Operation drei ganz überwiegend milde Halsinfektionen weniger als ein Kind in der Kontrollgruppe. Tonsillektomie und Adenotonsillektomie unterschieden sich nicht in ihrem Einfluss auf die Inzidenz von Halsinfektionen. Die Dauer der postoperativen Halsschmerzen lag bei 6,3 Tagen. Die Rate an postoperativen Blutungen von 4 % entspricht etwa der Rate von 3,5 % in dem bereits zitierten Audit²⁰⁴. (T I b²⁰¹)

In beiden RCTs wurden GAS-Pharyngitiden vor Studieneinschluss und während der Nachbeobachtungszeit antibiotisch behandelt. Tendenziell versäumten operierte Kinder – nach Abzug der operationsbedingten Fehlzeit – etwas weniger Schule als die nicht operierten^{196, 201}.

Ein niederländischer RCT an Kindern von 2 bis 8 Jahren mit „Indikation zur Adenotonsillektomie“ wie ≥ 3 Halsinfektionen jährlich, aber weniger

als in dem amerikanischen RCT an „schwerer betroffenen Kindern“, oder adenotonsillärer Hypertrophie konnte während der knapp zweijährigen Nachbeobachtung keinen größeren klinischen Nutzen der Operation gegenüber „Watchful Waiting“ finden. In den ersten 6 Monaten nach der Operation traten zwar weniger Infekte auf als in der Kontrollgruppe, danach gab es aber keinen Unterschied mehr. Fehlzeiten in Kindergarten und Schule wegen Atemwegsinfekten waren in beiden Gruppen ähnlich. Die postoperativ signifikant reduzierte GAS-Trägerrate war nicht assoziiert mit weniger fieberhaften Halsinfektionen (T I b ²⁰⁷). Die Rate an postoperativen Blutungen in der Interventionsgruppe lag bei 4 %. Etwa ein Drittel der Kinder, die für die Studienteilnahme untersucht wurden, konnte übrigens nicht randomisiert werden, weil die Eltern auf eine Operation drängten. (T I b ²⁰²)

Der spontane Rückgang der Inzidenz von Halsinfektionen und ein möglicher zusätzlicher günstiger Effekt einer (Adeno-)Tonsillektomie gerade in den ersten Monaten nach dem Eingriff fördern im Einzelfall sicher eher eine Überschätzung des Operationserfolges und könnten die große Zufriedenheit in dem schottischen Audit zumindest partiell begründen.

Je niedriger die Zahl der Halsinfektionen bei einem Kind ist, umso eher überwiegt jedoch unter Umständen die Morbidität im Rahmen der Operation den allenfalls mäßigen Nutzen in bezug auf rekurrende Pharyngitiden.

Komplikationen bei (Adeno-)Tonsillektomie können chirurgisch oder anästhesiebedingt sein. Die Gesamtrate lag in den beschriebenen RCTs bei 14 % ¹⁹⁶, 8 % ²⁰¹ und 6 % ²⁰² und in dem schottischen Audit bei 2-8 % ²⁰⁶.

Bei Kindern mit sehr großen Tonsillen als Ursache obstruktiver Symptome wurde in den 3 RCTs primär die Operation empfohlen, und sie wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie erarbeitet zurzeit eine S3-Leitlinie „Tonsillitis“, in der auch die Indikation zur Tonsillektomie behandelt werden soll.

9 Vorgehen in der Hausarztpraxis

Das Vorgehen soll – nach Ausschluss von abwendbar gefährlichen Verläufen und Risikofaktoren (s. auch Kapitel 4) – bestimmt werden von der Schwere des Krankheitsbildes.

Das ARF ist in westlichen Industrienationen heute so extrem selten, dass die Penicillinbehandlung einer GAS-Pharyngitis zur Prävention eines ARF nicht indiziert ist (siehe Kapitel 3.1.2 & 6.3).

Eine Antibiotikabehandlung zur Reduktion von eitrigen Komplikationen ist von marginalem Nutzen und daher nicht zu empfehlen. (Siehe Kapitel 3.1.1 & 6.2)

Eine Antibiotikabehandlung soll erfolgen bei „komplizierten Fällen“:

- Pharyngitispatienten mit relevanten Grunderkrankungen wie z.B. konsumierende Erkrankungen oder Immunsuppression (z.B. Chemotherapie bei Malignom)
- Patienten mit abszedierender Lymphadenitis oder drohendem Peritonsillarabszess (Überweisung zum HNO-Arzt!)
- Scharlach
- Patienten mit ARF in der Eigen- oder Familienanamnese mit nachgewiesener GAS-Pharyngitis (T IV ^{25, 101, 102})
- Bei Ausbrüchen von Streptokokkeninfektionen sollte eine Absprache mit dem örtlichen Gesundheitsamt erfolgen ²¹²
- Eine großzügigere Antibiotikaindikation kann aufgrund epidemiologischer Daten bei Patienten in ungünstigen sozioökonomischen Lebenssituationen oder mit Migrationshintergrund erwogen werden (T IV).

9.1 Anamnese

Zu fragen ist nach der Art und Ausprägung der Beschwerden, dem zeitlichen Muster ihrer Entstehung und ihrer Dauer und nach Kontakt zu ähnlich Erkrankten ²⁰⁹.

Gezielt erfragt werden sollten:

- Schwere des Krankheitsgefühls
- Fieber und dessen Höhe
- Luftnot

- Schluckbeschwerden
- Schwierigkeiten beim Mundöffnen
- schmerzhafte Halslymphknoten
- Husten/Heiserkeit/Schnupfen (Hinweise auf viralen Infekt)
- Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Erbrechen
- Hautausschlag
- Dauer und bisheriger Verlauf, besonders Verschlimmerung
- Verdacht auf GAS-Pharyngitiden oder – im Winterhalbjahr – Influenza-ähnliche Erkrankungen im engeren Umfeld oder in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindergarten oder Schule
- frühere Komplikationen, gehäufte Tonsillopharyngitiden

Risikofaktoren wie

- Hinweise für stark verringerte Abwehr wie immunsuppressive Therapie oder HIV, andere schwerere Grunderkrankungen
- Rheumatisches Fieber oder Rheumatische Herzerkrankung und Glomerulonephritis in der Eigen- oder Familienanamnese oder im häuslichen Umfeld

sollen ausgeschlossen werden.

9.1.1 Telefonische Beratung

Ruft ein Patient an, sollen telefonisch die folgenden Faktoren abgeklärt werden:

- schweres allgemeines Krankheitsgefühl
- schwere Schluckbeschwerden oder Schwierigkeiten, den Mund zu öffnen
- Luftnot
- große schmerzhafte Halslymphknoten
- Hautausschlag
- Verschlimmerung der Schmerzen, des allgemeinen Krankheitsgefühls oder der Schluckbeschwerden nach 3-7 Tagen Krankheitsdauer
- Verdacht auf GAS-Pharyngitiden oder – im Winterhalbjahr – Influenza-ähnliche Erkrankungen im engeren Umfeld oder in Gemeinschaftseinrichtungen wie Kindergarten, Schule, Altenheim
- Risikofaktoren

- Bei Stridor oder Luftnot ist die sofortige stationäre Einweisung mit Notarztbegleitung zu veranlassen. Eine Inspektion des Rachenraumes sollte ohne Intubationsmöglichkeit nicht erfolgen.

Bei Vorliegen von einem oder mehreren der anderen Faktoren sollte der Arzt den Patienten untersuchen. Bei Fehlen aller Faktoren kann eine telefonische Beratung ausreichend sein.

9.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasst:

- Beurteilung des Allgemeinzustandes
- Palpation des Halses. Besonders zu achten ist auf:
 - geschwollene und druckschmerzhaft Lymphknoten in den Kieferwinkeln und im Nacken
- Inspektion von Mund und Rachen. Besonders zu achten ist auf:
 - Schwierigkeiten, den Mund zu öffnen
 - Rötungen, Schwellungen und Beläge der Tonsillen und Pharynxwand
 - Vorwölbung einer oder beider Tonsillen
 - Abweichung der Uvula nach lateral
 - Erosionen oder Ulzerationen im Oropharynx
 - Petechien im Gaumenbereich
 - Zustand von Gebiss und Zahnfleisch
 - Zunge
- Inspektion der Haut bei Angabe eines Exanthems.

Vorschulkinder geben oft noch keine Halsschmerzen an; bei ihnen ist ein Ganzkörperstatus zu erheben.

- Bei Verdacht auf einen **Peritonsillarabszess** soll eine umgehende Vorstellung bei einem Hals-Nasen-Ohren-Arzt erfolgen! Anzeichen sind starke einseitige Schluckbeschwerden, Schwierigkeiten, den Mund zu öffnen, und eine ausgeprägte einseitige Tonsillenschwellung mit Vorwölbung des vorderen Gaumensegels und Verdrängung der Uvula zur Gegenseite.

- Bei Verdacht auf **Kawasaki-Syndrom** soll wegen der Schwere des Krankheitsbildes und des Risikos von Koronaraneurysmen eine umgehende Vorstellung in der Kinderklinik erfolgen! Typisch sind eine Antibiotikatherapie-refraktäre fieberhafte Pharyngitis ohne Exsudat, gerötete und einreißende Lippen, Konjunktivitis, Himbeerzunge, zervikale Lymphadenopathie, Exanthem, Ödeme und Erytheme der Hände und Füße mit späterer Schuppung (S. auch 2.2.3).

9.3 Beratung und (partizipative) Entscheidungsfindung bei Patienten mit Halsschmerzen

Jeder Patient sollte nach den Motiven für den Arztbesuch gefragt werden ²⁰⁹. Bei „unkomplizierter Pharyngitis“ ist der Patient während der Konsultation möglichst aufzuklären über den unabhängig von der Ätiologie in der Regel günstigen Spontanverlauf von Pharyngitiden:

- Halsschmerzen dauern im Mittel 3,5 bis 5 Tage.
- Fieber klingt meist innerhalb von 2 bis 3 Tagen ab.

Der Hausarzt soll verständlich machen, dass die meisten Halsschmerzen viral bedingt sind und dass bei Virusinfektionen Antibiotika nicht helfen. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Halsentzündungen ist nicht möglich. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine Antibiotikaverordnung wünschen, eigentlich Schmerzlinderung wollen ²¹⁰.

Bei Verdacht auf bakteriell bedingte Pharyngitiden haben Antibiotika nur eine moderate Wirkung bei eventuell erheblichen Nebenwirkungen:

- Bei klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis verkürzen Antibiotika die Halsschmerzdauer um etwa 1 bis 1,5 Tage (NNT = 5-6 für Abklingen der Halsschmerzen an Tag 3 der Behandlung)
- Bei klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis und GAS-positivem Rachenabstrich verkürzen Antibiotika die Halsschmerzdauer um etwa 1 bis 2,5 Tage (NNT = 4 für Abklingen der Halsschmerzen an Tag 3 der Behandlung)

Der Patient ist zu informieren, dass die Einnahme von Antibiotika verbunden ist mit dem Risiko der Entwicklung und Förderung von resistenten Keimen, die Erreger potentiell bedrohlicher Erkrankungen wie Pneumonien oder Meningitiden sein können. Der Wert der Antibiotika

muss daher durch strengen, gut begründeten Einsatz erhalten bzw. zurückgewonnen werden.

Bei schwereren Krankheitsbildern soll der Patient die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen oder viralen Genese erfahren und möglichst einbezogen werden in die therapeutischen Überlegungen.

Jedem Patienten soll eine Einschätzung seiner individuellen Prognose mitgeteilt werden. Eine ausführlichere Konsultation, die auch Informationen zur Prognose einschloss, führte in einem schwedischen RCT zu einem signifikant schnelleren Beschwerderückgang bei antibiotisch behandelter GAS-Pharyngitis als eine „Standard-Konsultation“. (T I b ²⁰⁸)

Wir schlagen einen Algorithmus vor, der eine Anregung aus Australien aufgreift ²¹¹ und sich bezieht auf Zeiten und Zonen ohne epidemisches Auftreten von A-Streptokokken oder Hinweise auf Fälle von Akutem Rheumatischem Fieber (ARF):

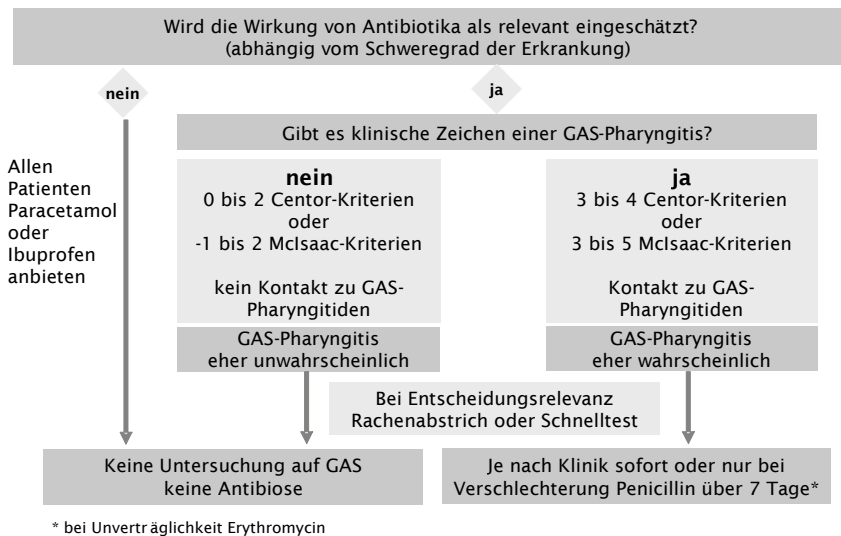


Abbildung 4: (Partizipative) Entscheidungsfindung bei Patienten mit Halsschmerzen

9.3.1 Vorgehen bei weniger schweren Erkrankungen

Wird aufgrund des klinischen Eindrucks keine relevante Wirkung von Penicillin auf den Verlauf erwartet, sind keine weiteren Untersuchungen nötig. Der Patient (beziehungsweise die Betreuungsperson) soll über den zu erwartenden günstigen Spontanverlauf aufgeklärt und gebeten werden, sich nur im Falle einer Verschlechterung oder anhaltender stärkerer Beschwerden wieder vorzustellen.

Paracetamol oder Ibuprofen in regelmäßiger altersangepasster Dosierung soll zur Symptomlinderung besonders in den ersten ein bis drei Tagen empfohlen werden.

Dieses Vorgehen ist vermutlich bei mindestens der Hälfte bis zwei Drittel der Patienten mit Halsschmerzen in der Hausarztpraxis gerechtfertigt.

9.3.2 Vorgehen bei schwereren Erkrankungen

Bei schwereren Krankheitsbildern mit erheblicher Beeinträchtigung des Patienten sind eine Linderung und eine Krankheitsverkürzung um 1 bis 2 Tage durch eine Penicillinbehandlung bei GAS-Pharyngitis eher von klinischer Relevanz.

Bei der klinischen Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer GAS-Pharyngitis können der Centor-Score (Abb. 3, S. 31) und der Mclsaac-Score (Abb. 4, S. 31) hilfreich sein. Aus pragmatischen Gründen kann man sich auf den Centor-Score beschränken. Es wird noch einmal darauf hingewiesen, dass er nur für Patienten ab 15 Jahren validiert ist (siehe Kapitel 5.1).

Hinweise auf GAS-Pharyngitiden im Umfeld erhöhen die Wahrscheinlichkeit weiter.

- Bei 0 bis 2 Centor-Kriterien (Mclsaac-Score <3) ist die Wahrscheinlichkeit einer GAS-Pharyngitis gering. Auch bei positivem Rachenabstrich wird heute in vielen Fällen eher eine Pharyngitis anderer Ätiologie bei asymptomatischem GAS-Trägerstatus angenommen^{53,56}. Bei diesen Patienten sollten daher kein Rachenabstrich für Schnelltest oder Kultur durchgeführt und keine Antibiotika verordnet werden.
- Bei 3 bis 4 Centor-Kriterien (Mclsaac-Score 3-5) findet man sehr viel häufiger GAS im Rachenabstrich. Man kann sie – oder andere Streptokokken – eher als Erreger der Pharyngitis annehmen, und

eine günstige Wirkung von Penicillin ist zumindest für Erwachsene belegt (T I b ⁵⁶) (siehe 6.1).

Der Patient soll informiert werden über die diagnostische Einschätzung und den anzunehmenden Verlauf mit und ohne Antibiotikabehandlung, so dass er eine Meinung entwickeln kann zur persönlichen Relevanz einer Penicillinbehandlung. Abhängig von der Klinik und dem Wunsch des Patienten kann weiter abgewartet oder sofort eine Penicillinbehandlung begonnen werden. Möglich ist auch die Ausstellung eines Rezeptes, das der Patient nur bei weiterer Verschlechterung oder ausbleibender Besserung einlöst (T I b ⁹³).

- Bei mittleren Score-Werten sollten weitere klinische und epidemiologische Parameter das Vorgehen bestimmen.
- Ein Rachenabstrich für einen Schnelltest oder eine Kultur zum GAS-Nachweis soll nur durchgeführt werden, wenn das Untersuchungsergebnis Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie hat. Bei Kindern (<16 Jahre) kann diese Bedingung als erfüllt gelten, wenn die Wahrscheinlichkeit einer GAS-Pharyngitis epidemiologisch und klinisch erhöht ist (zum Beispiel McIsaac-Score 3 bis 5). Ziel ist es, bei negativem Untersuchungsergebnis eine Antibiotikatherapie zu vermeiden. Bei Unsicherheit über die Sensitivität eines verwendeten Schnelltests sollte bei negativem Ergebnis eine Kultur angelegt werden.

Bei Entscheidung für antibiotische Therapie:

Penicillin V 3x täglich über 7 Tage

Bei „komplizierten Fällen“ (s. Kapitel 9) Penicillin V 3x täglich über 10 Tage

Bei Penicillinunverträglichkeit Erythromycin 3x täglich über 7 bzw. 10 Tage

Bei rekurrender GAS-Pharyngitis: siehe 6.6.4

Penicillin V-Dosierung bei Kindern über 12 Jahre und bei Erwachsenen:

- 2,4 - 3 Millionen I.E./Tag, aufgeteilt in 3 Einzeldosen

Penicillin V-Dosierung bei Kindern unter 12 Jahren:

- Kinder von 2-4 Jahren (15 – 22 kg Körpergewicht):
ca. 900.000 – 1,4 Millionen I.E./Tag, aufgeteilt in 3 Einzeldosen

- Kinder von 4-8 Jahren (22 – 30 kg Körpergewicht):
ca. 1,2 – 1,8 Millionen I.E./Tag, aufgeteilt in 3 Einzeldosen
- Kinder von 8-12 Jahren (über 30 kg Körpergewicht):
ca. 1,2 – 2,4 Millionen I.E./Tag, aufgeteilt in 3 Einzeldosen

Unabhängig von einer Penicillinbehandlung soll allen Patienten Paracetamol oder Ibuprofen in regelmäßiger altersangepasster Dosierung zur Symptomlinderung besonders in den ersten ein bis drei Tagen empfohlen werden.

Dosierung:

Paracetamol

- Erwachsene 3x tgl 500-1000mg
- Kinder 3(-4)x tgl 10-15mg/kg
(Gesamttagesdosis: maximal 60mg/kg)

Ibuprofen

- Erwachsene 3x tgl 200-400mg
- Kinder 3x tgl bis zu 10mg/kg
(Gesamttagesdosis: maximal 30mg/kg)

Vorgehen bei Nichtansprechen auf antibiotische Therapie

- Bei nicht ausreichender Besserung Wiedervorstellung nach 48 bis 72 Stunden, bei Verschlechterung sofort.
- Klinische Untersuchung:
Weiterhin Zeichen einer GAS-Pharyngitis?
Hinweise auf Mononukleose oder andere virale Erkrankung?
Komplikationen (z.B. Peritonsillarabszess)?
Nebenwirkungen der Therapie?
- Wenn bakterielle Ursache unwahrscheinlich und kein Hinweis auf Komplikationen:
Antibiotikum absetzen, nur symptomatische Therapie fortsetzen
- Wenn bakterielle Ursache weiterhin wahrscheinlich:
Erregernachweis führen (Abstrich) und gezielt therapieren,
ggf. Antibiotikum empirisch wechseln (z. B Amoxicillin plus Clavulansäure oder Clindamycin)

9.4 Weitere Diagnostik

- Bei schwereren Krankheitsbildern, bei Verdacht auf Abweichungen von einem günstigen Spontanverlauf, einem erhöhten Risiko für Komplikationen und bei Halsschmerzen, die länger als sieben Tage bestehen, sind weitere diagnostische Maßnahmen fallorientiert zu erwägen.
- Besonders bei länger dauernder Symptomatik bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen ist differentialdiagnostisch an eine Mononukleose zu denken. Bei klinischem Verdacht auf Mononukleose sind ein Differentialblutbild und die Bestimmung von Epstein-Barr Virus-spezifischen Antikörpern hilfreich. (S. unter 2.2.1 und 5.2.4)
- An seltene Erkrankungen wie eine Pharyngitis durch HIV-Infektion oder Gonorrhoe oder extrem seltene Erkrankungen wie Diphtherie ist zu denken.
- Liegen komplizierende Faktoren wie relevante Grunderkrankungen vor, bestimmen sie eventuell wesentlich die nächsten Schritte.
- Rachenabstriche zum kulturellen Nachweis von GAS sollen durchgeführt werden bei Patienten mit ARF in der Eigen- oder Familienanamnese; bei diesen Patienten sind auch Kontrollabstriche nach antibiotischer Therapie indiziert.

9.5 Wiedervorstellungen, Nachkontrollen

Eine routinemäßige Wiedervorstellung ist nicht notwendig. Der Patient sollte sich nur bei Verschlimmerung des Krankheitsbildes oder bei Persistieren stärkerer Beschwerden erneut vorstellen.

Kontroll-Rachenabstriche auf GAS und Urin- oder EKG-Untersuchungen sind routinemäßig nicht erforderlich.

Bei „komplizierten Fällen“ ist jeweils problemorientiert zu verfahren.

9.6 Wiederezulassung in Schulen und Gemeinschaftseinrichtungen nach GAS-Pharyngitis

Eine Wiederezulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen kann bei einer Antibiotikatherapie und ohne Krankheitszeichen ab dem zweiten Tag erfolgen, ansonsten nach Abklingen der Krankheitssymptome. Ein schriftliches ärztliches Attest ist nicht erforderlich²¹².

Nach §34 des Infektionsschutzgesetz dürfen Personen, die an Scharlach oder sonstigen *Streptococcus pyogenes*-Infektionen erkrankt oder dessen verdächtig sind, in Gemeinschaftseinrichtungen keine Lehr-, Erziehungs-, Pflege-, Aufsichts- oder sonstigen Tätigkeiten ausüben, bei denen sie Kontakt zu den dort Betreuten haben, bis nach ärztlichem Urteil eine Weiterverbreitung der Krankheit durch sie nicht mehr zu befürchten ist. Entsprechend dürfen auch die in Gemeinschaftseinrichtungen Betreuten mit Streptokokken-Infektionen die dem Betrieb der Gemeinschaftseinrichtung dienenden Räume nicht betreten, Einrichtungen der Gemeinschaftseinrichtung nicht benutzen und an Veranstaltungen der Gemeinschaftseinrichtung nicht teilnehmen ²¹².

10 Zusammenfassung der Empfehlungen

Die nachstehende Zusammenfassung (siehe beiliegende Kurzfassung) soll als Kurzversion schnell verfügbar sein und in Entscheidungssituationen zur Hand sein. Auf diese Weise soll die Umsetzung (Implementation) der Leitlinieninhalte in den Praxisalltag unterstützt werden (vgl. Kapitel 12: Implementierungsplan).

Die Darstellung gibt die wesentlichen Leitlinienaussagen in der Reihenfolge wieder, in der sie in der Patientenberatung als Entscheidungsproblem auftreten. Sie ist kein „Strickmuster“ für die beschleunigte Beratung und enthält insbesondere keine erschöpfende Differentialdiagnose.

Halsschmerzen 14

Kurzversion

Definition

Halsschmerzen von ≤ 14 Tagen Dauer aufgrund einer Pharyngitis bei Patienten von ≥ 2 Jahren. Die Definition „Pharyngitis“ umfasst Pharyngitis, Rhinopharyngitis, akute Tonsillitis bzw. Tonsillopharyngitis.

- V.a. GAS-Pharyngitis: klinische Zeichen einer Pharyngitis durch Streptococcus pyogenes, bzw. GAS ohne Rachenabstrich und Kultur
- GAS-Pharyngitis oder „bonafide GAS-Pharyngitis“: klinische Zeichen einer Pharyngitis durch Streptococcus pyogenes, bzw. GAS mit kulturellem Nachweis von GAS im Rachenabstrich

Übersicht über die häufigsten bei Pharyngitis isolierten Erreger

Viren – 50–80%	Bakterien
<ul style="list-style-type: none"> • Rhinoviren ca. 20% • Coronaviren $\geq 5\%$ • Adenoviren ca. 5% • Epstein-Barr Virus ca. 1% 	<ul style="list-style-type: none"> • B-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A = GAS 15-30% • B-hämolisierende Streptokokken der Gruppen C und G 5-10%

Spontanverlauf

- Halsschmerzen dauern, unabhängig von einem GAS-Nachweis, im Mittel 3,5-5 Tage.
- Fieber klingt meist innerhalb von 2-3 Tagen ab.
- Eitrige Komplikationen wie Peritonsillarabszess, Otitis media oder Sinusitis sind selten bis sehr selten. Prävention durch orale Antibiotikagabe ist nicht eindeutig gesichert. **B**
- Akutes Rheumatisches Fieber (ARF) und Akute Poststreptokokkenglomerulonephritis (APSGN) als nicht-eitrige Folgekrankheiten nach GAS-Pharyngitis sind heute bei uns extrem selten. Prävention des ARF ist nur für eine parenterale Penicillinbehandlung bei epidemischer GAS-Pharyngitis belegt. **A**
- Prävention einer APSGN durch Antibiotika bei GAS-Pharyngitis ist nicht belegt. **B**

Das extrem niedrige Risiko einer Folgekrankheit rechtfertigt zurzeit nicht die routinemäßige Antibiotikagabe bei GAS-Pharyngitis oder V.a. GAS-Pharyngitis. **B**

Abwendbar gefährliche Verläufe - spezifische Probleme

- ! Stridor oder Atembeeinträchtigung → sofortige Einweisung, keine Racheninspektion!
- ! V.a. Peritonsillarabszess → Überweisung zum HNO-Arzt (einseitige Schmerzen, verstärkt beim Kauen, Schlucken und Mundöffnen und einseitige Schwellung mit Vorwölbung des Gaumensegels und Verdrängen der Uvula zur Gegenseite)
- ! V.a. Mononucleose (evtl. erhebliche Schluckprobleme, Krankheitsdauer 2-3 Wochen, evtl. funkt. Beeinträchtigung über Wochen-Monate, Amoxicillin → Exanthem)
- ! ARF in der Eigen- oder Familienanamnese → Vorgehen nach Leitlinien der WHO
- ! Agranulozytäre Angina (selten, z.B. bei Thyreostatika)
- ! V.a. Kawasaki-Syndrom → Vorstellung in Kinderklinik (Fieberhafte Pharyngitis bei Kindern, kein Exsudat, gerötete oder einreißende Lippen, Himbeerzunge, zervikale Lymphadenopathie, konjunktivale Injektion, Exanthem, Ödeme und Erytheme der Hände und Füße mit späterer Schuppung; hohes Risiko von Koronaraneurysmen)
- ! seltene Erkrankungen: HIV, Gonorrhoe, Diphtherie (Gräßliche pseudomembranöse Beläge, deren Entfernung Blutungen provoziert)
- ! bei Risikofaktoren wie relevante Grunderkrankungen und Immunsuppression oder APSGN in der Eigen- oder Familienanamnese, V.a. Scharlach oder sehr hoher Inzidenz von GAS-Infektionen: fallorientiert Laboruntersuchungen und großzügige Antibiotika-Indikation **C**

Hausärztliche Diagnostik

- Virale und bakterielle Pharyngitiden sind nicht sicher unterscheidbar
- Scores ermöglichen ein Schätzen der Wahrscheinlichkeit einer GAS-Pharyngitis **A**
- GAS-Nachweis im Rachenabstrich: keine sichere Unterscheidung zwischen Erreger und Trägerstatus
- Schnelltests auf GAS-Antigen im Rachenabstrich gegenüber Kultur: Spezifität ca. 95 %, Sensivität ca. 70-90 % **A**

4 Kriterien: Centor Score für Patienten ≥ 15 Jahre

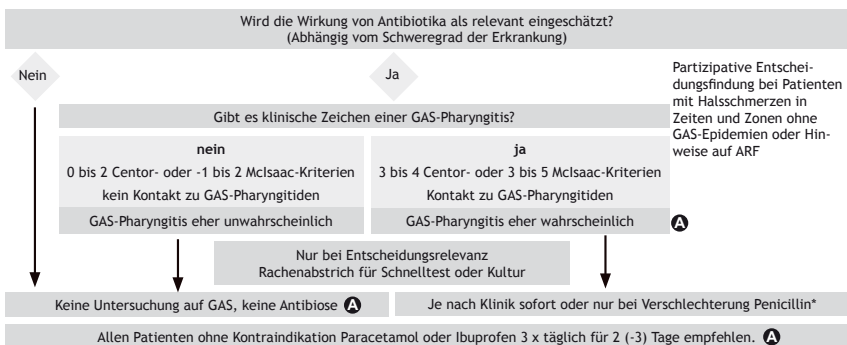
Kriterien	Zahl der Kriterien	Wahrscheinlichkeit von GAS im Rachenabstrich	Likelihood Ratio (LR)
• Fieber in Anamnese	4	ca. 50-60 %	ca. 6,3
• Fehlen von Husten	3	ca. 30-35 %	ca. 2,1
• Geschwollene vord. Halslymphknoten	2	ca. 15 %	ca. 0,75
• Tonsillensekrate	1	ca. 6-7 %	ca. 0,3
	0	ca. 2,5 %	ca. 0,16

6 Kriterien: Mclsaac-Score für Patienten ≥ 3 Jahre (s. Langfassung)

Therapie

Antibiotikawirkung auf Symptome und Krankheitsdauer

- Bei klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis Krankheitsverkürzung um 1-1,5 Tage **A**
NNT = 5-6 für Abklingen der Halsschmerzen an Tag 3 der Behandlung
- Bei klinischen Zeichen einer GAS-Pharyngitis und GAS-positivem Rachenabstrich **A**
Krankheitsverkürzung 1-2,5 Tage, NNT = 4 für Abklingen der Halsschmerzen nach 3 Tagen



Partizipative Entscheidungsfindung bei Patienten mit Halsschmerzen in Zeiten und Zonen ohne GAS-Epidemien oder Hinweise auf ARF

Wiedervorstellung nur bei Verschlimmerung oder Persistieren stärkerer Beschwerden

Rekurrierende GAS-Pharyngitis: eventuell Behandlung über 10 Tage mit z.B.

- Penicillin V oder einem Cephalosporin der 1. Generation wie Cefadroxil oder Cefalexin
- Erythromycin bei β -Laktamunverträglichkeit
- Clindamycin bei multiplen Episoden, Verdacht auf Beteiligung anderer Bakterien oder β -Laktamunverträglichkeit und Erythromycin-resistenten GAS
- Amoxicillin / Clavulansäure bei multiplen Episoden **B**

Tonsillektomie bei Kindern ≤ 15 Jahre erwägen nach Paradise-Kriterien

- ≥ 7 GAS-oder V.a. GAS-Pharyngitiden im Vorjahr
- ≥ 5 GAS-oder V.a. GAS-Pharyngitiden pro Jahr in den letzten beiden Jahren
- ≥ 3 GAS-oder V.a. GAS-Pharyngitiden pro Jahr in den letzten 3 Jahren (es gibt keine RCTs an Erwachsenen)

Stärke der Empfehlungen

- A** basiert auf randomisierten kontrollierten Studien oder Metaanalysen
- B** basiert auf sonstigen methodischen Studien
- C** basiert auf formalisierten Konsensusaussagen oder Expertenurteilen

Autoren: Hannelore Wächter, Jean-François Chenot

2009 ©Omikron publishing/DEGAM, www.degam-leitlinien.de

DEGAM Leitlinien

Hilfen für eine gute Medizin

11 Methodik, Beweise und Auswahlkriterien

11.1 Wissenschaftliche Belege für die Ergebnisse der empfohlenen Vorgehensweise

Soweit sich in der Literatur wissenschaftliche Belege finden ließen, verweisen Referenzen auf das Literaturverzeichnis (Kapitel 16).

11.2 Auswahlkriterien und Werturteile für die Nennung der wissenschaftlichen Belege

Die relevanten Fragestellungen wurden im Hausärztlichen Qualitätszirkel Eutin/Malente über systematische Patientenbeobachtungen mit einem Fragebogen zu „Welche Information und Entscheidungshilfen erwarten Ärzte von einer Leitlinie zum Thema Halsschmerzen“ im Winter 2001/2002 entwickelt. Aus den Fragebogen wurden Kernfragen extrahiert. Die Gliederung der Leitlinie ist daran orientiert.

Literatursuche

Die nachfolgend beschriebene systematische Literaturrecherche bezieht sich primär auf die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen der Kapitel 5 und 6.

Für Nebengebiete (z.B. Hausmittel, seltene Differentialdiagnosen) wurde auf Handbücher und Übersichtsarbeiten zurückgegriffen, und es wurde teilweise eine selektive nicht-systematische Literatursuche durchgeführt.

Die systematische Literatursuche erfolgte in folgenden Datenbanken:

- Medline (1966 bis 30.09.2009)
- Cochrane Library (www.cochrane.org)

Die Suchstrategie hatte zum Ziel, alle klinisch relevanten Artikel zum Thema Halsschmerzen in der ambulanten Versorgung seit 1966 zu finden. Zusätzlich wurde eine Handsuche nach relevanten Quellen

durchgeführt, um insbesondere die Arbeiten aus der Zeit vor 1966, als die Zusammenhänge zwischen Streptokokkeninfektion und anderen Erkrankungen erkannt wurden, zu erfassen.

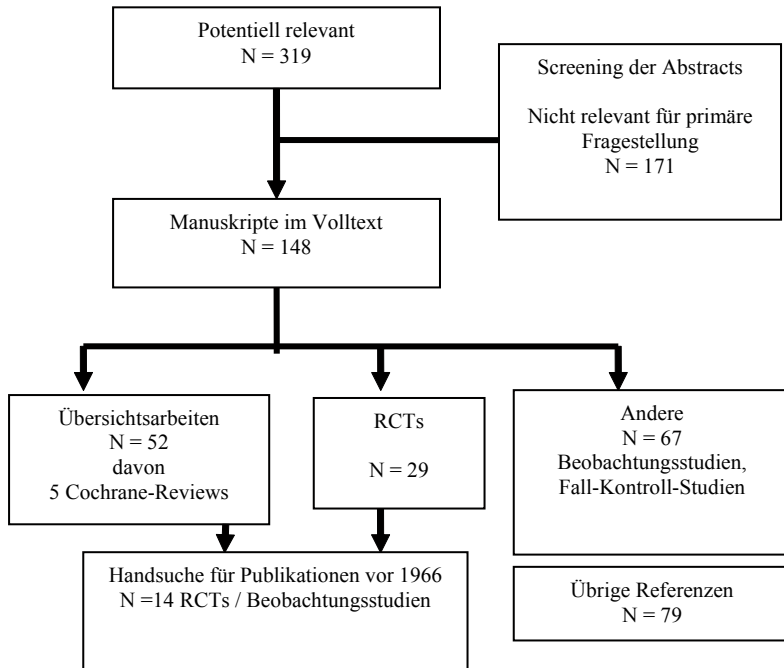
Die Suche erfolgte mit folgenden Suchbegriffen (MeSH) mit Beschränkung auf deutschsprachige und englische Artikel, clinical studies, reviews, practice guidelines und meta-analyses:

Primary care OR Family medicine OR family practice OR general practice OR paediatrics OR general internal medicine

((pharyngitis OR tonsillitis OR rhinopharyngitis OR tonsillopharyngitis OR pharyngotonsillitis OR tonsillectomy)) and sore throat NOT ((intubation OR postoperative OR influenza OR mononucleosis OR asthmatic OR case report OR HIV OR reflux OR depression OR rhinitis OR psoriasis OR rheumatoid arthritis OR cancer))

Die beiden Suchstrategien wurden kombiniert, und die 319 potentiell relevanten Abstracts wurden von den Autoren unabhängig durchgesehen. Nach dem Screening der Abstracts wurden für relevant befundene Artikel im Volltext gelesen und auf ihre Relevanz für die Leitlinie untersucht. Unstimmigkeiten bezüglich Ein- oder Ausschluss wurden im Konsens gelöst. Es wurden so 145 Artikel berücksichtigt. Die Datenbanksuche schloss eine Handsuche ein, wodurch insbesondere noch 14 ältere relevante Arbeiten identifiziert werden konnten. Zusätzlich wurden durch die Handsuche der Referenzen in den eingeschlossenen Arbeiten und selektive Literatursuche noch Artikel oder Buchbeiträge berücksichtigt. Studien zu Diagnostik und Antibiotikatherapie wurden nach der SIGN-Methodik (www.sign.ac.uk/checklists.html) bearbeitet.

Ergebnis der Literatursuche



12 Verbreitungs- und Implementierungsplan

Leitlinien sollten praxisrelevante Entscheidungshilfen sein. Die Kernaussagen dieser Leitlinie wurden deshalb bereits während der Entwicklungsphase veröffentlicht^{213, 214, 215} und auf Kongressen vorgestellt, und die Rückmeldungen aus Leserbriefen²¹⁶ und Diskussionsbeiträge vieler hausärztlicher Kollegen flossen in die Arbeit ein.

Die Leitlinie wird im „Forum Qualität“ der „Zeitschrift für Allgemeinmedizin, ZFA“ veröffentlicht.

Die Ständige Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin erarbeitet zusätzlich verschiedene Module zur Verbreitung der Leitlinien, die eine Förderung ihrer Anwendung zum Ziel haben.

Neben dieser Langfassung sind folgende Module verfügbar:

- Kurzfassung
- Patienteninformation

In Zusammenarbeit mit dem „Institut für hausärztliche Fortbildung im Deutschen Hausärzterverband (IhF) e.V.“ wurde außerdem ein Mini-Modul „Halsschmerzen“ entwickelt, das aus einer PowerPoint-Präsentation und Begleitmaterialien besteht und die Behandlung des Themas in hausärztlichen Qualitätszirkeln oder anderen Fortbildungsveranstaltungen unterstützen und erleichtern soll. Informationen und Bezugsmöglichkeiten (auch für weitere Mini-Module zu hausärztlich relevanten Fragestellungen) finden sich auf der Internetseite „IhF-zertifizierte Fortbildungsangebote“ des Deutschen Hausärzterverbandes:

<https://www.hausaerzteverband.de/cms/Fortbildungen.280.0.html>

Weitere spezielle leitlinienbasierte Schulungsmaterialien für die Aus-, Weiter- und Fortbildung sowie eine sukzessive Integration der Leitlinieninhalte in die entsprechenden Curricula (Gegenstandskatalog, Kursbuch Weiterbildung) werden angestrebt.

In die Praxis-EDV integrierte oder auf Internet- bzw. Intranettechnologie basierende Programme sollen ebenfalls zukünftig dazu beitragen, die Leitlinienempfehlungen im Augenblick der klinischen Entscheidung

über diagnostische oder therapeutische Wege verfügbar zu machen. Im Sinne eines medizinischen Controllings, z.B. der eigenen Verordnungen, könnten leitlinienorientierte Feedbacksysteme die Umsetzung fördern.

Eine weitere Chance zur Implementierung der Leitlinien bieten insbesondere die innerhalb von „vernetzten Praxen“ durch die Beteiligten selbst entwickelten „Versorgungspfade“. Hier werden die Leitlinienempfehlungen an lokale Besonderheiten angepasst. Dabei werden u.a. konkrete Zuständigkeiten, Verantwortliche und Indikationen zur Überweisung und Rücküberweisung an Schnittstellen zur spezialärztlichen bzw. stationären Versorgung benannt.

13 Evaluation und vergleichbare Leitlinien

13.1 Evaluation dieser Leitlinie

Eine zukünftige Evaluation dieser Leitlinie könnte sich z.B. an folgenden Fragestellungen orientieren:

Inwieweit wird die Leitlinie durch die Anwender berücksichtigt?

- Wird sie wahrgenommen?
- Wird sie akzeptiert?
- Wird sie benutzt?
- Zeigt die Leitlinie Wirkungen?

Daneben sind Kosten-/Nutzen-Analysen des Verhaltens mit und ohne Leitlinie wünschenswert.

Die Anwendung der Leitlinien wird in einem nächsten Schritt auf Anwendungsgrad und Einfluss auf das Behandlungsergebnis evaluiert. Die Anwendung von Leitlinien soll zunächst innerhalb neuer Versorgungsformen (wie z.B. Praxisnetze) oder in Qualitätszirkeln überprüft werden. Eine regionale Anpassung aufgrund regionaler Besonderheiten und zur Steigerung der Akzeptanz ist empfehlenswert.

13.2 Vergleichbare andere Leitlinien oder Empfehlungen

13.2.1 Durchsuchte Leitliniendatenbanken

- National Guideline Clearinghouse, USA. www.guideline.gov
- Nederlands Huisartsen Genootschap Niederlande. <http://nhg.artsennet.nl/>
- PRODIGY, UK. <http://www.prodigy.nhs.uk>
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschland. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/>
- ÄZQ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin). <http://www.leitlinien.de/>
- Dutch Institute for Healthcare Improvement. <http://www.cbo.nl/>
- National Guideline Clearinghouse. <http://www.guidelines.gov>
- NICE (National Institute for Clinical Excellence), UK. <http://www.nice.org.uk/>
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), UK. <http://www.sign.ac.uk/>

13.2.2 Deutschsprachiger Raum**

Beispiel: Bisher wurden im deutschsprachigen Raum mehrere Leitlinien zu diesem Thema oder Schnittstellen dieses Beschwerdebildes veröffentlicht bzw. angekündigt:

Thema	Herausgeber	Stand
Akute Atemwegsinfektionen	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	2002 ²¹⁷
Scharlach und andere Infektionen durch Streptococcus pyogenes Ratgeber Infektionskrankheiten	Robert Koch-Institut	18.10.2009 ²¹⁸

** Auswahl

Thema	Herausgeber	Stand
Rheumatisches Fieber mit Herzbeteiligung	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie	2004
Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.	Update 2008 ²¹⁹

13.2.3 Internationale Veröffentlichungen***

Ein Vergleich von 10 nationalen Leitlinien fand erhebliche Qualitätsunterschiede und abweichende Empfehlungen ²²⁰.

Thema	Herausgeber	Stand	Land
Sore throat and tonsillitis	Finnish Medical Society Duodecim	2005	Finnland ¹²⁷
Tonsillitis and pharyngitis in children			
Acute pharyngitis	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	Update 2006	USA ¹²⁸
Acute pharyngitis in children	Michigan Quality Improvement Consortium	April 2004	USA
Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis	Infectious Diseases Society of America (IDSA)	2002	USA ²²²

*** Auswahl von internationalen Leitlinien, die bei der Erstellung dieser Leitlinie berücksichtigt wurden.

Thema	Herausgeber	Stand	Land
Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults	American Academy of Family Physicians American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Centers for Disease Control	2001	USA ^{223, 224}
Acute sore throat	The Dutch College of General Practitioners (NHG)	1999	Niederlande ¹⁰²
Management of sore throat and indications for tonsillectomy	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	1999	Schottland ¹⁰¹
Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2008	Großbritannien ²²⁷
Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals	Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association	2004 & 2009 ¹³⁰	USA
Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Report of a WHO Expert Consultation	World Health Organization (WHO)	2004	Schweiz ⁷⁴
Acute sore throat: Guideline for good clinical practice	Scientific organisation of Flamish GPs (WVVH)	1999	Belgien
Diagnosis and treatment of sore throat	Canadian Medical Association (CMA)	2001	Canada

Thema	Herausgeber	Stand	Land
Acute sore throat	National health service (PRODIGY)	2004	England ²²⁵
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, American Heart Association	1995	USA ²²⁶

14 Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Formal ist die Aktualisierung der Leitlinie bis zum Jahre 2013 vorgesehen.

Die DEGAM beobachtet laufend die zu den Themen ihrer Leitlinien neu erscheinenden klinischen Studien und Grundlagen-Publikationen. Sie behält sich vor, vor Ablauf der zu einer veröffentlichten Leitlinie angesetzten Gültigkeitsdauer diese zu verlängern, wenn sich aus den inzwischen erschienenen Studien kein wesentlicher Änderungsbedarf für die Leitlinie ergibt, diese also inhaltlich weiterhin als richtig anzusehen ist und zu einer guten Praxis beitragen kann.

15 Autoren, Kooperationspartner, Sponsoren und Konsensverfahren

15.1 Autoren der Leitlinie für die DEGAM

- Dr. med. Hannelore Wächtler
niedergelassen als Allgemeinärztin in Eutin, Lehrbeauftragte am Institut für Allgemeinmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- Priv. Doz. Dr. med. Jean-Francois Chenot, MPH,
niedergelassen als Allgemeinarzt in Hardegsen, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung Allgemeinmedizin, Georg-August-Universität Göttingen

In Zusammenarbeit mit:

- der Ständigen Leitlinien-Kommission in der Sektion Qualitätsförderung der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

15.2 Kooperationspartner und Rückmeldungen

15.2.1 Teilnehmer an der Panelbefragung

Durchgeführt von Dr. Günther Egidi, Bremen.

Gabriele Hartlap, Manfred Bentrup, Manfred Knaup, Jürgen Fuchs, Dr. med. Guido Schmiemann, Dr. med. Holger Schelp, Manfred Thielen, M. Steiner, Christiane Grundmann, Rüdiger Becher, Dr. med. Michael Mühlenfeld, Dr. med. Mathias Wiesner, Dr. med. Bernd Straßburg, Frank Bornmann, Hubert Bakker, K.W. Tischer, Christian Funke, Dr. med. Alexander Coutelle, Christine Foelske, Klaus Gebhardt.

15.2.2 Teilnehmer am Praxistest

Durchgeführt von Dr. Markus Gulich, Ulm.

Manfred Arnold, Dr. Richard Eberhardt, Dr. med.Günther Fischer, Dr.Gert-Michael Gmelin, Dr. Peter Groh, Dr. med.Rainer Hebold, Dr. Helge Herholz, Dr. med.Gerhard Metzger, Dr. Wolfgang Reitz, Dr. med. Jörg Sandfort, Dr. Helmut Schaden, Michael Schiemann, Dr. Anton Schweigart, Dr. med. Reinhold Thiel.

15.2.3 Rückmeldungen zur Leitlinie durch Einzelpersonen

Wir bedanken uns bei allen Kolleginnen und Kollegen, die uns bei der Erstellung der Leitlinie unterstützt haben. Folgende Einzelpersonen und Gruppen haben ganz besonders durch Kritik, Anregungen und Ermutigung zur Erarbeitung der Leitlinie beigetragen:

- Dr. med. Silke Brockmann, Bern
- Prof. Dr. med. Attila Altiner, Rostock
- Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff, Marburg
- Dr. med Günther Egidi, Bremen
- Dr. med. Johannes Jongen, Kiel
- Hausärztlicher Qualitätszirkel Eutin / Malente
- GRIN (General practice Respiratory Infections Network)

15.2.4 Rückmeldungen zur Leitlinie durch Verbände, Institutionen, Fachgesellschaften

Am 24.04.2009 fand in Göttingen eine interdisziplinäre Konsensuskonferenz in Form eines Nominalen Gruppenprozesses statt, in dem die Schlüsselaussagen und -empfehlungen der Leitlinie interdisziplinär konsentiert wurden. Teilnehmer am Verfahren waren:

Gesellschaft	Vertreter
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	Dr. med. Hannelore Wächtler, Eutin PD Dr. med. Jean-François Chenot, MPH, Göttingen
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.	Prof. Dr. med. Rainer Laskawi, Göttingen
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	Prof. Dr. Reinhard Berner, Freiburg Prof. Dr. med. Johannes Forster, MME, Freiburg

Alle Vertreter hatten ein schriftliches Mandat ihrer Fachgesellschaft. Das Konsensusverfahren wurde von einem unabhängigen Vertreter der AWMF moderiert (PD Dr. Ina Kopp, Marburg).

Der Ablauf des Konsensusverfahrens erfolgte in 6 Schritten:

- Stille Durchsicht des Leitlinienmanuskripts (Gesamtentwurf) und Gelegenheit zu Notizen zu den Kernaussagen, Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge aller Teilnehmer zu allen Aussagen und Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch die Moderatorin, dabei Rednerbeiträge nur zur Klarstellung;
- Projektion per Beamer;
- Vorherabstimmung aller Empfehlungen und Empfehlungsgrade sowie der genannten Alternativen;
- Diskussion der Punkte, für die im ersten Durchgang kein Konsens erzielt werden konnte;
- Endgültige Abstimmung.
- Eine abschließende Telefonkonferenz fand am 8. Juni 2009 statt.

15.3 DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien

Die DEGAM hat einen standardisierten Zehn-Stufenplan zur Leitlinienentwicklung verabschiedet und im Februar 2008 aktualisiert, zu diesem Zeitpunkt befand sich die Leitlinie auf der Entwicklungsstufe fünf:

	Einzelschritte und -elemente
1	<p>Interessierte Autoren aus der Allgemeinmedizin bewerben sich mit einer inhaltlichen Skizze und einem Arbeitsplan um ein Leitlinienthema und werden durch Beschluss der Ständigen Leitlinien-Kommission (SLK) in der Sektion Qualitätsförderung der DEGAM mit der Entwicklung eines Leitlinienentwurfs beauftragt. Die beauftragte Einrichtung übernimmt die Funktion eines koordinierenden Zentrums und ruft zur Gründung einer themenbezogenen Arbeitsgruppe auf. Durch öffentliche Bekanntmachungen (insbesondere Mailings an DEGAM-Mitglieder bzw. bekannte Qualitätszirkel, Publikationen in der ZFA etc.), die von der DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien sowie dem koordinierenden Zentrum veranlasst werden, wird um die Bereitstellung von bereits vorhandenen Arbeitsergebnissen sowie um Mitwirkung gebeten. Auf diese Weise werden interessierte Personen zur Mitarbeit gewonnen.</p>
2	<p>Nach Konstituierung der themenbezogenen Arbeitsgruppe wird zum Thema ein Framework von (klinischen) Fragestellungen entwickelt und ein systematischer Literatur-Review durchgeführt. Den Autoren wird empfohlen, schon hier Kontakt zu anderen Fachgesellschaften aufzunehmen und eine Konsensuskonferenz durchzuführen. Soweit international hochwertige Leitlinien zum Thema identifiziert werden können, kann der erste Schritt der Leitlinienentwicklung ressourcensparend mit der Auswertung nach der Methode des ‚Systematischen Leitlinienreviews‘ erfolgen.</p> <p>Die Arbeitsgruppe sollte auch Patienten, Vertreter des Berufsverbandes, sowie je nach Thema auch Vertreter anderer Berufsgruppen einbeziehen.</p>
3	<p>Die Arbeitsgruppe erstellt auf der Basis der vorliegenden Informationen einen Erstentwurf der Leitlinie, der sich inhaltlich nach den festgelegten Anforderungen richtet und formal dem vorgegebenen Musterformat der Leitlinie sowie des Methodenreports entspricht.</p>
4	<p>Der Leitlinien-Erstentwurf geht nach Diskussion in der Ständigen Leitlinien-Kommission an ein Panel von 10 bis 25 erfahrenen Allgemeinärzten (aus Forschung, Lehre und Praxis), die nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt waren und eine strukturierte Stellungnahme zu Inhalten, Umsetzbarkeit, Relevanz und Akzeptanz abgeben.</p>
5	<p>Aufgrund der Stellungnahmen der Panel-Ärzte erstellt die Arbeitsgruppe einen Zweitentwurf der Leitlinie.</p> <p>Die Ständige Leitlinien-Kommission benennt bis zwischen fünf und zehn Mitglieder (‚Paten‘), die den weiteren Entwicklungsprozess der Leitlinie begleiten. Ihre Aufgabe besteht darin, aufgrund der Dokumentation der Arbeitsgruppe zu prüfen, ob die Ergebnisse des Paneltests eingearbeitet wurden, die Itemvorschläge und konsentierungsbedürftigen Fragen für den folgenden formalen Konsentierungsprozess zu bestimmen, und danach über die Praxistauglichkeit des Leitlinienentwurfes zu entscheiden.</p>

	Einzelschritte und -elemente
6	<p>Der Zweitentwurf der Leitlinie wird anschließend für einen formalen Konsentierungsprozess (ggf. unter neutraler Moderation z.B. durch die AWMF) bereitgestellt. Über die Geschäftsstelle Leitlinien erhalten die Fachgesellschaften (und Berufsverbände), die ebenfalls mit der Betreuung des jeweiligen Beratungsanlasses befasst sind, ferner auch Patientenvertreter und ggf. Vertreter anderer beteiligter Berufsgruppen (z.B. Medizinische Fachangestellte) den Leitlinienentwurf und werden gebeten, den Entwurf zu kommentieren und ggf. Vertreter zu einer Konsensusbildung zu benennen.</p> <p>Das Ergebnis der Konsensusbildung wird im Methodenreport dokumentiert: Lässt sich in einer Einzelfrage der Leitlinie trotz ggf. zusätzlicher Recherche kein Konsens mit (einzelnen) anderen Fachgesellschaften oder Gruppen herstellen, entscheidet die SLK über das weitere Vorgehen, ein Dissens wird in der Leitlinie dargelegt.</p>
7	<p>Der aus dem Konsentierungsprozess hervorgehende Drittentwurf wird nach Freigabe durch die Ständige Leitlinien-Kommission in einem Praxistest von interessierten Qualitätszirkeln, einzelnen Allgemeinpraxen oder Praxisnetzen erprobt. Ziel dieses explorativen Praxistests ist die Feststellung der Akzeptanz und Praktikabilität der Leitlinie unter Praxisbedingungen. Die Implementierungserfahrungen von Ärzten/innen, Praxismitarbeitern/innen und Patienten/innen werden im Methodenreport festgehalten.</p>
8	<p>Aufgrund der Ergebnisse des Praxistestes wird von der Arbeitsgruppe ein Viertentwurf der Leitlinie erstellt. Die Paten bereiten auf der Grundlage des DELBI-Instruments eine Bewertung vor, ob die von der DEGAM beschlossenen formalen Anforderungen erfüllt sind.</p>
9	<p>Nach dem Votum der SLK autorisiert das Präsidium der DEGAM durch formellen Beschluss die Leitlinie schließlich als Empfehlung der Fachgesellschaft.</p>
10	<p>Die Erstveröffentlichung der Leitlinie erfolgt in der „ZFA – Zeitschrift für Allgemeinmedizin“, in einer Druckfassung sowie einer (gekürzten) allgemein zugänglichen Internet-Publikation unter www.degam-leitlinien.de. Die Materialien werden ebenfalls an das Leitlinienregister der AWMF www.awmf-leitlinien.de übergeben.</p>

16 Literatur

- 1.) Valkenburg HA, Haverkorn MJ, Goslings WRO, et al. Streptococcal pharyngitis in the general population. II. The attack rate of rheumatic fever and acute glomerulonephritis in patients not treated with penicillin. *J Infect Dis* 1971; 124: 348-58.
- 2.) Hannaford PC, Simpson JA, Bisset AF, et al. The prevalence of ear, nose and throat problems in the community: results from a national cross-sectional postal survey in Scotland. *Fam Pract* 2005; 22: 227-33.
- 3.) Danchin MH, Rogers S, Selvaraj G, et al. The burden of group A streptococcal pharyngitis in Melbourne families. *Indian J Med Res* 2004; 119 Suppl: 144-7.
- 4.) Evans CE, McFarlane AH, Norman GR, et al. Sore throats in adults: Who sees a doctor? *Can Fam Physician* 1982; 28: 453-8.
- 5.) McIsaac WJ, Levine N, Goel V. Visits by adults to family physicians for the common cold. *J Fam Pract* 1998; 47 :366-9.
- 6.) Schach E, Schwartz FW, Kerek-Bodden HE. Die EVaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 1989.
- 7.) Woodwell DA, Cherry DK. National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 summary. *Adv Data* 2004; 346: 1-44.
- 8.) Schach E, Kerek-Bodden HE. Internationaler Vergleich der ambulanten medizinischen Versorgung in Frankreich, der Bundesrepublik Deutschland und den U.S.A. In: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, editor. Die EVaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 1989: 204-12.
- 9.) Bisno AL. Pharyngitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 752-8.
- 10.) Ebell MH, Smith MA, Barry HC, et al. Does This Patient Have Strep Throat? *JAMA* 2000; 284: 2912-8.
- 11.) Del Mar C. Managing sore throat: a literature review; I. Making the diagnosis. *Med J Aust* 1992; 156: 572-5.
- 12.) Esposito S, Blasi F, Bosis S, et al. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004; 53: 645-51.
- 13.) Burns JE, Hendley JO. Epiglottitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 784-6.
- 14.) McMillan JA, Sandstrom C, Weiner LB, et al. Viral and bacterial organisms associated with acute pharyngitis in a school-aged population. *J Pediatr* 1986; 109: 747-52.
- 15.) Gwaltney JMJ. The common cold. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 747-52.
- 16.) Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics* 1987; 80: 6-12.
- 17.) Johannsen EC, Schooley RT, Kenneth MK. Epstein-Barr Virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's*

Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1801-20.

18.) Weiss ME, Adkinson jr. NF. Beta-Lactam Allergy. In: Mandell GL BJDR, editor. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 318-26.

19.) White PDTJM, Kangro HO, Bruce-Jones WDA, et al. Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* 2001; 358: 1946-54.

20.) Rea TH, Russo JE, Katon W, et al. Prospective Study of the Natural History of Infectious Mononucleosis Caused by Epstein-Barr Virus. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 234-42.

21.) Carapetis JR. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases. www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/DP/Topic_2/paper_1.htm. 2005.

22.) Zwart S, Ruijs GJ, Sachs AP, et al. Beta-haemolytic streptococci isolated from acute sore-throat patients: cause or coincidence? A case-control study in general practice. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 377-84.

23.) Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999; 104: 911-917.

24.) Begovac J, Bobinac E, Desnica B, et al. Asymptomatic pharyngeal carriage of beta-hemolytic streptococci and streptococcal pharyngitis among patients at an urban hospital in Croatia. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 405-410.

25.) Zwart S, Rovers MM, Melker RAd, et al. Penicillin for acute sore throat in children:

randomised, double blind trial. *BMJ* 2003; 327: 1324-30.

26.) Lindbaek M, Hoiby EA, Lermak G, et al. Clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant beta-haemolytic streptococci groups C or G versus group A. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 615-9.

27.) Turner JC, Hayden GF, Kiselica D, et al. Association of group C beta-hemolytic streptococci with endemic pharyngitis among college students. *JAMA* 1990; 264: 2644-7.

28.) Meier FA, Centor RM, Graham LJ, et al. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med* 1990; 150: 825-9.

29.) Bisno AL, Stevens DL. Streptococcus pyogenes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2362-79.

30.) Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from individuals with a respiratory tract infection and a sore throat - implications for the diagnosis of tonsillopharyngitis. *Family Practice* 2001; 18: 266-71.

31.) Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, et al. A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986; 315: 161-8.

32.) Jackson LA. Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2258-68.

- 33.) Hyman CL, Roblin PM, Gaydos CA, et al. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1174-8.
- 34.) Schmidt SM, Muller CE, Mahner B, et al. Prevalence, rate of persistence and respiratory tract symptoms of *Chlamydia pneumoniae* infection in 1211 kindergarten and school age children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 758-62.
- 35.) Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and Atypical Pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2271-80.
- 36.) Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-44.
- 37.) Meissner HC, Leung DYM. Kawasaki syndrome: where are the answers? *Pediatrics* 2003; 112: 672-6.
- 38.) Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 1: 1055-8.
- 39.) Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-7.
- 40.) Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-9.
- 41.) Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ* 2002; 324: 1424-5.
- 42.) Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003; 112: 495-501.
- 43.) Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Clinical Microbiology Reviews* 1998; 11: 405-14.
- 44.) Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20: 622-59.
- 45.) Karkos PD, Asrani S, Karkos CD, Leong SC, Theochari EG, Alexopoulou TD, Assimakopoulos AD. Lemierre's syndrome: A systematic review. *Laryngoscope*. 2009; 119: 1552-9.
- 46.) Zambrana JT, Zambrana FF, Neto FR, et al. Agranulocytosis with tonsillitis associated with methimazole therapy. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005; 71: 374-7.
- 47.) Roeloffzen WW, Verhaegh JJ, van Poelgeest AE, et al. Fever or a sore throat after start of antithyroidal drugs? A medical emergency. *Neth J Med*. 1998; 53: 113-7.
- 48.) Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6: 323-35.
- 49.) Spinks A, Glasziou PP, Del Mar C. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub3.
- 50.) Denny FW, Wannamaker LW, Hahn EO. Comparative effects of penicillin, aureomycin and terramycin on streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Pediatrics* 1953; 11: 7-14.
- 51.) De Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen GBM. Effect of Penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 581-5.

- 52.)** Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA* 1993; 269: 390-91.
- 53.)** Zwart S, Ruijs GJHM, Sachs APE, et al. Potentially virulent strains and high colony counts of group A beta-hemolytic streptococci in pharyngitis patients having a delayed recovery or a complication. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 689-91.
- 54.)** Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, et al. The epidemiology of severe streptococcus pyogenes associated disease in Europe. *Euro Surveill* 2005; 10: 179-84.
- 55.)** Dagnelie C, Van der Graaf Y, De Melker RA, et al. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Brit J Gen Pract* 1996; 46: 589-93.
- 56.)** Zwart S, Sachs APE, Ruijs GJHM, et al. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000; 320: 150-54.
- 57.)** Bennike TBMK, Kjaer E, Skadhauge K, et al. Penicillin therapy in acute tonsillitis, phlegmonous tonsillitis and ulcerative tonsillitis. *Acta Medica Scandinavica* 1951; 139: 253-74.
- 58.)** Landsman JB, Grist NR, Black R, et al. Sore throat in general practice. *BMJ* 1951; 1: 326-29.
- 59.)** Dunn N, Lane D, Everitt H, et al. Use of antibiotics for sore throat and incidence of quinsy. *Brit J Gen Pract* 2007; 57: 45-49.
- 60.)** Bisno AL. Nonsuppurative Poststreptococcal Sequelae: Rheumatic Fever and Glomerulonephritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 2380-92.
- 61.)** Rammelkamp CH, Wannamaker LW, Denny FW. The epidemiology and prevention of rheumatic fever. *Bul N Yk Acad Med* 1952; 74: 119-243.
- 62.)** Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366: 155-68.
- 63.)** Howie JGR, Foggo BA. Antibiotics, sore throats and rheumatic fever. *J R Col Gen Pract* 1985; 35: 223-4.
- 64.)** Siegel EE, Stollerman GH. Controlled studies of streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *N Engl J Med* 1961; 265: 559-65.
- 65.)** Haverkorn MJ, Valkenburg HA, Goslings WRO. Streptococcal pharyngitis in the general population. I. A controlled study of streptococcal pharyngitis and its complications in the Netherlands. *J Infect Dis* 1971; 124: 339-47.
- 66.)** Centers for Disease Control (CDC). Acute Rheumatic Fever -- Utah. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 36: 108-10.
- 67.)** Veasy LG, Tani LY, Hill HR. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994; 124: 9-16.
- 68.)** Veasy LG, Wiedmeier SE, Orsmond GS, et al. Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987; 316: 421-7.
- 69.)** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary of notifiable diseases, United States 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 43: 1-80.
- 70.)** Reinert RR (Nationales Referenzzentrum für Streptokokken): pers. Mitteilung vom 15.09.2006

- 71.)** von Koskull St, Truckenbrodt H, Holle R, Hörmann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(10): 940-945. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 940-5.
- 72.)** Sharland M, Kendall H, Yeates D, et al. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *BMJ* 2005; 331: 328-329.
- 73.)** Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* 2005; 365: 1797-1806.
- 74.)** Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Report of a WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, No 923, ISBN-13 9789241209236, ISBN-10 9241209232. 2004.
- 75.)** Ritzmann R. Streptokokken-Tonsillopharyngitis. *pharma-kritik* 2001; 23: 49-51.
- 76.)** Gulich M, Triebel T, Zeitler HP. Development and validation of a simple, two-step algorithm to identify streptococcal infection in adults with sore throat. *Eur J Gen Pract* 2002; 8: 58-62.
- 77.)** Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The Diagnosis of Strep Throat in Adults in the Emergency Room. *Med Decision Making* 1981; 1: 239-46.
- 78.)** Wigton RS, Connor JL, Centor RM. Transportability of a decision rule for the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 81-83.
- 79.)** Poses RM, Cebul RD, Collins M, et al. The Importance of Disease Prevalence in Transporting Clinical Prediction: the Case of Streptococcal Pharyngitis. *Ann Int Med* 1986; 105: 586-91.
- 80.)** Meyer F, Beck C, Baum E, Donner-Banzhoff N. Die Diagnose der Streptokokkentonsillitis. Kritische Prüfung der Entscheidungsregeln. *Z Allg Med.* 2002; 78: 248-53.
- 81.)** McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998; 158: 75-83.
- 82.)** McIsaac WJ, Goel V, To T, et al. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ* 2000; 163: 811-5.
- 83.)** Del Mar C. Managing sore throat: a literature review; I. Making the diagnosis. *Med J Aust* 1992; 156: 572-5.
- 84.)** Rheumatic Fever Committee, American Heart Association. Throat cultures for rational treatment of sore throat. 1972. New York, New York Affiliate, American Heart Association.
- 85.)** Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 571-80.
- 86.)** Mirza A, Wludyka P, Chiu TT, et al. Throat culture is necessary after negative rapid antigen detection tests. *Clin Ped* 2007; 46: 241-6.
- 87.)** Hjortdahl P, Melbye H. Does near-to-patient testing contribute to the diagnosis of streptococcal pharyngitis in adults? *Scand J Prim Health Care* 1994; 12: 70-6.
- 88.)** Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
- 89.)** Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low Dosage and Long Treatment Duration of β -Lactam. Risk factors for Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365-9.
- 90.)** Samore MH, Magill MK, Alder SC, et al. High rates of multiple antibiotic resistance

- in *Streptococcus pneumoniae* from healthy children living in isolated rural communities: association with cephalosporin use and intrafamilial transmission. *Pediatrics* 2001; 108: 856-65.
- 91.)** Petersen K, Phillips RS, Soukup J, et al. The effect of erythromycin on resolution of symptoms among adults with pharyngitis not caused by group A streptococcus. *J Gen Int Med* 1997; 12: 95-101.
- 92.)** Taylor B, Abbott GD, McKerr M, et al. Amoxicillin and co-trimoxazole in presumed viral respiratory infections of childhood: placebo-controlled trial. *BMJ* 1977; 2: 552-4.
- 93.)** Little P, Williamson I, Warner G, et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997; 314: 722-7.
- 94.)** Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. *Practitioner* 1981; 225: 234-9.
- 95.)** Chapple PAL, Franklin LM, Paulett JD, et al. Treatment of acute sore throat in general practice. *BMJ* 1956; 1: 705-8.
- 96.)** Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Ped Inf Dis* 1984; 3: 10-3.
- 97.)** Krober SM, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985; 253: 1271-4.
- 98.)** Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Ped Inf Dis* 1987; 6: 635-643.
- 99.)** El-Daher NT, Hijazi SS, Rwashdesh NM, et al. Immediate vs. delayed treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Ped Inf Dis J* 1991; 10: 126-30.
- 100.)** Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr*. 1988; 113: 1089-94.
- 101.)** Blair RL, McKerrow WS, Carter NW, et al. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy. SIGN, 1999.
- 102.)** Dagnelie C, Zwart S, Balder FA, et al. Acute sore throat. The Dutch College of General Practitioners (NHG). 1999.
- 103.)** Howe RW, Millar MR, Coast J, et al. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Brit J Gen Pract* 1997; 47: 280-284.
- 104.)** Wannamaker LW, Rammelkamp CH, Denny FW, et al. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951; 10: 673-94.
- 105.)** Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, et al. Prevention of Rheumatic Fever: Treatment of the Preceding Streptococcal Infection. *JAMA* 1950; 143: 151-3.
- 106.)** Chamovitz R, Catanzaro FJ, Stetson CA, et al. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. *N Engl J Med* 1954; 251: 466-71.
- 107.)** Brink WWR, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951; 10: 300-308.
- 108.)** Brumfitt W, Slater JDH. Treatment of acute sore throat with penicillin: a controlled trial among young soldiers. *Lancet* 1957; 1: 8-11.
- 109.)** Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, et al. Symposium on rheumatic fever and rheumatic heart disease. The role of *Streptococcus*

in the pathogenesis of rheumatic fever. *Am J Med* 1954; 17: 749-56.

110.) Little P, Gould C, Williamson I, et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 2001; 315: 350-2.

111.) Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepop P. et al. Amoxicillin for fever and sore throat due to non-exudative pharyngotonsillitis: beneficial or harmful? *International J Infect Dis* 1999; 4: 70-4.

112.) Adam D, Scholz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of post-streptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000; 182: 509-16.

113.) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary of notifiable diseases, United States 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 43: 1-80.

114.) Cooper RJ, Hoffmann JR, Bartlett JG, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 509-17.

115.) Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK, et al. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990; 117: 853-8.

116.) Lindbaek M, Hoiby EA, Lermark G, et al. Predictors for spread of clinical group A streptococcal tonsillitis within the household. *Scand J Prim Health Care* 2004; 22: 239-43.

117.) Snellman LW, Stang HJ, Stang JM, et al. Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. *Pediatrics* 1993; 91: 1166-70.

118.) Powers JH. Interpreting the results of clinical trials on antimicrobial agents. In:

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 619-28.

119.) Kaplan EL. Recent evaluation of antimicrobial resistance in beta-hemolytic streptococci. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1: 89-92.

120.) Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner R, Pusic MV, Al Othman MA. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004872. DOI: 10.1002/14651858.CD004872.pub2.

121.) Macris MH, Hartman N, Murray B, et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 377-81.

122.) Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. *Practitioner* 1981; 225: 234-9.

123.) Goslings WRO, Valkenburg HA, Bots AW, et al. Attack rates of streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and glomerulonephritis in the general population. I. A controlled pilot study of streptococcal pharyngitis in one village. *N Eng J Med*. 1963; 268: 687-94.

124.) Schwartz RH, Wientzen RL, Pedreira F, et al. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis; a randomized trial of seven vs ten days' therapy. *JAMA* 1981; 246: 1790-5.

125.) Falck G, Holm SE, Kjellander J, et al. The role of household contacts in the transmission of group A streptococci. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 239-44.

126.) Idsøe O, Guthe T, Willcox RR, et al. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 159-88.

- 127.)** Sore throat and tonsillitis. Finnish Medical Society Duodecim. Sore throat and tonsillitis. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd. 2005.
- 128.)** Institute for Clinical Systems Improvement. Acute pharyngitis. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 2005.
- 129.)** Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-25.
- 130.)** Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009; 119: 1541-51.
- 131.)** Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ* 1993; 306: 1170-2.
- 132.)** Feder HM, Gerber MA, Randolph MF, et al. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999; 103: 47-51.
- 133.)** Chambers HF. Penicillins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 281-93.
- 134.)** Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1526-1534.
- 135.)** Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113: 866-82.
- 136.)** Pichichero ME, Casey JR. Bacterial eradication rates with shortened courses of 2nd- and 3rd-generation cephalosporins versus 10 days of penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 59: 127-30.
- 137.)** Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 341-7.
- 138.)** Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 148-56.
- 139.)** Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med*. 1997; 337: 441-6.
- 140.)** Antibiotika-Resistenzatlas "GERMAP 2008", einsehbar unter: <http://www.bvl.bund.de/germap2008>.
- 141.)** Catanzaro F, Rammelkamp C, et al. Prevention of rheumatic fever by treatment of streptococcal infections. II. Factors responsible for failures. *N Eng J Med* 1958; 259: 51-57.
- 142.)** Schwartz RH, Wientzen RL, Pedreira F, et al. Penicillin V for group A streptococcal

- pharyngotonsillitis; a randomized trial of seven vs ten days' therapy. *JAMA* 1981; 246: 1790-5.
- 143.)** Thomas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *Brit J Gen Pract* 2000; 50: 817-20.
- 144.)** Burnett I, Schachtel B, Sanner K, et al. Onset of analgesia of a paracetamol tablet containing sodium bicarbonate: A double-blind, placebo-controlled study in adult patients with acute sore throat. *Clin Ther.* 2006; 28: 1273-8.
- 145.)** Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, et al. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 704-11.
- 146.)** Bertin L, Pons G, d'Athis P, et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 811-4.
- 147.)** Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 593-601.
- 148.)** Schachtel BP, Fillingim JM, Lane AC, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. A double-blind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat. *Arch Intern Med* 1991; 151: 733-7.
- 149.)** Unuvar E, Yildiz I, Kilic A, Toprak S, Aslan SS, Aydin S, Badur S, Oguz F, Sidal M. Is acetaminophen as effective as an antihistamine-decongestant-acetaminophen combination in relieving symptoms of acute nasopharyngitis in children? A randomised, controlled trial. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71: 1277-85
- 150.)** Moore N, Le Parc JM, van Ganse E, et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 732-4.
- 151.)** Leesco M, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 929-933.
- 152.)** Kenealy T. Sore throat. *Clin Evid* [15: 1-2]. 2006.
- 153.)** Hayward G, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Del Mar C, Glasziou P. Corticosteroids for pain relief in sore throat: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009; 339: b2976.
- 154.)** Korb B, Scherer M, Chenot JF. Steroid for sore throat: a systematic review. *Ann Fam Med* (in print).
- 155.)** O'Brien JF, Meade JL, Falk JL. Dexamethasone as adjuvant therapy for severe acute pharyngitis. *Ann Emerg Med.* 1993; 22: 212-5.
- 156.)** Marvez-Valls EG, Ernst AA, Gray J, Johnson WD. The role of betamethasone in the treatment of acute exudative pharyngitis. *Acad Emerg Med.* 1998; 5: 567-72.
- 157.)** Wei JL, Kasperbauer JL, Weaver AL, Boggust AJ. Efficacy of single-dose dexamethasone as adjuvant therapy for acute pharyngitis. *Laryngoscope.* 2002; 112: 87-93.
- 158.)** Kiderman A, Yaphe J, Bregman J, et al. Adjuvant prednisone therapy in pharyngitis: a randomised controlled trial from general practice. *Br J Gen Pract.* 2005; 55: 218-21.
- 159.)** Niland ML, Bonsu BK, Nuss KE, et al. A pilot study of 1 versus 3 days of dexamethasone as add-on therapy in children with streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 477-81.
- 160.)** Bulloch B, Kabani A, Tenenbein M. Oral dexamethasone for the treatment of pain in children with acute pharyngitis: a randomized,

double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2003; 41: 601-8.

161.) Olympia RP, Khine H, Avner JR. Effectiveness of oral dexamethasone in the treatment of moderate to severe pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159: 278-82.

162.) Marvez-Valls EG, Stuckey A, Ernst AA. A randomized clinical trial of oral versus intramuscular delivery of steroids in acute exudative pharyngitis. *Acad Emerg Med.* 2002; 9: 9-14.

163.) Candy B, Hotopf M. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004402. DOI: 10.1002/14651858.CD004402.pub2.

164.) Lange P. Hausmittel für Kinder. rororo, Berlin 2005.

165.) Uhlemayer U. Wickel & Co. Bärenstarke Hausmittel für Kinder. Urs Verlag 2001.

166.) Deutscher Naturheilbund e.V. Infoblatt Nr. 13 HNO-Erkrankungen. www.naturheilbund.de/images/tipps/pdf/13.pdf.

167.) Ernst E. Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 72–80.

168.) Wie lange noch unnötige Rachentherapeutika? a-t 2002; 33: 107.

169.) Hirschl A, Stanek G, Rotter M. [Antibacterial efficacy of some gargles in vivo] *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [B]*. 1981; 174: 523-9.

170.) Klingbeil W. [Therapy of acute diseases of the upper airway. Comparison of 2 antiseptic pharyngeal sprays in otorhinolaryngologic practice] *Fortschr Med.* 1982; 100: 146-9.

171.) Kagan G, Huddleston L, Wolstencroft P. Two lozenges containing benzocaine

assessed in the relief of sore throat. *J Int Med Res.* 1982; 10: 443-6.

172.) Hesselbach C, Bohning W, Wettengel R. [Anaphylactic shock after sucking on a throat lozenge] *Dtsch Med Wochenschr.* 1990; 115: 1397-9.

173.) Kramer W. [Treatment of tonsillitis with dequalinium chloride] *Fortschr Med.* 1977; 95: 1108-10.

174.) Rezeptfreie Erkältungs- und Halsschmerzmittel. a-t 1993; Nr. 3: 31.

175.) Seibert RW, Seibert JJ. Infantile methemoglobinemia induced by a topical anesthetic, Cetacaine. *Laryngoscope.* 1984; 94: 816-7.

176.) Krosiak M. Efficacy and acceptability of fusafungine, a local treatment for both nose and throat infections, in adult patients with upper respiratory tract infections. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18: 194-200.

177.) Lund VJ, Grouin JM, Eccles R, Bouter C, Chabolle F. Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis. *Rhinology.* 2004; 42: 207-12.

178.) Varricchio A, Capasso M, Di Gioacchino M, Ciprandi G. Inhaled thiamphenicol and acetylcysteine in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008; 21: 625-9.

179.) Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res.* 2008; 13: 557-62.

180.) Schutz A, Gund HJ, Pschorn U, et al. Local anaesthetic properties of ambroxol hydrochloride lozenges in view of sore throat. Clinical proof of concept. *Arzneimittelforschung.* 2002; 52:194-9.

181.) Fischer J, Pschorn U, Vix JM, et al. Efficacy and tolerability of ambroxol hydrochloride lozenges in sore throat. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials

- regarding the local anaesthetic properties. *Arzneimittelforschung*. 2002; 52: 256-63.
- 182.)** Stiftung Warentest. *Handbuch Selbstmedikation* Stiftung Warentest 2006 Berlin.
- 183.)** Schulz M, Hammerlein A, Hinkel U, et al. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006; 44: 409-21.
- 184.)** Raus I. [Clinical studies on Frubienzyme in a controlled double-blind trial] *Fortschr Med*. 1976; 94: 1579-82.
- 185.)** Wichtl M (Hsgb). *Teedrogen und Phytopharmaka*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 3. Auflage, 1997.
- 186.)** Wagner H, Wiesenauer M. *Phytotherapie: Phytopharmaka und pflanzliche Homöopathika*. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1995.
- 187.)** Hubbert M, Sievers H, Lehnfeld R, et al. Efficacy and tolerability of a spray with *Salvia officinalis* in the treatment of acute pharyngitis - a randomised, double-blind, placebo-controlled study with adaptive design and interim analysis. *Eur J Med Res*. 2006; 11: 20-6.
- 188.)** Bereznoy VV, Riley DS, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med*. 2003; 9: 68-79.
- 189.)** Linde K, Barrett B, Wölkart K, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD000530. DOI: 10.1002/14651858.CD000530.pub2.
- 190.)** Von Blumenröder WO. Angina lacunaris. *Z Allgemeinmed* 1985; 61: 271-3.
- 191.)** Shi Y, Gu R, Liu C, et al. Chinese medicinal herbs for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004877. DOI: 10.1002/14651858.CD004877.pub2.
- 192.)** Lasek R, de Smet PAGM. UAW von Phytopharmaka. In Hsgb. Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter KH: *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. Urban & Fischer, München 1. Auflage 1999.
- 193.)** Huntley AL, Thompson Coon J, Ernst E. The safety of herbal medicinal products derived from Echinacea species: a systematic review. *Drug Saf*. 2005; 28: 387-400.
- 194.)** Friese KH. Homöopathie bei Infektionskrankheiten im Mund und Rachen. *AHZ* 2004; 249: 25-8.
- 195.)** Rabe A, Weiser M, Klein P. Effectiveness and tolerability of a homoeopathic remedy compared with conventional therapy for mild viral infections. *Int J Clin Pract*. 2004; 58: 827-32.
- 196.)** Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. *N Engl J Med*. 1984; 310: 674-83.
- 197.)** Marshall T. A review of tonsillectomy for recurrent throat infection. *Br J Gen Pract* 1998; 48: 1331-5.
- 198.)** Burton MJ, Glasziou PP. Tonsillectomy or adeno-tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001802. DOI: 10.1002/14651858.CD001802.pub2.
- 199.)** van Staaij BK, van den Akker EH, van der Heijden GJ, et al. Adenotonsillectomy for

upper respiratory infections: evidence based? Arch Dis Child 2005; 90: 19-25.

200.) McKerrow W. Tonsillitis. Clin Evid 15, 1-2. 2006. BMJ Publishing Group Ltd.

201.) Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, et al. Tonsillectomy and Adenotonsillectomy for Recurrent Throat Infection in Moderately Affected Children. Pediatrics 2002; 110: 7-15.

202.) van Staaïj BK, van den Akker EH, Rovers MM, et al, Schilder AG. Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. BMJ 2004; 329: 651.

203.) Howel D, Webster S, Hayes J, et al. The impact of recurrent throat infection on children and their families. Family Practice 2002; 19: 242-6.

204.) National Prospective Tonsillectomy Audit. Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage. Lancet 2004; 364: 697-702.

205.) Gerste B. Operationshäufigkeit in deutschen Krankenhäusern 1998 - 2001. Eine Auswertung unter Berücksichtigung regionaler Verteilungen, ambulanter Operationen und nichtoperativer Prozeduren. In: Klauber J, Robra B-P, Schellschmidt H, editors. Krankenhaus-Report 2003. Schwerpunkt: G-DRGs im Jahre 1. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 2004; 373-409.

206.) Blair RL, McKerrow W.S., Carter NW, et al. The Scottish tonsillectomy audit. J Laryngol Otol 1996; 110(suppl 20): 1-25.

207.) Le TM, Rovers MM, van Staaïj BK, van den Akker EH, Hoes AW, Schilder AG. Alterations of the oropharyngeal microbial flora after adenotonsillectomy in children: a randomized controlled trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 133: 969-72.

208.) Olsson B, Olsson B, Tibblin G. Effect of patients' expectations on recovery from acute tonsillitis. Fam Pract 1989; 6: 188-92.

209.) Uijen JHJM, van Duijn HJ, Kuyvenhoven MM, Schelevis FG, Van der Wouden JC. Characteristics of children consulting for cough, sore throat, or earache. BJGP 2008; 58: 248-54.

210.) van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? Ann Fam Med. 2006; 4: 494-9.

211.) Danchin MH, Curtis N, Nolan TM, Carapetis JR. Treatment of sore throat in light of the Cochrane verdict: is the jury still out? MJA 2002; 177: 512-5.

212.) Streptococcus pyogenes. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte (Stand: 12.03.09) http://www.rki.de/clin_100/nn_504496/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Mbl__Streptococcus__pyogenes.html#Start.

213.) Wächtler H. Aus der DEGAM-Leitlinienwerkstatt: Bei Halsschmerzen immer Antibiotika? Hausarzt 2004; 41: 46-9.

214.) Wächtler H, Baum E. Halsschmerzen in der Hausarztpraxis. Z Allg Med 2007; 83: 118-26.

215.) Wächtler H, Baum E. Schmerzen beim Schlucken: Gehen Sie sehr kritisch mit Antibiotika um. MMW-Fortschr Med. 2007; 149: 31-2.

216.) Leserforum zum Thema Halsschmerzen: Sind Antibiotika notwendig? Der Hausarzt 2004; 41: 70-1.

217.) Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Akute Atemwegsinfektionen. 2. Auflage Köln 2002.

- 218.)** RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte. Streptococcus pyogenes http://www.rki.de/cln_100/nn_504496/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_Streptococcus_pyogenes.html.
- 219.)** Leitlinien der Dt. Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals. Update 2008 <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/017-066.htm>.
- 220.)** Matthys J, De Meyere M, van Driel ML, De Sutter A. Differences among international pharyngitis guidelines: not just academic. *Ann Fam Med.* 2007; 5: 436-43.
- 221.)** Murphy TP, Van Harrison R, Hammoud AJ, et al. UMHS Pharyngitis Guideline October 2006 <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/pharyngitis/pharyn.pdf>.
- 222.)** Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney MN, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for Streptococcal Pharyngitis *CID* 2002; 35. http://www.uphs.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/grpastrepidsa.pdf.
- 223.)** Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, Sande MA; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; Centers for Disease Control. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 509-17.
- 224.)** Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 479-86.
- 225.)** Department of Health. Prodigy knowledge. Prodigy guidance: sore throat – acute. Available at: <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Sore%20throat%20-%20acute>.
- 226.)** Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. 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.* 1995; 96: 758-64.
- 227.)** National Institute for Health and Clinical Excellence Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. 2004. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG69FullGuideline.pdf>.