

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Prof. Dr. Thomas Klingebiel

Schwerpunkt Allergologie, Pneumologie und
Mukoviszidose
Leiter: Prof. Dr. Stefan Zielen

**Häufigkeit, Altersverteilung, Klinik und Erregerspektrum der
Tonsillitis bei Kindern und Jugendlichen
im Rhein-Main Gebiet.
Sensitivität und Spezifität des Streptokokken A Schnelltests**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Bülent Aynal aus
Adana/Türkei

Fankfurt am Main, 2020

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. Stefan Zielen

Ko-Referentin: Prof. Dr. Annemarie Berger

Tag der mündlichen Prüfung: 30.09.2020

Für meine Mutter Ayten Aynal und meinen Vater Niyazi Aynal

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1	Pathogenese der akuten Tonsillitis	6
1.2	Epidemiologie und Erregerspektrum	6
1.3	Klinik und Diagnose der akuten Tonsillitis	8
1.4	Therapie der akuten Tonsillitis	10
1.5	Streptokokken	12
1.6	Zielsetzung	13
2.	Patienten, Material und Methoden	14
2.1	Patienten	14
2.2	Ablauf der Visiten	16
2.2.1	Anamnese	18
2.2.2	Körperliche Untersuchung	18
2.2.3	Streptokokken A Schnelltest	18
2.2.4	Rachenabstrich für Bakterienkultur	19
2.3	Statistische Auswertung	20
3.	Ergebnisse	21
3.1	Patienten	21
3.2	Jahreszeitlicher Zusammenhang	21
3.3	Altersverteilung der Patienten	22

3.4	Einfluss der Rauchexposition auf das Risiko einer StrepA ST positiven Tonsillitis	23
3.5	Klinik der Tonsillitis	24
3.5.1	Klinik der StrepA ST negativen Patienten	24
3.5.2	Klinik der StrepA ST positiven Patienten	25
3.6	Differenzierung der StrepA ST negativen von den StrepA ST positiven Patienten anhand der klinischen Symptomatik	26
3.7	Erregerspektrum	27
3.7.1	Bakterielles Erregerspektrum	27
3.7.2	Spezifität und Sensitivität des Streptokokken A Schnelltests	28
3.7.3	Virales Erregerspektrum	29
3.7.3.1	Saisonale Verteilung der Viren	29
3.8	Ko-Infektionen GAS und Viren	31
4.	Diskussion	33
5.	Zusammenfassung	44
6.	Summary	45
7.	Abkürzungsverzeichnis	47
8.	Anhang	49
9.	Literaturverzeichnis	69
10.	Danksagung	74
11.	Lebenslauf	75
12.	Schriftliche Erklärung	78

1. Einleitung

1.1 Pathogenese der akuten Tonsillitis

Die Tonsillae palatinae (Gaumenmandeln) und das lymphatische Gewebe im umgebenden Pharynxgewebe sind Bestandteil des Waldeyer-Rachenrings. Diese bildet eine zentrale immunologische Abwehrbarriere gegen potenzielle Pathogene an der Eintrittspforte zum oberen Respirationstrakt¹. Insofern werden Atemwegsinfektionen meistens von einer inflammatorischen Reaktion der Tonsillen und des Pharynx begleitet².

Die Gaumenmandeln sind, wie andere lymphatische Gewebe auch, Ort der Lymphozytenreifung und Plasmazellbildung mit konsekutiver Sekretion von Antikörpern. Neben den B-Lymphozyten, die sich in den Keimzentren befinden, kommen in den Tonsillen auch T-Lymphozyten, die die zellvermittelte Immunantwort initiieren, vor³. Lymphozyten werden über die Tonsillenkrypten in die Mundhöhle und damit in den Gastrointestinaltrakt abgegeben⁴.

Der enge Kontakt von viralen und bakteriellen Erregern mit dem lymphoepithelialen Gewebe der Gaumenmandeln führt zur Induktion einer humoralen und zellulären Immunantwort und letztlich zu inflammatorischen Prozessen⁴. Damit spielt der Waldeyer'sche Rachenring in der Entwicklung der erworbenen Immunität in den ersten Jahren eines Kindes eine wichtige Rolle⁵.

Die Tonsillae palatinae befinden sich also physiologischerweise im Entzündungszustand. Bei zusätzlich relevanter klinischer Symptomatik sind die exakte diagnostische Festlegung auf „akute Tonsillitis“ sowie die Differenzialdiagnose zwischen viraler und bakterieller Infektion relevant⁶.

1.2 Epidemiologie und Erregerspektrum

Die akute Tonsillitis wird hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion übertragen und wird damit durch enge soziale Verhältnisse begünstigt⁷. Selten werden Infektionen über Schmierinfektion oder Gegenstände beobachtet^{7,8}. Während die

akute Tonsillitis grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten kann⁹, kommt die durch Gruppe A-Streptokokken (GAS) verursachte Tonsillitis vor dem 3. Lebensjahr nahezu nicht vor. Jedoch können diese Kinder GAS-Träger sein¹⁰. Die GAS Tonsillitis hat aber einen Inzidenzpeak im Schulalter. Danach nimmt die Häufigkeit mit zunehmendem Alter ab⁹. Nach dem 12. Lebensjahr ist die GAS eher selten. In den meisten Fällen tritt die akute Tonsillitis im Rahmen von Erkältungskrankheiten auf und verläuft dann als selbstlimitierende Erkrankung. In der Minderzahl der Tonsillopharyngitiden wird ein viraler oder bakterieller Erreger identifiziert¹¹. Die Standortflora des menschlichen Rachens ist sehr vielfältig und hat zumeist keine Bedeutung im Rahmen einer entzündlichen Reaktion bei immunkompetenten Menschen. Dazu gehören unter anderem vergrünende Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken. In den Krypten können vor allem Peptostreptokokken, GAS, Pneumokokken, Staphylokokkus aureus, Hämophilus influenzae, Korynebakterien und Aktinomyzeten isoliert werden⁷.

Es gibt Arbeiten die GAS bei Tonsillitis vor allem im November bis Mai gehäuft nachweisen, während virale Erreger ganzjährig auftreten⁷. Von den viralen Erregern kommen Enteroviren gehäuft in den Sommer- und Herbstmonaten. 70 bis 95% der Fälle von infektiöser Tonsillitis im Kindesalter sind auf virale Infektionen zurückzuführen^{7,12}. Dazu zählen Infektionen mit Adenoviren, Influenza A/B, Parainfluenza, Epstein-Barr-Virus, Entero- oder Coxsackieviren. Die zweithäufigste Ursache und der häufigste bakterielle Erreger der akuten Tonsillitis ist bei immunkompetenten Kindern (zu 20 – 30%) und Erwachsenen (zu 5 – 15%) eine Infektion durch GAS⁷.

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Erreger der akuten Tonsillitis zusammengestellt.

Tabelle 1: Erregerspektrum der Tonsillitis^{4,7}

Virale Erreger	Bakterielle Erreger
Enteroviren Rhinoviren	Gruppe-A-Streptokokken
Coronaviren	C-, G-, B-Streptokokken
Adenoviren	Anaerobier
Influenzavirus	Fusobacterium necrophorum
Parainfluenzaviren	Arcanobacterium haemolyticum
Coxsackie-Viren	Neisseria gonorrhoeae
Herpes-simplex-Viren	Treponema pallidum
Epstein-Barr-Virus	Francisella tularensis
Zytomegalieviren	Corynebacterium diphtheriae
HIV „human immunodeficiency virus“	Yersinia enterocolitica
	Yersinia pestis
	Mycoplasma pneumoniae
	Chlamydia pneumoniae
	Chlamydia psittaci

1.3 Klinik und Diagnose der akuten Tonsillitis

Während Halsschmerzen das Leitsymptom der akuten Tonsillitis sind, variieren die weiteren Beschwerden in Abhängigkeit vom Erreger und von der Mitbeteiligung des Naso-, Oro- und Laryngopharynx⁷. Typisch sind neben Fieber und der meist exsudativen Tonsillitis (Stippchen) die zervikale Lymphknotenschwellung und eine kloßige Sprache. Untypische Symptome, die eher auf eine virale Genese hindeuten, sind begleitender Husten, Konjunktivitis und Rhinitis¹³. Wenn zu den Symptomen wie Abgeschlagenheit, Kopf- und

Gliederschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schluckbeschwerden mit der Beteiligung der Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes eine Rhinitis, Konjunktivitis, Gastroenteritis oder Bronchitis hinzukommen, weist dies auf eine virale Genese hin¹⁴. Die Symptome variieren in ihrer Kombination und ihrem Ausprägungsgrad⁷. Das Vorhandensein von Tonsillensexudat kann zwar in Verbindung mit Halsschmerzen ein objektives Kriterium für eine tonsilläre Inflammation sein. Sie ist jedoch kein zuverlässiger Ausschlussparameter für eine virale Infektion. Zur Differenzierung viraler und durch β -hämolisierende Streptokokken verursachter Infektionen soll in Anlehnung an die DEGAM-Leitlinie und das DGPI-Handbuch⁷ die Beurteilung nach einem diagnostischen Scoring-System (modifizierter Centor Score/McIsaacScore) erfolgen. Bei einem positiven Score-Wert ≥ 3 , der mit einer therapeutischen Konsequenz verbunden ist, sollte ein Rachenabstrich zum Nachweis β -hämolisierender Streptokokken erfolgen⁶.

Tabelle 2: Prädiktor einer GAS: McIsaac-Score (modifizierter Centor-Score)¹⁵

Symptom	Punkte
Körpertemperatur (in der Anamnese) $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$	1
kein Husten	1
zervikale Lymphknotenschwellung	1
Tonsillenschwellung oder -exsudat	1
Alter: 3-14 Lebensjahre	1
15-44 Lebensjahre	0
≥ 45 Lebensjahre	-1

Mclsaac-Score (modifizierter Centor-Score) Punktsomme	Wahrscheinlichkeit eines GABHS Nachweises im Rachenabstrich
-1 oder 0	1 %
1	10 %
2	~ 17 %
3	~ 35 %
4 oder 5	~ 50 %

Da der ungerechtfertigte Einsatz von Antibiotika eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Antibiotikaresistenzen spielt¹⁶ und die Prognose einer nichtobstruierenden Tonsillitis mit und ohne Nachweis von GAS günstig ist⁷, wird durch die Anwendung des Mclsaac Score und die darauffolgende Diagnostik ein wichtiger Beitrag zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen geleistet.

1.4 Therapie der akuten Tonsillitis

Akute Halsschmerzen sind einer der häufigsten Vorstellungsgründe in der Kinder- und Hausarztpraxis. In nur etwa 15% der Fälle wird dieser Konsultationsanlass ärztlicherseits als gravierend eingestuft. Im Vordergrund steht in erster Linie der Wunsch des Patienten nach Beschwerdefreiheit oder Symptomlinderung¹³.

Eine bakterielle Tonsillitis durch andere Erreger außer GAS ist hundertfach seltener als eine virale Genese. Daher sollte die Indikation für eine antibiotische Therapie vor allem vom Nachweis oder von einem dringenden klinischen Verdacht auf eine GAS Tonsillitis abhängen und nicht etwa vom Wunsch des Patienten nach Symptombefreiheit oder schnelle Genesung⁷. Sollte die Anwendung des Mclsaac Score den Verdacht auf eine virale Genese erhärten, folgt die symptomatische Therapie mit körperlicher Schonung, Flüssigkeitsaufnahme und Analgetika zur Linderung der Beschwerden.

Der Spontanverlauf einer Tonsillitis mit und ohne GAS-Nachweis ist günstig. In einer systematischen Cochrane-Übersichtsarbeit von 27 Therapiestudien mit

insgesamt 12.835 Studienpatienten konnte gezeigt werden, dass am 3. Krankheitstag auch ohne eine antibiotische Therapie 80% der Patienten mit Tonsillitis fieberfrei und bereits 1/3 schmerzfrei sind. Nach 1 Woche Krankheitsverlauf sind unabhängig von einer antibiotischen Therapie und einem GAS-Nachweis bis zu 90% der Patienten beschwerdefrei. Eine antibiotische Therapie verkürzt bei guter Therapie-Compliance lediglich bei 1 von 5 behandelten Patienten die Krankheitsdauer um etwa 16 h. Eine Reduktion von Fehlzeiten am Arbeitsplatz oder in der Schule konnte nicht gezeigt werden¹⁷. Die antibiotische Therapie bei akuten Halsschmerzen ohne Hinweise auf eine GAS-Infektion wird daher von der S3-Leitlinie¹⁸ nicht empfohlen^{13,19}.

Das Auftreten des akuten rheumatischen Fiebers (ARF) scheint in den westlichen Industrienationen extrem selten geworden zu sein. In Studien aus den USA und den Niederlanden wurde nachgewiesen, dass seine Inzidenz weniger vom Ausprägungsgrad der klinischen Symptomatik oder der Durchführung einer antibiotischen Therapie, sondern von bislang unbekanntem Faktoren abhängt. Die abnehmende Prävalenz rheumatogener GAS-Stämme, immunologische Faktoren und bessere sozioökonomische Verhältnisse, die die Übertragung der GAS-Stämme reduzieren, werden vermutet¹³.

In der gegenwärtigen epidemiologischen Situation sieht die S3-Leitlinie daher a priori keine Indikation zur antibiotischen Therapie aus Gründen der Verhinderung so genannter nichteitriger Komplikationen wie Akutes Rheumatisches Fieber und der akuten Poststreptokokken-Glomerulonephritis¹³. Diese Indikation war bis zum Jahre 2000 eine der Hauptgründe, warum man den Patienten eine antibiotische Therapie bei GAS empfahl. Eine antibiotische Therapie wird nach der S3 Leitlinie nur dann eingeleitet, wenn nach Auswertung des McIsaac Score bei Erreichen von 3 bis 5 Punkten ein Strep A-Schnelltest (StrepA ST) durchgeführt wird und dieser ein positives Ergebnis zeigt.

Als Therapie der Wahl der GAS-Tonsillitis gilt nach wie vor die Gabe eines oralen Penicillins, z. B. Penicillin V in einer Dosierung von 100.000 IE/kgKG/Tag in 3 Einzelgaben. Anstelle von Phenoxymethylpenicillin-Kalium kann Phenoxymethylpenicillin-Benzathin mit einer deutlich längeren Halbwertszeit

verwendet werden (50.000 IE/kgKG/Tag in 2 Einzelgaben. Die empfohlene Therapiedauer beträgt 7 Tage⁹.

Bei Penicillinunverträglichkeit wird Erythromycin (oder ein anderes Makrolid) empfohlen. Beim Einsatz von Makroliden muss jedoch die regional unterschiedliche, z. T. hohe Resistenzrate (10–30%) in Deutschland beachtet werden. Der primäre Einsatz von Cephalosporinen bei GAS Tonsillitis ist in Anbetracht der Resistenzproblematik und der wesentlich höheren Kosten nicht gerechtfertigt. Nur in besonderen Einzelfällen kann aufgrund der gleichen therapeutischen Effektivität eine 5-tägige Behandlung mit Cephalosporinen erwogen werden. Eine Therapie mit Tetrazyklinen oder Cotrimoxazol wird aufgrund unzureichender Wirksamkeit und möglicher Nebenwirkungen nicht empfohlen^{20,13}.

1.5 Streptokokken

Als A-Streptokokken oder *Streptococcus pyogenes* bezeichnet man Bakterien, die zur Gruppe der Streptokokken gehören. Als solche sind sie grampositive, unbewegliche Kettenkokken, die fakultativ anaerob wachsen. Sie bilden grau-weiße Kolonien auf Blutagar, sind Katalase-negativ und zeigen Hämolyseverhalten (β -Hämolyse). Die Einteilung in unterschiedliche serologische Gruppen von Dr. Rebecca Lancefield beruht auf der Feinstruktur eines in der Zellwand lokalisierten Polysaccharides, der C-Substanz. Der Antigencharakter dieser Substanz erlaubt die Klassifizierung in mindestens 24 Gruppen (A-Z)²¹.

Racheninfektionen durch *S. Pyogenes* sind weltweit verbreitet. Sie gehören zu den häufigsten bakteriellen Erkrankungen im Kindesalter und weisen einen Gipfel in der Altersgruppe der 6- bis 12-Jährigen auf. Ausbrüche sind allerdings auch in allen anderen Altersgruppen möglich. Die Zahl der akuten Streptokokken-Pharyngitiden in Deutschland wird auf der Grundlage skandinavischer Daten auf 1 bis 1,5 Millionen pro Jahr geschätzt. Die weiteren Serotypen der Streptokokken spielen als Erreger der Tonsillitis eine untergeordnete Rolle. Hier sind die Streptokokken der Gruppe C und G an nächster Stelle zu erwähnen⁹. Während unter den β -hämolisierenden

Streptokokken die Gruppe C und G ebenfalls als Erreger von einer eitrigen Tonsillitis in Frage kommen, führen die Gruppe B Streptokokken eher zu einer Neugeborenen-Meningitis oder -sepsis²². Die Gruppe D Streptokokken sind α -, γ -hämolisierend sie kommen selten insbesondere bei prädisponierten Patienten als Erreger einer Sepsis vor²². Bisher wurden keine systematischen Untersuchungen zur Häufigkeit der GAS und anderen Streptokokken in Deutschland durchgeführt.

1.6 Zielsetzung

Die vorliegende Promotion untersuchte erstmals die Häufigkeit, Altersverteilung, Klinik und Erregerspektrum der Tonsillitis bei Kindern und Jugendlichen im Rhein-Main Gebiet.

Obwohl die Krankheitslast der GAS Tonsillitis auf mehr als 1,5 Millionen Fälle in Deutschland geschätzt wird (RKI) gibt es erstaunlicherweise keine „Real life-Studie zu dieser Fragestellung. Daher sollte bei drei großen pädiatrischen Praxen Rhein-Main Gebiet die Häufigkeit der Tonsillitis erfasst werden.

Im Rahmen der Studie interessierten uns besonders vier Fragestellungen:

1. Primäre Outcome-Parameter: Häufigkeit, Klinik und Altersverteilung der GAS bei Kindern in einem großen städtischen Umfeld. Hierzu wurde in allen Praxen der StrepA ST verwandt.
2. Häufigkeit von anderen bakteriellen Erregern, insbesondere andere Streptokokken der Gruppe C, G und B.
3. Übereinstimmung des StrepA ST mit den kulturellen Befunden, Sensitivität und Spezifität des StrepA ST.
4. Virale Erreger, ihre saisonale Verteilung und Ko-Infektionen mit der Multiplex PCR.

Die Fragestellungen 2-4 wurden nur in der Praxis 1 (Aynal/Häfner) untersucht.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

Das Patientenkollektiv setzte sich aus den Patienten von 3 niedergelassenen Kinder- und Jugendarztpraxen im Rhein-Main-Gebiet zusammen, die jeweils in ihrem Einzugsgebiet die medizinische Versorgung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren gewährleisten. Neben den Vorsorgeuntersuchungen, Impfungen und Überwachung der Entwicklung der Kinder sind die Kinderärzte ebenfalls für die Bereitschaft und Betreuung bei akuten und chronischen Erkrankungen zuständig.

Bezüglich der Fragestellung Häufigkeit und Klinik der Tonsillitis wurden in allen 3 Praxen die akut erkrankten Patienten mit den Symptomen Halsschmerzen und Rachenrötung in die Studie eingeschlossen. Da der StrepA ST im Rahmen der üblichen Diagnostik angewandt wurde und nur die Ergebnisse des Schnelltests ohne Patientenbezug an das Studienzentrum weiter gemeldet wurden, musste in Praxis 2 und 3 die Einwilligung der Eltern in Übereinstimmung mit dem Ethikvotum nicht eingeholt werden.

In der Praxis 1 wurde nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung der Eltern bei 370 Patienten, deren Eltern sich bereit erklärten an der Visite 1 teilzunehmen, zusätzlich jeweils ein Rachenabstrich für eine Kultur auf Bakterien und ein Virenabstrich durchgeführt. Jeder der Patienten erhielt einen Studiencode, unter dem die klinischen und laborchemischen Daten dokumentiert wurden.

Bei positivem StrepA ST Ergebnis haben sich aus dieser Gruppe 54 Patienten bereit erklärt, bei Visite 1 eine Blutentnahme durchführen zu lassen und an Visite 2 und 3 teilzunehmen.

Einschlusskriterien:

- Verdacht auf Tonsillitis
- Alter zwischen 1 Monat und 17 Lebensjahre
- informierte Einwilligung und schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien:

- Alter < 1 Monat und > 18 Jahre
- Chronische Krankheiten oder Infektionen (z.B. HIV, Tbc, Malignom)
- Unfähigkeit zum Erfassen des Umfangs und Tragweite der Studie
- Teilnahme an einer anderen Studie

Der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Johann Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main zugrunde (positives Votum im Anhang). Die Studie wurde unter der Nummer ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00926198 registriert. Die klinische und laborchemische Durchführung der Studie erfolgte während des Zeitraumes von April 2009 bis April 2010 und wurde in drei kinder- und jugendärztlichen Praxen in Offenbach, Babenhausen und Dietzenbach durchgeführt. Die Daten wurden im Studienzentrum der Ambulanz für Allergologie, Pneumologie und Cystische Fibrose der Klinik für Kinder und Jugendmedizin (KKJM) der Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main gesammelt.

Vor Einschluss in die Studie fand bei allen Patienten der Praxis 1 eine ausführliche mündliche sowie schriftliche Aufklärung statt. Dabei wurden der Ablauf der Studie sowie Ziele und Risiken der Studie eingehend besprochen. Vor dem Beginn der Studie musste von den Patienten oder deren Erziehungsberechtigten die Einverständniserklärung (siehe Anlage) unterzeichnet werden. Nachdem das Einverständnis erteilt wurde und die Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüft wurden, fand die erste Studienvisite statt.

Danach wurde die Source-Daten der Studie (siehe Anlage) erfasst. Auf diesem Bogen wurde den Patienten eine ID Nummer zugeteilt, das Geschlecht eingetragen und das Alter notiert.

Bei allen Patienten, die ihr Einverständnis erteilt hatten, wurden zwei weitere Abstriche jeweils auf Bakterien und auf Viren entnommen. Dies wurde ebenfalls auf dem Bogen vermerkt.

Bei einem Teil der Patienten mit positivem StrepA ST und vorliegender Einwilligung wurde eine Blutentnahme zur Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, des C reaktiven Proteins (CRP) und des Differentialblutbildes durchgeführt, um die Immunantwort zu untersuchen.

Die Patienten, mit positivem StrepA ST, die die Visite 1 mit Blutentnahme vervollständigt hatten wurden nach 7 Tagen zur Visite 2 und nach 28 Tagen zur Visite 2 einbestellt.

2.2 Ablauf der Visiten

Die Studie gliederte sich in 3 Visiten.

In der Praxis 2 und 3 war die Visite 1 auf die Anamnese, die klinische Untersuchung und die Durchführung eines StrepA ST beschränkt.

Die Praxis 1, in der Gesamtstudie durchgeführt wurde, hatte folgende Vorgehensweise:

Visite 1

Bestandteil der ersten Visite war die Erhebung der Anamnese und die anschließende klinische Untersuchung. Die erhobenen Informationen wurden mittels eines standardisierten Fragebogens (Anlage) dokumentiert. Daraufhin wurde neben einem StrepA ST auch ein Rachenabstrich zur mikrobiologischen Untersuchung jeweils auf Bakterien und Viren durchgeführt. Bei einem Teil der Patienten mit vorliegender Einwilligung zur Blutentnahme wurde zusätzlich Blut abgenommen und das Blutbild und das CRP untersucht.

Visite 2

Die Visite 2 fand für alle Patienten, die StrepA ST positiv getestet waren und bei denen in Visite 1 Blut abgenommen worden war 7 Tage nach der Visite 1 statt. Nachdem die Anamnese und die klinische Untersuchung erfolgt waren, wurde erneut zur Bestimmung des Blutbildes und des CRP Blut abgenommen.

Visite 3

Die Visite 3 fand für alle Patienten, die StrepA ST positiv getestet waren und bei denen in Visite 1 und 2 Blut abgenommen worden war 28 Tage nach der Visite 1 statt. Nachdem die Anamnese und die klinische Untersuchung erfolgt waren, wurde erneut zur Bestimmung des Blutbildes und des CRP Blut abgenommen.

Tabelle 1: Untersuchungen bei Tonsillitis in den 3 Praxen

Besuch	Praxen	1	2	3
Visite 1	Anamnese, Körperliche Untersuchung	X	X	X
	Einverständniserklärung	X		
	Abstrich StrepA ST	X	X	X
	Erregerdiagnostik (Bakterien/Viren)	X		
	Blutentnahme: BB, CRP Serum extra	X		
Visite 2 nur StrepA ST positiv	Anamnese, Körperliche Untersuchung	X		
	Blutentnahme: BB, CRP Serum extra	X		
Visite 3 nur StrepA ST positiv	Anamnese, Körperliche Untersuchung	X		
	Blutentnahme: BB, CRP Serum extra	X		

Da sich diese Dissertation nur auf die Fragestellungen Häufigkeit, Altersverteilung, Klinik, Erregerspektrum und Sensitivität und Spezifität des StrepA ST beziehen soll, wird im Folgenden nur auf diesen Teil der Visite 1 eingegangen.

2.2.1 Anamnese

Die Anamnese wurde je nach Alter des Kindes durch Befragung der Kinder und Jugendlichen oder durch die Befragung Eltern erhoben. Neben der üblichen Anamnese bei einem Infekt wurde insbesondere nach Schluckbeschwerden und den Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen gefragt.

2.2.2 Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung wurden unter anderem der Rachen und die Haut inspiziert, die cervikalen Lymphknoten palpirt. Der Schwellungszustand der Rachenmandeln und der cervikalen Lymphknoten, Stippchen auf den Mandeln, ein Foetor ex ore und ein Scharlach Ausschlag wurden auf den Erfassungsbogen für die Visite 1 (siehe Anlage 2) dokumentiert.

2.2.3 Streptokokken A Schnelltest

Der StrepA ST ist inzwischen ein Standardverfahren, der bei entsprechenden Symptomen und Verdacht auf eine Streptokokken Tonsillitis in den Kinderarztpraxen angewandt wird. Es ist damit möglich innerhalb von 5 bis 10 Minuten festzustellen, ob die vorliegende Tonsillitis durch A Streptokokken verursacht wird oder nicht. Damit kann innerhalb kurzer Zeit die Entscheidung für oder gegen eine Antibiotikatherapie gefällt werden.

Der in der Studie verwendete Strep A ST StreptoScreen A wurde von der Firma MediDiag Schillerstraße 22, in 23858 Reinfeld zur Verfügung gestellt. Der Test besteht aus einem immunchromatographischen Eintauchstreifen, dessen Nitrocellulosemembran mit Kaninchenantikörpern beschichtet ist. Nachdem mit einem Wattestäbchen der Abstrich aus dem Rachen des Patienten entnommen

wird, wird dieses in eine Extraktionslösung eingetaucht, die ein Streptokokken Antigen aus dem Abstrich extrahiert. Anschließend wird diese antigenhaltige Lösung durch den Eintauchstreifen aufgesaugt und wandert durch die Nitrocellulosemembran. Bei Reaktion der Kaninchen-AK mit dem Streptokokkenantigen bilden sich Farbkomplexe, die mit dem Sichtbarwerden eines Streifens den Nachweis der Streptokokken signalisiert.

In dieser Studie wurde ebenfalls die Spezifität und Sensitivität des Tests untersucht. Die Ergebnisse werden später dargelegt.

2.2.4 Rachenabstrich für Bakterienkultur

Auch ein Rachenabstrich zur Kultivierung von Bakterien hat einen hohen diagnostischen Wert und wird bei der Tonsillitis als Grundlage der Therapieindikation aber auch zur Bewertung des Verlaufs und der Prognose der Erkrankung eingesetzt.

Das Material für den Rachenabstrich zur mikrobiologischen Untersuchung auf Bakterien wurde durch das mikrobiologische Labor der Johann Wolfgang von Goethe Universität zur Verfügung gestellt.

Die Entnahme des Abstriches erfolgte durch den die Studie durchführenden Arzt indem er einen steril verpackten Abstrichtupfer mit dem entzündeten Areal der Rachenschleimhaut mit Dreh- und Wischbewegungen kontaktierte und in ein dicht verschlossenes Röhrchen mit entsprechendem Transportmedium einbrachte. Die Röhrchen wurden mit der Studien ID beschriftet und in das mikrobiologische Labor transportiert. Dort wurden die Abstriche mikrobiologisch aufgearbeitet und eine Kultur angelegt.

Sobald die Ergebnisse vorlagen, wurde eine Kopie des Abstrichergebnisses per Fax an die Praxis 1 gesendet.

2.3 Statistische Auswertung

Es handelte sich zunächst um eine rein explorative Untersuchung. Die Tonsillitis ist eine sehr häufige Erkrankung. Bei der Planung wurde davon ausgegangen, dass in drei Praxen 1.500 Fälle pro Jahr erfasst würden und hiervon ca. 20-30% Streptokokken positiv sind. Der Streptokokken-Schnelltest wurde in allen drei pädiatrischen Praxen routinemäßig durchgeführt. In zwei Praxen wurden nur die Klinik und der Nachweis der Streptokokken erhoben und an das Prüfzentrum gemeldet.

In der ersten Praxis (Dr. Aynal) erfolgt nach Aufklärung ein zusätzlicher Abstrich auf Bakterien und Viren, um das Erregerspektrum besser zu charakterisieren. Da bei der Untersuchung vor allem die Häufigkeit der Streptokokken der Gruppe B und C erfasst werden sollen, und diese laut Literatur in 2 % der Fälle auftreten ist, war es notwendig bei ca. 300-500 Fällen einen Abstrich durchzuführen.

Klinisch war es erforderlich bei einem Teil der Patienten das BB und CRP zu kontrollieren, vermutlich bei 10% der Zielgruppe also 10% von 300-500 Patienten. Bei Kindern mit gesicherter StrepA-Infektion erfolgt optional zusätzlich am Tag 7 und 28 eine Blutentnahme mit Bestimmung der Entzündungsparameter und Streptokokkenserologie.

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden als Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen dargestellt. Zur Erkennung von Risikogruppen wurde der T-Test für unverbundene Stichproben mit einem Signifikanzniveau von 5% angewendet.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

In den 3 Kinder- und Jugendarztpraxen wurden im Studienzeitraum insgesamt 1755 Kinder und Jugendliche klinisch untersucht und mit dem StrepA ST auf Streptokokken Antigen getestet. Hiervon waren 1720 Fragebögen auswertbar.

In der Praxis 1 wurden bei 370 Patienten neben dem StrepA ST zusätzlich eine bakterielle Kultur nach einem Rachenabstrich angesetzt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Anzahl der Patienten und der Bakteriellen Kulturen

	Gesamte Patienten (Praxis 1 + 2 + 3)
Anzahl	n=1755
Auswertbare Fragebögen	n=1720
Bakterielle Kultur Praxis 1	n=370

3.2 Jahreszeitlicher Zusammenhang

Pharyngotonsillitiden kommen als akute Erkrankung des Kindes- und Jugendalters ganzjährig vor. Ein jahreszeitlicher Zusammenhang lässt sich sowohl für die Gesamtzahl als auch für die Streptokokken Infektionen nicht nachweisen. Der Rückgang im August und um die Jahreswende ist dadurch erklärt, dass alle 3 Praxen in den Ferien geschlossen hatten (Tabelle 3).

3.3 Altersverteilung der Patienten

Von den Patienten, die im Studienzeitraum mit einer anamnestisch und klinisch festgestellten Tonsillitis in den Praxen vorgestellt und mit StrepA ST getestet wurden n = 1720, gehören mit 1444 Patienten (84%) die meisten in die Altersgruppe 2 – 12 Jahre. Vor dem 2. Lebensjahr und nach dem 12. Lebensjahr ist die Krankheitslast der Tonsillitis geringer (Tabelle 4). Damit wird die Annahme, dass die akute Tonsillitis eine Erkrankung des Kindergarten- und Schulalters ist, bestätigt.

Tabelle 3: Saisonale Verteilung StrepA ST

	Praxis-Nr.1		Praxis-Nr.2		Praxis-Nr.3		Praxen gesamt	
	StrepA ST gesamt	positiv						
April 2009	0	0	20	14	0	0	20	14 70%
Mai	0	0	146	54	16	1	162	55 34%
Juni	9	2	84	29	11	3	104	34 33%
Juli	36	14	92	23	36	4	164	41 25%
August	14	4	62	11	4	0	80	15 19%
Sept.	37	13	71	19	12	1	120	33 28%
Oktober	38	18	72	27	22	0	170	45 26%
November	43	18	117	30	14	0	174	48 28%
Dezember	10	6	52	21	3	0	65	27 41%
Jan. 2010	22	9	72	27	8	1	102	37 36%
Februar	32	10	138	50	15	0	185	60 32%
März	35	14	110	43	7	1	152	58 38%
April	3	2	92	30	0	0	95	32 34%
Mai	42	20	114	30	6	0	162	50 30%
							1755	549 31%

Entsprechend bilden die Patienten mit StrepA ST positiven Ergebnissen in der Altersgruppe 2 bis 6 mit 284 (52%) und 6 bis 12 mit 217 (39%) die größte Gruppe. Damit bestätigt sich die Annahme, dass die Streptokokken-Tonsillitis in dieser Altersgruppe (2 bis 12 Jahre) mit 91% am häufigsten vorkommt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Altersverteilung Tonsillitis

Alter (Jahre)		0-2		2-6		6-12		12-18	
Gesamt (N / %)	1720	114	7	812	47	632	37	162	9
StrepA ST neg	1169	93	8	528	45	415	36	133	11
StrepA ST pos	551	21	4	284	52	217	39	29	5

3.4 Einfluss der Rauchexposition auf das Risiko einer StrepA ST positiven Tonsillitis

Von den 352 Tonsillitis-Patienten, bei denen ein StrepA ST durchgeführt wurde, haben bei 200 (56,8%) weder Mutter noch Vater geraucht, während bei 152 (43,2%) mindestens ein Elternteil oder beide geraucht haben. Bei den 200 Patienten aus den Nichtraucher-Familien war der StrepA ST 74 (37%) mal positiv. Die 152 Patienten aus Raucher-Familien hatten in 64 (42,2%) Fällen positive StrepA ST (Tabelle 5). Damit scheint die Rauchexposition kein beeinflussender Faktor für das Risiko einer GAS Tonsillitis zu sein (Tabelle 5).

Tabelle 5: Einfluss der Rauchexposition auf das Risiko einer StrepA ST positiven Tonsillitis

	N	%	StrepA ST pos n/(%)
StrepA ST	352	100	n=138
Eltern Nichtraucher	200	56,8	n=74 (37%)
Mindestens 1 Elternteil Raucher	152	43,2	n=64 (42,2%)

3.5 Klinik der Tonsillitis

3.5.1 Klinik der StrepA ST negativen Patienten

Die klinischen Symptome der StrepA ST negativen und StrepA ST positiven Patienten in Bezug zum Alter zeigt Tabelle 5. Die erhobenen Symptome wie Tonsillarschwellung, Gaumenenanthem, Tonsillarstippchen, Foetor ex ore, Cervikale Lymphadenopathie, Schluckbeschwerden, Scharlachexanthem, Allgemeinsymptome und Fieber verteilen sich entsprechend der in Tabelle 4 dargelegten Häufigkeiten in allen Altersgruppen zwischen 1% und 21% in der StrepA negativen Gruppe n = 1169 (Tabelle 6).

Tabelle 6: Altersverteilung und Klinik der StrepA ST negativen Patienten

Altersverteilung (Jahre)	0-2		2-6		6-12		12-18	
Strep-A ST neg N=1169 (N/%)	93	8	528	45	415	36	133	11
Tonsillarschwellung, Erythem	89	21	483	20	371	20	115	20
Gaumenenanthem	22	5	133	6	80	4	37	6
Tonsillarstippchen	14	3	73	3	45	2	18	3
Foetor ex ore	22	5	145	6	79	4	24	4
Cervikale Lymphadenopathie	61	15	379	16	305	17	91	16
Schluckbeschwerden	61	15	348	15	341	19	118	21
Scharlachexanthem	4	1	23	1	18	1	2	0
Allgemeinsymptome (Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen)	70	17	424	18	343	19	114	20
Fieber	74	18	355	15	228	13	52	9

3.5.2 Klinik der StrepA ST positiven Patienten

Analog zu Tabelle 6 wird in Tabelle 7 die Verteilung der Symptome bei den StrepA ST positiven Patienten n = 551 dargestellt.

Tabelle 7: Altersverteilung und Klinik der StrepA ST positiven Patienten

Altersverteilung (Jahre)	0-2		2-6		6-12		12-18	
Strep-A pos N=551 (N/%)	21	4	284	52	217	39	29	5
Tonsillarschwellung, Erythem	18	19	269	18	206	18	27	16
Gaumenenanthem	10	10	185	13	130	11	22	13
Tonsillarstippchen	3	3	36	2	41	4	10	6
Foetor ex ore	7	7	83	6	65	6	13	8
Cervikale Lymphadenopathie	14	14	219	15	180	16	24	15
Schluckbeschwerden	16	16	215	15	191	16	27	16
Scharlachexanthem	2	2	47	3	20	2	3	2
Allgemeinsymptome (Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen)	15	15	239	16	177	15	23	14
Fieber	12	12	186	13	151	13	16	10

3.6 Differenzierung der StrepA ST negativen von den StrepA ST positiven Patienten anhand der klinischen Symptomatik

Tabelle 8: Differenzierung der StrepA ST negativen von den StrepA ST positiven Patienten anhand der klinischen Symptomatik

Klinik	StrepA ST negativ		StrepA ST positiv	
	N	%	N	%
Gesamt (N / %)	1169	100	551	100
Tonsillarschwellung, Erythem	1158	91	520	94
Allgemeinsymptome (Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen)	951	81	454	82
Schluckbeschwerden	868	74	449	81
Cervikale Lymphadenopathie	836	72	437	79
Fieber	709	61	365	66
Gaumenenanthem	272	23	347	63
Foetor ex ore	270	23	168	30
Tonsillarstippchen	150	13	90	16
Scharlachexanthem	47	4	72	13

Aus der der Erhebung klinischen Befunde bei allen Patienten n= 1720 wurde die akute Tonsillitis diagnostiziert. Es zeigt sich, dass die Symptome Tonsillarschwellung und Tonsillarerythem, Foetor ex ore, Cervikale Lymphadenopathie, Schluckbeschwerden, Allgemeinsymptome und nicht einmal Tonsillarstippchen einen signifikanten Unterschied zwischen den Strep A ST negativen (Gruppe 1) n =1169 und den StrepA ST positiven (Gruppe 2) n = 551 Patienten zeigen (Tabelle 8).

Lediglich das Gaumenenanthem mit 272 (23%) in der Gruppe 1 und 347 (63%) in der Gruppe 2 und das Scharlachexanthem mit 47 (4%) in Gruppe 1 und 72 (13%) in Gruppe 2 eignet sich dazu, eine durch Streptokokken A verursachte Tonsillitis mit höherer Wahrscheinlichkeit zu differenzieren (Tabelle 8).

3.7 Erregerspektrum

3.7.1 Bakteriellles Erregerspektrum

Insgesamt wurde von 306 Patienten ein Rachenabstrich für eine bakterielle Kultur entnommen. Bei 161 (52,6%) Patienten konnten keine bakteriellen Erreger kultiviert werden. Unter den Kulturen mit Bakterienwachstum fanden sich 175 145 (47,4) Streptokokken. Von diesen waren 133 Streptokokken der Gruppe A (92%). Streptokokken der Gruppe C konnten in 7 (4,8%), Streptokokken der Gruppe G in 3 (2,1%) und Streptokokken der Gruppe B in 2 (1,4%) Abstrichen nachgewiesen werden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Erregerspektrum Streptokokken A, C, G und B

	N	%	StrepA	StrepC	StrepG	StrepB
Bakt. Abstriche	306	100				
Negativ	161	52,6				
Streptokokken	145	47,4	n=133 (92%)	n=7 (4,8%)	n=3 (2,1%)	n=2 (1,4%)

3.7.2 Spezifität und Sensitivität des StrepA ST

Die Auswertung der 306 bakteriellen Rachenabstriche im Vergleich zu den in der Praxis 1 dokumentierten StrepA Schnelltest Ergebnisse ergaben 257 Übereinstimmungen. Von den 49 falschen Ergebnissen waren 18 (5,9%) falsch positiv. Damit ergibt sich eine Spezifität von 94,1%. Aus den 31 (10,1%) falsch negativen Ergebnissen lässt sich eine Sensitivität von 89,9% errechnen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Spezifität und Sensitivität des StrepA Schnelltests

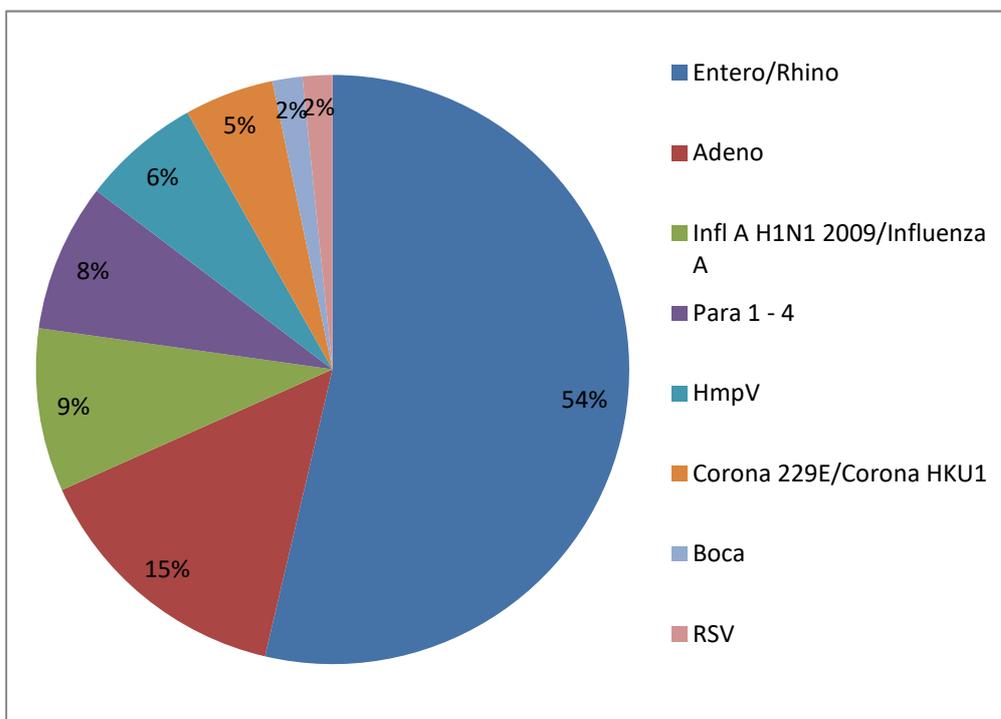
STREPA ST			
Richtig Gesamt		257 (84%)	
Falsch Gesamt	49 (16%)		
Falsch pos.	18 (5,9 %)		Spezifität (94,1%)
Falsch neg.	31 (10,1%)		Sensitivität (89,9%)

3.7.3 Virales Erregerspektrum

In den 306 durch Multiplex PCR durchgeführten Untersuchungen wurden bei 110 Patienten Viren nachgewiesen. Die Gesamtzahl der gefundenen Viren betrug durch Mehrfachnachweis bei einem Teil der Patienten, 123.

Dabei bildeten die Entero-/Rhinoviren mit 54% die größte Gruppe, während die Adenoviren mit deutlichem Abstand mit 14% als zweithäufigste Gruppe folgen (Abb. 1).

Abb. 1: Anteil der durch Multiplex PCR identifizierten Viren



3.7.3.1 Saisonale Verteilung der Viren

Während wie erwartet Influenza-Viren in den Wintermonaten auftreten, waren Entero-/Rhinoviren ganzjährig nachweisbar und es ist keine saisonale Häufung in den Wintermonaten zu sehen (Abb. 2) (Tabelle 11). Adenoviren kommen eher in den Sommer und in den Wintermonaten vor. Humane Metapneumoviren,

Bocaviren und RSV sind eher in den Wintermonaten nachzuweisen. Coronaviren scheinen unabhängig von der Jahreszeit Epidemien zu zeigen.

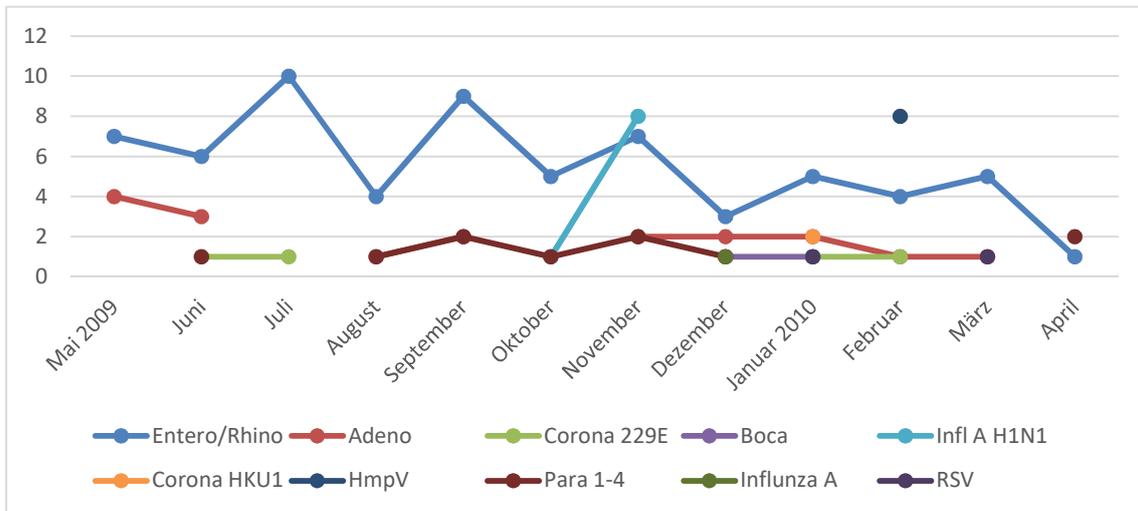


Abb. 2: Saisonale Verteilung der Viren

Tabelle 11: Saisonale Verteilung der Viren

	Entero/Rhino	Adeno	Infl A H1N1	Infl. A	Para 1-4	HmpV	Corona 229E	Corona HKU1	Boca	RSV
Mai 2009	7	4								
Juni	6	3			1		1			
Juli	10						1			
August	4	1			1					
September	9	2			2					
Oktober	5		1		1					
November	7	2	8		2					
Dezember	3	2		1	1				1	
Januar 2010	5	2	1				1	2	1	1
Februar	4	1				8	1			
März	5	1								1
April	1				2					
Gesamt	66	18	10	1	10	8	4	2	2	2

3.8 Ko-Infektionen GAS und Viren

Von den insgesamt 110 Patienten mit Virennachweis hatten 32 Patienten gleichzeitig GAS in der bakteriellen Kultur. Von 133 GAS positiven Patienten hatten damit 24% eine Ko-Infektion mit Viren, während der Anteil der Patienten mit Virusnachweis bei den 161 GAS negativen Patienten mit 46% nahezu doppelt so hoch ausfällt.

Dies eröffnet die Frage, welcher Erreger im speziellen Fall für die Entzündung der Tonsillen und des Pharynx verantwortlich ist.

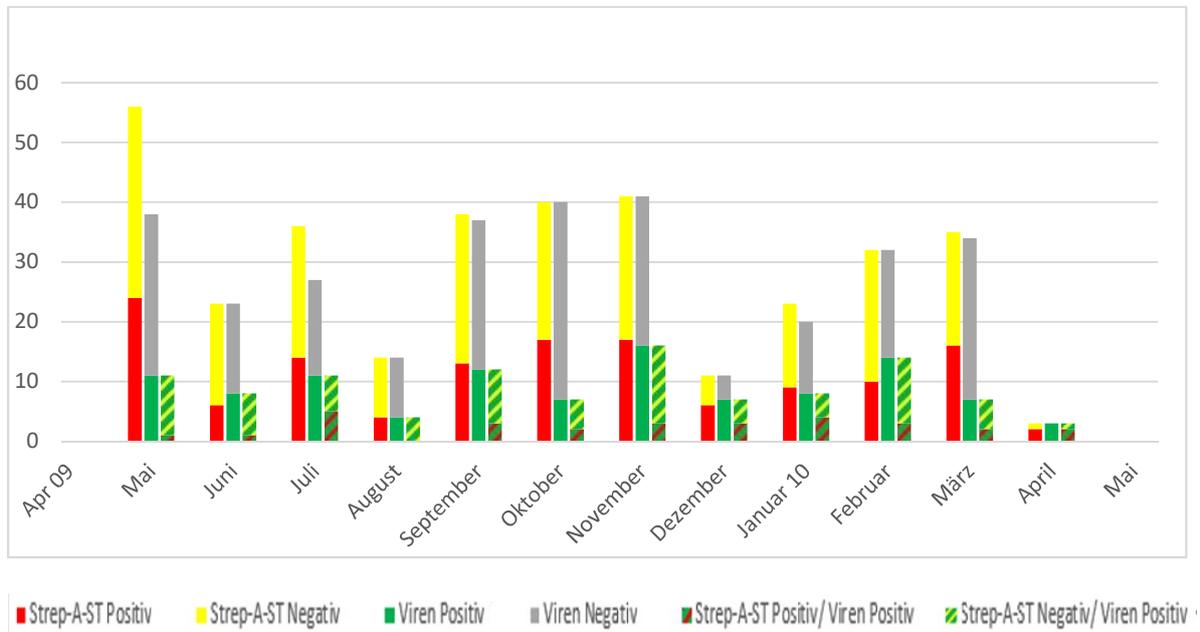
Tabelle 12: Virales Erregerspektrum und Ko-Infektionen mit Strep A

Viren	Gesamt	StrepA Positiv n=133	StrepA Negativ n=161
Entero/Rhino	66	19	36
Adeno	18	3	13
Infl A H1N1 2009	10	1	8
Influnza A	1	0	1
HmpV	8	3	5
Para 1	6	0	4
Para 2	1	1	0
Para 3	2	2	0
Para 4	1	0	1
Corona 229E	4	0	4
Boca	2	1	1
Corona HKU1	2	1	1
RSV	2	1	1
Viren Gesamt	123	32	75

Entero-/Rhinoviren, HmpV, Para 2 und 3, Boca und RSV wurden häufig mit GAS im Rachen nachgewiesen, während Adeno-, Influenza-, Para 1- und Coronaviren überwiegend bei GAS negativen Tonsillitiden zu finden sind. Hier kann man vermuten, dass diese Viren jeweils für die bestehende akute Tonsillitis verantwortlich waren. Die Tatsache, dass Entero/Rhinoviren zu ca. einem Drittel in Ko-Infektion mit GAS und ganzjährig nachzuweisen waren, wirft die Frage nach dem auslösenden Erreger auf.

Abb. 4

Saisonale Verteilung und StrepA ST neg und Strep A ST pos und Coinfektionen mit Viren Praxis 1



4. Diskussion

Die akute Tonsillitis ist eine der häufigsten Infektionen bei Kindern. Laut dem US-amerikanischen National Hospital Ambulatory Care Survey wird in den USA die Zahl der Arztbesuche mit einer akuten Tonsillitis auf ca. 15 Millionen geschätzt^{23,24}. Die meisten Kinder mit akuter Tonsillitis haben Symptome, die auf eine Infektion mit einem Atemwegsvirus zurückzuführen sind, wie Adenovirus, Influenzavirus, Parainfluenzavirus, Rhinovirus und respiratorisches Syncytialvirus. In etwa 30 bis 40% der Fälle ist die akute Tonsillitis jedoch bakteriell bedingt²⁵. Beta-hämolytische GAS sind für die meisten bakteriellen Fälle einer akuten Tonsillitis verantwortlich, obwohl andere Pathogene in sporadischen Fällen die Erreger sein können. Eine genaue Diagnose einer GAS-Infektion ist wichtig, da es sich um die einzige häufige Form der akuten Tonsillitis handelt, für die eine Antibiotikatherapie definitiv angezeigt ist²⁶. Eine wirksame antibakterielle Behandlung kann den klinischen Verlauf von GAS Tonsillitis verkürzen²⁷, die Übertragungsrate reduzieren und eitrige und nichteitrig Komplikationen, wie Peritonsillarabszess und akutes rheumatisches Fieber verhindern^{26,28}.

Um eine unnötige Behandlung mit Antibiotika zu vermeiden, werden symptombezogene Algorithmen wie der McIsaac Score oder der FeverPAIN Score herangezogen²⁹. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die Verwendung von Strep A Testen. Die Inzidenz von GAS und anderen Streptokokkeninfektionen als Ursache der akuten Tonsillitis ist in Deutschland nicht bekannt. Die Relevanz der Tonsillitis im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten in einer Kinderarztpraxis zeigte eine Untersuchung aus dem Jahr 1993. Die Untersuchung ergab, dass die Tonsillitis mit 18,6% an erster Stelle liegt, gefolgt von nicht obstruktiver Bronchitis (18,5%), den Infektionen der Haut (10,2%) und der Otitis media (9,9%). Die obstruktive Bronchitis mit 8,2% und die Enteritis mit 5,2% liegen dahinter³⁰.

Die Prävalenz und die Rolle anderer Streptokokken-Gruppen bei Patienten mit Tonsillitis wurden bisher in Indien³¹, Nordamerika³²⁻³⁴, Norwegen³⁵ und Frankreich³⁶ analysiert. Streptokokkeninfektionen der Gruppen B, C, und G lagen bei Kindern je nach Studie für GAS zwischen 16 - 36,8%, B 6% , G 3 – 7% und C 3 – 8,5%^{33,34,36}.

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es, die saisonale Verteilung, das Altersspektrum, das Krankheitsbild und die Erregerverteilung der akuten Tonsillitis bei Kindern in im Rhein-Main Gebiet zu evaluieren. Dabei sollte die Sensitivität und Spezifität des StrepA ST erneut analysiert werden. Im letzten Teil der Arbeit wurden erstmals die viralen Ko-Infektionen mit der Multiplex PCR bei der Tonsillitis erfasst.

Saisonale Verteilung

Tonsillitiden kommen als akute Erkrankung des Kindes- und Jugendalters ganzjährig vor. Aus einer Untersuchung der Häufigkeit von invasiven GAS Erkrankungen in Groß-Britannien, Kanada, USA und Finnland kann man entnehmen, dass in den gemäßigten Klimazonen in Europa und Nordamerika ein ausgeprägtes saisonales Muster für die Inzidenz der invasiven GAS Krankheiten festzustellen ist³⁷. Während in diesen Ländern das ganze Jahr über Fälle auftreten, ist die Inzidenz von Krankheiten in der Regel im Herbst am niedrigsten und steigt dann stetig in Richtung ihrer höchsten Inzidenz von Dezember bis April an (Abb.5).

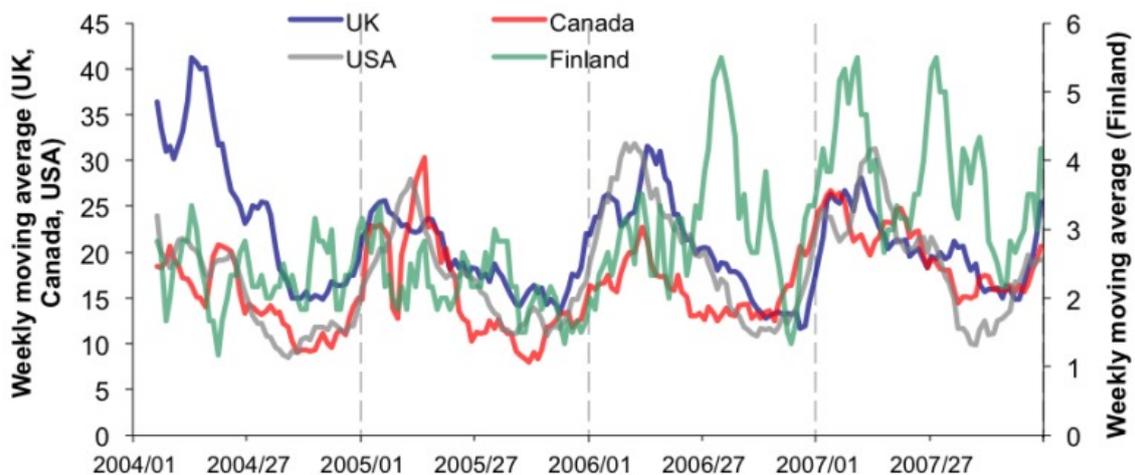


Abb. 5: Saisonale Muster der invasiven GAS-Infektion nach Ländern³⁸ (gleitende sechswöchige Durchschnitte)

Die Ursachen für dieses saisonale Muster sind bislang ungeklärt und spiegeln möglicherweise ein Wechselspiel zwischen klimatischen Faktoren,

Verhaltensmustern und der Häufigkeit prädisponierender Virusinfektionen wider³⁷⁻³⁹.

Auch Danchin et al. konnten in einer 16 Monate dauernden Studie in Melbourne/Australien zwischen August 2001 und Dezember 2002 zeigen, dass es bei Kindern zu einem Anstieg sowohl für die Gesamtzahl der Fälle mit akuten Halsschmerzen als auch GAS positive Tonsillitiden im Winter, Frühling und Sommer kommt, während die Krankheitsfälle bei Erwachsenen ganzjährig auf einem konstanten Niveau blieben⁴⁰. Es ist wohl davon auszugehen, dass es eine saisonale Häufung der GAS positiven Tonsillitiden gibt. Gleichzeitig ist anzunehmen, dass es durch andere Faktoren wie Klima, Virusepidemien zu Abweichungen von jahreszeitlichen Zusammenhängen kommen kann.

Während laut dem Robert-Koch-Institut (RKI) und o.g. Studien eine Häufung der GAS Tonsillitiden in den Winter- und Frühlingsmonaten zu finden ist^{41,42}, lässt sich in der vorliegenden Arbeit ein jahreszeitlicher Zusammenhang sowohl für die Gesamtzahl der Tonsillitiden als auch für die Streptokokken Infektionen nicht nachweisen. Der Rückgang im August und um die Jahreswende ist dadurch erklärt, dass alle 3 Praxen in den Ferien geschlossen hatten. Dieser diskrepante Unterschied ist schwer zu erklären zumal die untersuchte Stichprobe in der vorliegenden Untersuchung mit 1720 Fällen ausreichend groß war. Eine mögliche Erklärung für den fehlenden saisonalen Bezug ergibt sich aus dem relativ milden Verlauf der Wintermonate im Rhein-Main-Gebiet zum Zeitpunkt der Untersuchung. Dies bedarf natürlich langfristiger weiterer Untersuchungen.

Altersverteilung

Wie erwartet waren 1444 Patienten (84%) in der Altersgruppe 2 – 12 Jahre. Dies ist das typische Altersspektrum wie viele andere Untersucher nachweisen konnten^{36,43,44}. Vor dem 2. Lebensjahr und nach dem 12. Lebensjahr ist die Krankheitslast der Tonsillitis geringer. Entsprechend bilden die Patienten mit StrepA ST positiven Ergebnissen in der Altersgruppe 2 bis 6 mit 284 (52%) und 6 bis 12 mit 217 (39%) die größte Gruppe. Damit bestätigt sich die Annahme, dass die GAS Tonsillitis in dieser Altersgruppe (2 bis 12 Jahre) mit 91% am häufigsten vorkommt. Dies zeigte sich auch in Studien in Europa und anderen Ländern, die

einen Anteil der GAS Tonsillitis bei Kindern zwischen 20 und 40% und bei Erwachsenen zwischen 5 und 15% nachwiesen^{24,45}.

Nach den Daten des National Ambulatory Medical Care wird jährlich bei 11 Millionen Patienten in Notaufnahmen und ambulanten Einrichtungen in den USA eine Tonsillitis diagnostiziert⁴². Davon sind 1,814 Millionen Patienten in den Notaufnahmen der Kliniken vorstellig geworden. 690.000 Patienten waren unter 15 Jahren und davon die meisten unterhalb von 5 Jahren²⁸. Die GAS induzierte akute Tonsillitis macht dabei bei 15 bis 30 Prozent der Fälle von akuter Tonsillitis bei Kindern und 5 bis 20 Prozent bei Erwachsenen aus⁴⁶. Weltweit wird die Zahl der GAS Tonsillitis bei Kindern auf 450 Millionen Fälle geschätzt⁴⁷. Im Vergleich dazu wurden im Jahr 2010 bei Kindern unter 5 Jahren 1,7 Milliarden Fälle einer Diarrhoe und 120 Millionen einer Pneumonie registriert⁴³.

Es gibt eine Arbeit von 1999 von Nussinovitch et al., die 415 Kinder im Alter von 3 Monaten bis 5 Jahre untersucht und das Kulturergebnis mit dem ASL-Titer verglichen hat, um einen GAS Trägerstatus von einer echten Infektion zu unterscheiden. Sie haben zwar ebenfalls zeigen können, dass die Tonsillitis unter 2 Jahren seltener vorkommt, die GAS mit zunehmendem Alter häufiger im Rachen von Kindern zu finden ist, schließen aber auch aus ihrem Ergebnis, dass das Verhältnis der Anzahl einer echten GAS Infektion zur Anzahl der Träger von GAS altersunabhängig ist⁴⁸.

Rauchexposition als Risikofaktor für eine StrepA ST positive Tonsillitis

Mit 64 (42%) StrepA ST positiven Patienten von 152 Raucher-Familien und 74 (37%) von 200 Nichtraucher-Raucher-Familien zeigt sich in der vorliegenden Arbeit kein signifikant erhöhtes Risiko an einer GAS Tonsillitis zu erkranken, wenn mindestens ein Elternteil raucht. Es ist gut bekannt, dass eine Rauchexposition die Besiedelung der Mund- und Rachenflora mit pathogenen Keimen fördert⁴⁹. In einer Studie von Straight et al. konnte gezeigt werden, dass durch eine Rauchexposition die Wahrscheinlichkeit einer Tonsillektomie bei Kindern mit rezidivierender Tonsillitis mehr als zweimal höher ist, als die ohne eine Rauchexposition⁵⁰. In einer weiteren Arbeit konnten Factor et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen

Rauchexposition und invasiven Erkrankungen mit GAS zeigen⁵¹. Marshall et al. fanden ein erhöhtes Risiko für Kinder GAS-Träger zu werden, wenn ihre Eltern innerhalb des Wohnraumes geraucht haben¹⁰.

Klinik der GAS Tonsillitis

Die Diagnose einer GAS Tonsillitis als Ursache von Halsschmerzen über die klinische Untersuchung ist schwierig. Zu den Symptomen können neben Halsschmerzen auch Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, Kopfschmerzen und insbesondere bei jüngeren Kindern Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen gehören²⁴. Husten, Schnupfen und Bindehautentzündung sind keine typischen Symptome einer GAS Tonsillitis und weisen, falls vorhanden, auf eine Virusinfektion hin²⁴. Die vorliegende Arbeit bestätigt die Tatsache, dass Symptome wie Fieber, geschwollene, gerötete Tonsillen, Tonsillarstippchen, Foetor ex ore und cervikale Lymphknoten sowohl bei der StrepA ST positiven als auch bei der StrepA ST negativen Tonsillitis in gleicher Häufigkeit vorkommen. Auch Kopfschmerzen scheinen an unspezifisches Symptom zu sein, auch wenn sie bei Kindern über 5 Jahren häufiger vorkommen⁵².

Das Vorhandensein eines Gaumenanthenms oder eines Scharlachexanthenms macht die Diagnose einer GAS Tonsillitis wahrscheinlicher. Diese beiden Symptome zeigen mit 63% zu 23% und 13% zu 4% im Vergleich der Strep A positiven mit den StrepA negativen Patienten einen signifikanten Unterschied. Diese Ergebnisse führen den betreuenden Arzt jedoch, wie Shaikh et al. in einem Review resümiert haben, in der Entscheidungsfindung nicht unbedingt weiter. Weder das Scharlachexanthem mit 3,91 noch das Gaumenanthenm mit 2,69 erreicht die notwendige Likelihood Ratio von $>10^{45}$. Somit ist es nicht zuverlässig möglich aus der klinischen Symptomatik auf eine bakterielle Genese beziehungsweise auf eine GAS als Ursache einer Tonsillitis zu schließen⁵³.

Bereits 1981 veröffentlichte Centor eine Arbeit, in der er die Übereinstimmung der Diagnose GAS Tonsillitis, die sich bei Halsschmerzen auf die Anamnese und die Symptomatik stützte, mit der dem späteren Kulturergebnis verglich⁵⁴. Daraus entstand der Centor Score, der zur Identifikation einer GAS Tonsillitis beitragen

sollte. Dieser wurde später von McIsaac modifiziert¹⁵. Durch eine algorithmische Betrachtung der Symptome in Kombination wird eine höhere Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnose und damit adäquaten Therapie erhöht⁵⁴. In der vorliegenden Untersuchung wurden diese Scores nicht verwendet.

Erregerspektrum

Mit 161 von 306 Rachenabstrichkulturen ohne Nachweis von Streptokokken und sehr wenigen anderen bakteriellen Erregern bestätigen sich die Zahlen in der Literatur, dass 60 bis 70% der Tonsillitiden im Kindes- und Jugendalter eine virale Genese haben^{28,55}. Wie vermutet, wird in der vorliegenden Untersuchung das bakterielle Erregerspektrum der Tonsillitis von Streptokokken dominiert. In 47,4% der Abstriche wurden Streptokokken in der Kultur nachgewiesen. Hiervon lag GAS mit 133 (43,4%) von 306 bei 92% (A) während die anderen Streptokokken Gruppen mit 4,8% (C), 2,1% (G) und 1,4% (B) eine untergeordnete Rolle spielen.

Bereits 1987 hatte Putto eine ähnliche Studie durchgeführt und war zu folgenden Ergebnissen gekommen. Die fieberhafte Tonsillitis war mit 42% der Fälle mit Viren assoziiert, während β -hämolisierende Streptokokken mit 31%, *Mycoplasma pneumoniae* mit 5% vertreten waren. Keinen Erreger fand man bei 35% und in 14% der Fälle war mehr als ein Agens beteiligt⁵⁶. Ähnliche Zahlen findet man auch in der Arbeit von Lindbaek et al., die in Norwegen 306 Patienten im Alter von 3 bis 14 Jahren mit Halsschmerzen untersuchten, bei 127 (41,5%) GAS fanden, während bei 33 (10,8%) Streptokokken G oder C kultiviert werden konnten und 146 negative Kulturen boten. Bezüglich der Klinik sieht diese Studie keinen Unterschied zwischen den Patienten mit GAS und den anderen Streptokokken³⁵. Zaotis et al vermuten jedoch bezüglich der Pathogenität von Streptokokken der Gruppe C und G einen Zusammenhang mit ihren Subtypen. In ihrer Studie finden Sie bei einer Kontrollgruppe von Kindern ohne Symptome einer Infektion des oberen Atemwegstraktes keinen signifikanten Unterschied im Kulturergebnis der Rachenabstriche³⁴. In einer anderen Studie aus Australien finden die Autoren einen Zusammenhang zwischen einer Frühgeburtlichkeit und NON-GAS Streptokokken¹⁰.

Unumstritten scheint jedoch, wie Shaikh et al. in einem Review von weltweit durchgeführten Studien zeigen, die Dominanz der GAS unter den gefundenen Bakterien zu sein⁴⁵. In diesem Zusammenhang ist unbedingt zu erwähnen, dass es auch eine nicht zu unterschätzende Anzahl von asymptomatischen Trägern von GAS gibt. Dies wurde unter anderem durch eine Untersuchung von Martin et al. festgestellt, die Schulkinder in Pittsburgh über 4 Jahre 1998 bis 2002 beobachtet und über 5000 Kulturen aus Rachenabstrichen ausgewertet haben⁵⁷. Eine Meta-Analyse von Malliya Wadu et al., in der Studien zwischen 1945 und 2017 verglichen wurden, stellt sogar den Nutzen einer antibiotischen Therapie in Frage, wenn die Prävalenz einer GAS Tonsillitis der Zahl der asymptomatischen Träger in der Population sehr nahe kommt. Die Prävalenz der serologisch bestätigten GAS-Pharyngitis lag bei Kindern aus einkommensstarken Ländern bei 10,3% (6,6-15,7%) und die Prävalenz der asymptomatischen GAS-Träger bei 10,5% (8,4-12,9%). Eine niedrigere Trägerprävalenz wurde bei Kindern aus Ländern mit niedrigem bzw. mittlerem Einkommen festgestellt (5,9%, 4,3-8,1%)⁵⁸.

Hieraus folgt die allgemeine Empfehlung nur bei symptomatischen Patienten einen Rachenabstrich durchzuführen. Nur bei einer akuten Tonsillitis und GAS Nachweis ist die Indikation zur Behandlung gegeben. Entsprechend hoch lag mit 43,4% der Anteil der GAS Tonsillitis in der vorliegenden Untersuchung deutlich über dem Anteil der asymptomatischen Träger. Aus der Untersuchung von Marshall et al. in 2015 ergibt sich, dass asymptomatische Kinder als Träger von GAS einen signifikant höheren Anti-Streptokokken C5a Peptidase (anti-SCP) IgG haben als Kinder ohne GAS Nachweis. Das deutet darauf hin, dass alleine der Trägerstatus ein immunisierendes Ereignis sein könnte. Obwohl dieser Befund eine Immunantwort mit Serumantikörpern auf den Trägerstatus unterstützt, ist er schwer zu interpretieren und es bleibt unklar, ob die Antikörper vor einer Infektion schützen¹⁰.

Wertigkeit des StrepA Schnelltest

Der aktuelle Goldstandard für den Nachweis einer Streptokokken A Infektion im klinischen Alltag ist der StrepA ST. Dieser wurde auch in der vorliegenden Untersuchung angewandt. Unsere Ergebnisse zeigten eine Spezifität von 95,4%

und eine Sensitivität von 92,2%. Die Sensitivität und Spezifität der Antigen-Tests ist für den klinischen Alltag ausreichend hoch. Dies steht, wie Cohen et al. 2016 feststellten, in guter Übereinstimmung mit der Literatur. In ihrem systematischen Cochrane Datenbank Review von 105 Studien mit insgesamt 58.244 Teilnehmern bei denen sowohl StrepA ST als auch bakterielle Kulturen durchgeführt wurden, hatten die angewandten Antigen-Tests im Durchschnitt eine Sensitivität von 86% (83,3 – 87,6%) und eine Spezifität von 95% (95,4 – 96,2%). In den analysierten Studien wurden zwei unterschiedliche Arten von Schnelltests evaluiert. Dabei zeigte die Empfindlichkeit der Tests auf der Grundlage von Enzymimmunoassays keinen Unterschied zu den StrepA ST auf der Grundlage von optischen Immunoassays⁵⁹. In einer älteren deutschen Untersuchung von 2008 bis 2009, die einen Latex Agglutinationstest mit einem Lateral Flow Immunoassay vergleicht, stellen Hufnagel et al. ähnliche Zahlen für die Spezifität und Sensitivität fest⁶⁰. Interessant ist dabei ist der Einfluss der technischen Durchführung, die bei geschultem Untersucher eine Verbesserung der Ergebnisse brachte^{60,61}.

Rao et al. zeigen in einem Vergleich von PCR, StrepA ST und Kultur die Überlegenheit der PCR gegenüber dem StrepA ST bezüglich Spezifität und Sensitivität. Insgesamt wurden 255 Proben bewertet; 110 (43,1%) waren GAS-positiv. Die Sensitivität für PCR mit 95,5% ist gegenüber 85,5% deutlich höher, während die Spezifität mit 99,3% gegenüber 93,7% zwar eine geringere Differenz aber für die PCR eine starke Annäherung an die Kultur mit 100% zeigt. Im Vergleich zu StrepA ST führte die PCR zu einem signifikant höheren angemessenen Antibiotikaeinsatz (97,1% gegenüber 87,5%; $P = 0,0065$)⁶². Während Autoren in Deutschland den antigenbasierten StrepA ST mit ausreichender Sensitivität und Spezifität, schnelle Durchführung und relativ geringen Kosten in der Diagnostik bevorzugen und keinen zusätzlichen Benefit bei Verwendung von PCR-Technik sehen⁶³, zweifeln Hernandez et al. gestützt auf Erkrankungszahlen aus den USA an einer Diagnostik, die sich ausschließlich auf die Klinik und auf den StrepA ST verlässt. Sie führen an, dass es inzwischen genügend molekulare Nachweismethoden gibt, die mit einer Spezifität zwischen 94,2 und 97,7% und einer Sensitivität zwischen 95,9 und 99,5% eine bessere Trefferquote zeigen. Mit einem vom Test abhängigen Zeitaufwand von 8 bis 60 Minuten empfehlen sie die PCR-Technik zumindest als Backup-Test oder aber als Alternative zum StrepA ST in der Entscheidung für oder gegen eine antibiotische

Therapie⁶⁴. Luo et al. sehen eine Zunahme der Anwendung von auf PCR-Technik basierenden Tests zwischen 2011 (0,06%) und 2015 (0,27%) in den USA und schließen sich der Empfehlung an⁶⁵. Eine entscheidende Rolle wird in Zukunft die Entwicklung der Kosten spielen.

Virale Erreger

Erstmals in Deutschland wurde in der vorliegenden eine Multiplex PCR auf Viren bei Patienten mit Tonsillitis durchgeführt. Bei 306 Tonsillitiden gelang 110 (36%) Patienten ein Virusnachweis. Wie erwartet fanden sich doppelt so viele Virusnachweise (46%) bei Patienten ohne GAS Nachweis und in 24% als Ko-Infektion bei GAS. Der Anteil der Entero-/Rhinoviren unter den nachgewiesenen Viren war mit 54% am höchsten. Adenoviren waren mit 15% und Influenza- 9% die nächst häufigen Viren, Para- und Coronaviren bildeten kleinere Gruppen (Abb.1). Obwohl die Inzidenz von Viren bei Infektionen der Atemwege von verschiedenen Autoren untersucht wurde, wird ihre eigentliche Rolle bei Infektionen nach wie vor unterschätzt und es bleibt weitgehend unbekannt, ob sie „nur“ als prädisponierende Mikroorganismen angesehen werden müssen⁶⁶. Putto konnte 1987 in 42% der Fälle Viren nachweisen. Adenoviren waren mit 19% das am häufigsten vorkommende Virus. Andere beteiligte Viren waren Epstein-Barr-Virus, Parainfluenza, Influenza A, Herpes simplex und RSV. Die niedrigere Zahl von Virusnachweisen in der vorliegenden Studie könnte an der Erfahrung der untersuchenden Pädiater liegen, die Patienten mit Husten und Rhinitis nicht in die Untersuchung eingeschlossen haben.

In einer Untersuchung von Proenca-Modena et al. bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch rezidivierenden Tonsillitiden in Sao Paulo Brasilien zeigt sich, dass auch in den asymptomatischen Intervallphasen Viren im Tonsillargewebe oder im Nasensekret zu finden sind. Auch hier steht die Gruppe mit Entero- (40,5%) / Rhinoviren (38%) an erster Stelle gefolgt von Adenoviren (47,1%). Weitere nachgewiesene Viren sind unter anderen Bocavirus in 29,8%, Metapneumovirus in 17,4% und respiratorisches Syncytialvirus in 15,7%. Auch hier gibt es Patienten mit Mehrfachnachweisen. Weitere Studien, in denen das Rachen- und Gaumentonsillen nach einer Tonsillektomie nach Viren untersucht werden

kommen zu ähnlichen Ergebnissen^{67,66,68}. Die Autoren schließen daraus, dass Atemwegsviren in Adenoiden und Gaumentonsillen von Patienten mit chronischen Tonsillenkrankheiten weit verbreitet sind, und die Persistenz dieser Viren in Tonsillen chronische Entzündungen stimulieren kann und bei der Pathogenese dieser Krankheiten eine Rolle spielen⁶⁹. Ein Einfluss von Viren bei einem Peritonsillarabszess, einer Folgeerkrankung der akuten Tonsillitis, kann jedoch durch Rusan et al. nicht nachgewiesen werden⁷⁰.

Erstmals wurde in der vorliegenden Untersuchung die saisonale Verteilung der viralen Erreger der Tonsillitis überprüft. Sie entspricht den bisherigen Publikationen im Zusammenhang mit Atemwegsinfektionen im Allgemeinen. Wie erwartet kommen Entero-/Rhinoviren und Adenoviren ganzjährig vor, wohingegen die respiratorischen Erreger (Influenza-, Hmp-, Boca-, Corona- und RS-Virus) ausschließlich in den Wintermonaten nachgewiesen wurden.

In einer australischen Studie von Kesson et al., die 2007 durchgeführt wurde und die viralen Verursacher von Atemwegsinfekten untersucht hat, ist die saisonale Verteilung der einzelnen Viren nahezu identisch. Adenoviren scheinen in der Studie jedoch ganzjährig vorzukommen. In der vorliegenden Arbeit wurde zwischen Enteroviren und Rhinoviren, die beide zu den Picornaviren gehören, nicht differenziert. Kesson et al. zeigen ebenfalls, dass Picornaviren das ganze Jahr über Infektionen verursachen, wobei die Enteroviren im Sommer und Herbst und Rhinoviren im Winter und Frühling häufiger sind⁷¹. Auch die anderen Studien sehen einen ähnlichen jahreszeitlichen Zusammenhang, wie eine deutsche Studie aus dem Jahr 2009 zeigt⁶⁸.

Nach der üblichen Lehrbuchmeinung beruht die Pathogenese einer Infektion auf einem einzelnen Pathogen in einem experimentellen System. Dieser vereinfachende Ansatz hat sich als äußerst informativ erwiesen und bildet die Grundlage für unser Verständnis der Pathogenese. In Wirklichkeit sind Menschen häufig einer Reihe von viralen und bakteriellen Krankheitserregern ausgesetzt und die Faktoren, die das Ergebnis dieser Wechselwirkungen zwischen Wirt und Krankheitserreger bestimmen, sind weniger gut charakterisiert. Virusinfektionen, die durch eine gleichzeitige oder nachfolgende bakterielle Infektion kompliziert werden, werden als Ko-Infektionen bzw. Superinfektionen bezeichnet. Aufgrund

synergistischer Effekte ist die Mortalität dieser Infektionen häufig höher als die des Virus oder der Bakterien allein⁷².

Die Ko-Infektion mit GAS und Viren ist für Influenzaviren am besten untersucht. Es gibt zahlreiche Arbeiten unter anderem in England, Israel, Schweden und USA⁷³, die zeigen, dass gerade Influenza A Virusinfektionen Wegbereiter für invasive GAS-Infektionen sein können^{74-77,73}. Das zeigt sich ebenfalls in der Studie von Okamoto et al., in der Mäuse nacheinander mit Influenza A Virus und GAS infiziert werden. In der vorliegenden Studie war die Dauer der Erkrankung nicht Gegenstand der Untersuchung. Es ist aber davon auszugehen, dass Tonsillitiden mit GAS und viraler Ko-Infektion länger und schwerer verlaufen als eine GAS Infektion alleine. Dies könnte in einer weiteren Untersuchung überprüft werden.

Schlussfolgernd ist zu vermuten, dass die Entstehung und der Verlauf einer akuten Tonsillitis durch das Zusammenspiel vieler unterschiedlicher Faktoren beeinflusst werden. Externe Faktoren wie Rauchexposition und der soziale Kontext scheinen eine Rolle zu spielen. Das Erregerspektrum hängt nicht nur von der Jahreszeit, sondern auch vom Alter des Patienten ab. Nicht nur ein einzelner Erreger und dessen Virulenz, sondern die mögliche Verstärkung durch gleichzeitige Infektion oder sich bereits im Tonsillargewebe befindende virale oder bakterielle Erreger scheinen zum Entzündungsgeschehen beizutragen. Die Frage nach dem genauen Mechanismus, der dann zur Erkrankung führt, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und muss zumindest teilweise noch unbeantwortet bleiben.

5. Zusammenfassung:

Einleitung: Die akute Tonsillitis gehört zu den Infektionen der oberen Atemwege und ist eine sehr häufige Erkrankung in einer Kinder- und Jugendarztpraxis. Ziel unserer Untersuchung war es, das virale und bakterielle Erregerspektrum der akuten Tonsillitis, ihre saisonale Verteilung, ihre Altersverteilung, die klinische Symptomatik und den Einfluss einer Rauchexposition zu untersuchen. Gleichzeitig sollte erneut die Sensitivität und Spezifität des angewandten StrepA ST überprüft werden.

Methoden: In drei Kinder- und Jugendarztpraxen im Rhein-Main Gebiet wurden zwischen April 2009 und Mai 2010 insgesamt 1720 Patienten mit akuten Halsschmerzen untersucht. Mit einem Anamnesebogen wurden Alter, klinische Symptomatik und die Rauchexposition erfasst. Bei allen Patienten wurde ein StrepA ST durchgeführt. In der einer Praxis (Praxis 1) wurden bei 306 Patienten zusätzlich ein Abstrich für eine bakterielle Kultur und für eine Multiplex PCR auf Viren durchgeführt.

Resultate: In 84% der Fälle tritt die GAS Tonsillitis im Alter zwischen 2 und 12 Jahren auf. Es konnte keine saisonale Häufung der GAS nachgewiesen werden. Mit 64 (42%) StrepA ST positiven Patienten von 152 Raucher-Familien und 74 (37%) von 200 Nichtraucher-Raucher-Familien zeigt sich kein signifikant erhöhtes Risiko an einer GAS Tonsillitis zu erkranken, wenn mindestens ein Elternteil raucht. Bei 306 Rachenabstrichen konnten 145 (47,5%) mal Streptokokken nachgewiesen werden. Davon waren mit 133 vorwiegend GAS (92%). Die anderen Streptokokken der Gruppen C (4,8%), G (2,1%) und B (1,4%) kommen deutlich seltener vor und spielen eine untergeordnete Rolle. Die Sensitivität und Spezifität des StrepA ST war mit 89,9% und 94,1% ausgezeichnet.

Bei 306 Tonsillitiden gelang bei 110 Patienten (35,8%) ein Virusnachweis. Wie erwartet fanden sich doppelt so viele Virusnachweise (46%) bei Patienten ohne GAS Nachweis als Ko-Infektionen bei einer GAS (24%). Der Anteil der Entero-/Rhinoviren unter den nachgewiesenen Viren war mit 54% am höchsten. Adenoviren waren mit 15% und Influenza- 9% die nächst häufigen Viren, Para- und Coronaviren bildeten kleinere Gruppen. Während Entero-/Rhinoviren ganzjährig vorkommen sind Influenzaviren eher in der kalten Jahreszeit für akute

Tonsillitiden verantwortlich. Die Rolle der Ko-Infektion in der Entstehung und im Verlauf der akuten Tonsillitis muss in weiteren Untersuchungen erforscht werden.

6. Summary:

Introduction: Acute tonsillitis is an inflammation of the tonsils that is particularly common in pre-school and school-children. The aim of the current study was to investigate the viral and bacterial pathogen spectrum of acute tonsillitis, its seasonal and age distribution, the clinical symptoms and the influence of smoke exposure. At the same time, the sensitivity and specificity of the applied StrepA ST was re-evaluated.

Methods: Between April 2009 and May 2010, a total of 1720 patients with acute inflammation of the tonsils were examined in three pediatric practices in the Rhine-Main area. History, age, sex, clinical symptoms and smoke exposure were recorded. GAS was detected by a commercial StrepA ST test. In one practice (Practice 1), 306 patients throat swabs were taken for bacterial culture and for virus detection by multiplex PCR.

Results: In 84% of cases, GAS tonsillitis occurs between the ages of 2 and 12 years and no seasonal variation was detected. There was no increased risk for GAS in children with smoke exposure (n=64 (42%) of 152 smoke exposed vs. n=74 (37%) of 200 non-exposed patients). In 306 throat cultures 145 (47.5%) streptococci could be detected. 133 of 145 were predominantly GAS (92%). The other streptococci belonged to group C (4.8%), G (2.1%) and B (1.4%). The sensitivity and specificity of the commercial StrepA ST were 89.9% and 94.1%, respectively.

In 110 patients (35.8%) viruses were detected by multiplex PCR. As expected, twice as many virus detections were found in patients without GAS detection (46%) compared to co-infections with GAS (24%). The proportion of enteroviruses / rhinoviruses among the detected viruses was highest at 54%. Adenoviruses were the next most frequent viruses with 15% and influenza 9%, para- and coronaviruses formed smaller groups. While enteroviruses / rhinoviruses occur year round, influenza viruses are more responsible for acute tonsillitis in the cold

season. The role of co-infection in the development and course of acute tonsillitis needs to be investigated in further studies.

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Anti-SCP	Anti-Strptolocken-C5a-Peptidase
ARF	Akutes Rheumatisches Fieber
ASL	Antistreptolysin
B-Lymphozyten	Bone marrow-Lymphozyten
CRP	C reaktives Protein
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
Dr.	Doktor
GAS	Gruppe A Streptokokken
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
PCR	Polymerase Chain Reaction
(RT-PCR)	Real Time Reverse Transkriptase-PCR
HIV	Human Deficiency Virus
HmpV	Humanes Metapneumovirus
IE	Internationale Einheit
ID-Nummer	Identifikationsnummer
Kanninchen-AK	Kanninchen-Antikörper
kg	Kilogramm

KG	Körpergewicht
KKJM	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
med.	Medicinae
n.d,	not done
Para Viren 1-4	Parainfluenza Viren 1-4
Prof.	Professor
RSV	Respiratory Syncytial Virus
StrepA ST	Streptokokken A Schnelltest
Tbc	Tuberkulose
T-Lymphozyten	Thymus-Lymphozyten
UK	United Kingdom
USA	United States of America

8. Anhang

Patiententabellen

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1-0013	9,3	2	0	0	1	1	neg	
1-0014	8,4	1	0	0	0	0	Adeno	
1-0015	4,2	1	1	1	0	0	neg	
1-0016	9,2	2	0	0	0	n.d.	neg	
1-0017	2,6	1	0	0	0	0	Adeno	
1-0019	2,3	1	0	0	0	n.d.	Enteror/Rhino	
1-0018	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
1-0019	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
1-0020	7,3	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1-0021	15,8	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1-0022	13,2	1	1	0	0	0	Adeno	
1-0023	5,8	1	0	0	1	1	neg	
1-0024	12,9	1	0	0	1	1	neg	
1-0025	11,5	2	0	0	0	0	neg	
1-0026	8,0	1	0	0	0	0	neg	
1-0028	4,2	2	0	1	1	n.d.	neg	
1-0027	5,4	1	0	0	1	<u>1</u>	Enteror/Rhino	
1-0029	5,1	1	0	0	0	<u>n.d.</u>	neg	
1-0028	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	n.d.	
1-0029	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	n.d.	
1-0030	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	n.d.	
1-0031	8,4	1	0	0	0	<u>1</u>	Enteror/Rhino	
1-0032	9,3	1	1	1	1	0	Adeno	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1-0033	4,5	2	0	1	1	0	neg	
1-0034	7,6	2	0	0	0	0	neg	
1-0035	6,4	2	0	0	0	0	neg	
1-0036	5,5	1	0	1	0	0	Corona 229E	Adeno
1-0037	7,0	1	0	0	0	1	Entero/Rhino	
1-0038	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
1-0039	7,2	2	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1-0040	7,2	2	0	0	0	<u>1</u>	n.d.	
1-0041	9,9	2	0	1	0	n.d.	neg	
1-0042	2,5	1	0	1	0	n.d.	Para 1	Entero/Rhino
1A-0001	3,3	1	0	0	0	<u>1</u>	Entero/Rhino	
1A-0002	3,8	2	1	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0003	3,6	2	0	1	0	n.d.	neg	
1A-0004	14,5	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0005	5,2	1	0	0	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	Adeno
1A-0006	4,6	2	0	1	0	<u>0</u>	failed	
1A-0007	5,5	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0008	2,8	1	0	0	0	n.d.	neg	
1A-0009	5,5	1	0	1	1	<u>0</u>	neg	
1A-0010	4,7	2	1	1	0	n.d.	Entero/Rhino	
1A-0011	3,0	1	1	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0012	3,0	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0013	2,5	1	0	1	1	n.d.	neg	
1A-0014	14,9	1	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0015	6,8	2	0	1	1	n.d.	neg	
1A-0016	10,8	1	1	1	0	n.d.	neg	
1A-0017	9,8	1	0	0	0	n.d.	neg	
1A-0018	3,2	1	0	0	0	n.d.	Entero/Rhino	
1A-0019	5,1	1	0	0	1	<u>1</u>	Entero/Rhino	
1A-0020	3,4	1	1	0	1	n.d.	Entero/Rhino	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0021	2,6	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0022	5,5	1	0	1	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0023	11,3	2	0	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0024	9,6	1	0	1	0	<u>1</u>	n.d.	
1A-0025	5,4	1	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0026	5,7	1	0	0	1	<u>1</u>	Enteror/Rhino	
1A-0027	5,0	1	0	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0028	4,3	2	0	1	1	n.d.	neg	
1A-0029	10,2	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0030	6,1	2	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0031	5,5	1	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0033	10,9	2	0	0	0	<u>1</u>	n.d.	
1A-0034	4,0	2	0	0	1	n.d.	n.d.	
1A-0035	2,2	2	0	0	0	<u>0</u>	n.d.	
1A-0036	1,4	2	0	0	0	<u>0</u>	Corona 229E	
1A-0037	4,4	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0038	8,3	1	0	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0039	13,8	1	0	0	0	<u>1</u>	neg	
1A-0040	7,3	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0041	6,0	1	0	0	1	n.d.	neg	
1A-0042	3,4	1	0	0	1	n.d.	Enteror/Rhino	
1A-0043	9,3	1	0	1	0	n.d.	neg	
1A-0044	5,9	1	0	0	0	<u>1</u>	neg	
1A-0046	5,0	1	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0045	3,6	1	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0047	11,7	2	0	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0048	8,0	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0049	5,8	2	0	1	0	<u>1</u>	neg	
1A-0050	14,7	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0051	3,2	2	0	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0052	4,5	2	0	1	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0053	7,5	1	1	0	0	<u>0</u>	Adeno	
1A-0054	12,1	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0055	11,3	1	0	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0056	5,6	1	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0057	11,4	1	1	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0058	3,8	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0059	7,2	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0060	6,0	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0061	8,9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0062	2,2	2	0	0	0	<u>n.d.</u>	Enteror/Rhino	
1A-0063	5,4	1	0	0	0	<u>n.d.</u>	Para4	
1A-0064	15,7	2	0	1	1	<u>n.d.</u>	Enteror/Rhino	
1A-0065	12,1	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0066	8,6	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0067	9,7	1	1	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0068	17,5	1	0	0	0	<u>0</u>	Adeno	
1A-0069	1,9	2	1	1	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	Para 1
1A-0070	2,2	1	0	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0071	14,7	2	1	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0072	10,4	1	0	0	1	<u>0</u>	neg	
1A-0073	4,7	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0074	4,8	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0075	7,3	2	0	0	1	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0076	8,5	2	0	0	0	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0077	10,1	2	1	0	0	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0078	4,0	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0079	3,5	1	1	1	0	<u>n.d.</u>	Adeno	
1A-0080	5,3	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0081	4,5	1	0	0	1	<u>1</u>	n.d.	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0082	14,3	1	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0083	9,2	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0084	6,1	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0085	4,4	2	0	0	0	<u>0</u>	Para 1	
1A-0086	3,2	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0087	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0088	7,4	1	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0089	9,3	2	1	1	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0090	10,7	2	1	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0091	6,0	1	0	0	0	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0092	10,5	1	1	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0093	10,1	1	0	0	1	<u>0</u>	Enteror/Rhino	
1A-0094	11,2	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0095	16,7	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0096	4,8	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0097	9,1	2	0	0	1	<u>1</u>	Enteror/Rhino	
1A-0098	6,1	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0099	13,6	2	1	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0100	7,1	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0101	10,8	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0102	5,7	1	1	1	1	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0103	6,1	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0104	7,8	2	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0105	5,1	1	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0106	10,2	2	0	0	1	<u>0</u>	neg	
1A-0107	9,5	2	0	1	1	<u>1</u>	Enteror/Rhino	
1A-0108	9,1	1	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0109	3,0	1	1	0	1	<u>0</u>	neg	
1A-0110	11,0	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0111	4,5	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0112	5,7	1	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0113	6,4	2	0	0	1	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0114	5,3	1	1	1	0	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0115	5,5	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0116	10,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0117	5,6	2	0	0	0	<u>1</u>	Enter/Rhino	
1A-0118	8,1	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0119	3,8	2	0	0	1	<u>1</u>	Para 2	
1A-0120	5,1	1	0	0	0	<u>1</u>	neg	
1A-0121	12,2	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0122	15,4	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0123	13,9	1	0	0	0	<u>1</u>	neg	
1A-0124	6,2	2	0	1	0	<u>0</u>	Enter/Rhino	
1A-0125	14,6	2	0	1	0	<u>1</u>	neg	
1A-0126	4,7	2	0	1	0	<u>1</u>	neg	
1A-0127	5,0	1	1	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0128	8,6	1	0	0	0	<u>0</u>	Enter/Rhino	
1A-0129	6,3	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0130	7,8	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0131	8,3	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0132	9,7	1	0	0	0	<u>0</u>	Enter/Rhino	
1A-0133	4,4	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0134	3,4	2	1	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0135	6,4	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0136	5,4	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0137	7,5	1	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0138	9,2	1	1	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0139	4,0	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0140	3,3	1	1	1	1	<u>0</u>	neg	
1A-0041	6,0	1	0	0	1	<u>n.d.</u>	neg	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0042	3,4	1	0	0	1	n.d.	Entero/Rhino	
1A-0043	9,3	1	0	1	0	n.d.	neg	
1A-0144	14,8	2	0	0	0	0	Infl A H1N1 2009	
1A-0145	2,5	2	0	0	0	0	neg	
1A-0146	3,3	1	0	0	0	0	neg	
1A-0147	10,6	1	1	1	0	0	Infl A H1N1 2009	
1A-0148	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
1A-0149	11,3	2	0	1	1	1	neg	
1A-0150	13,3	1	1	1	1	1	Infl A H1N1 2009	
1A-0151	9,0	2	0	0	0	0	neg	
1A-0152	6,6	1	0	0	0	0	neg	
1A-0153	5,7	2	0	0	0	0	Infl A H1N1 2009	Para 1
1A-0154	9,6	1	0	0	0	n.d.	Entero/Rhino	
1A-0155	15,2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
1A-0156	5,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Entero/Rhino	
1A-0157	7,8	1	1	0	1	1	neg	
1A-0158	2,8	2	0	1	0	0	neg	
1A-0159	8,9	1	0	0	0	1	neg	
1A-0160	5,3	2	0	1	0	n.d.	Entero/Rhino	Para 1
1A-0161	0,4	1	0	0	0	0	Entero/Rhino	
1A-0162	14,7	2	0	1	0	0	neg	
1A-0163	5,5	2	1	1	1	1	neg	
1A-0164	5,3	1	0	0	1	1	neg	
1A-0165	3,9	2	0	1	1	0	neg	
1A-0166	3,8	2	0	0	1	n.d.	Infl A H1N1 2009	
1A-0167	5,4	1	0	0	1	1	neg	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0168	3,5	2	1	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0169	7,4	1	0	0	1	<u>0</u>	neg	
1A-0170	16,7	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0171	8,4	1	0	0	0	<u>0</u>	Infl A H1N1 2009	
1A-0172	4,2	2	0	1	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0173	4,6	2	0	1	0	<u>1</u>	neg	
1A-0174	3,4	2	1	1	1	<u>0</u>	neg	
1A-0175	11,0	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0176	3,5	1	0	1	0	<u>1</u>	Entero/Rhino	
1A-0177	7,3	1	1	1	1	<u>1</u>	Adeno	
1A-0178	12,5	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0179	2,8	1	0	0	0	<u>0</u>	Adeno	
1A-0180	6,0	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0181	7,2	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0182	4,8	2	0	1	0	<u>0</u>	Infl A H1N1 2009	
1A-0183	15,4	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0184	14,1	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0185	16,7	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0186	12,3	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0187	15,5	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0188	5,1	2	1	0	0	<u>0</u>	Infl A H1N1 2009	
1A-0189	2,5	2	0	1	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0190	10,5	1	1	0	0	<u>0</u>	Infl A H1N1 2009	Entero/Rhino
1A-0191	4,5	2	0	0	0	<u>1</u>	Para 3	
1A-0192	4,5	1	0	1	0	<u>0</u>	Influnza A	
1A-0193	11,2	1	1	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0194	3,5	1	1	1	0	<u>0</u>	neg	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0195	3,0	1	0	0	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	Adeno
1A-0196	6,4	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0197	10,5	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0198	3,7	1	0	0	1	<u>1</u>	Boca	
1A-0199	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	n.d.	n.d.
1A-0200	6,3	2	0	0	1	<u>1</u>	Entero/Rhino	
1A-0201	4,7	2	0	0	1	<u>1</u>	Entero/Rhino	
1A-0202	2,9	1	0	0	0	<u>0</u>	Adeno	
1A-0203	11,5	1	0	0	0	<u>0</u>	Adeno	
1A-0204	8,4	2	0	0	0	<u>0</u>	Infl A H1N1 2009	Entero/Rhino
1A-0205	8,5	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0206	2,8	1	0	0	0	<u>1</u>	neg	
1A-0207	8,6	2	0	0	1	<u>1</u>	Entero/Rhino	
1A-0208	3,6	1	0	0	0	<u>0</u>	failed	
1A-0209	4,8	2	1	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0210	2,1	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0211	15,0	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0212	3,3	2	0	0	0	<u>0</u>	Adeno	
1A-0213	2,5	1	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0214	5,7	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0215	3,6	1	0	1	1	<u>1</u>	Entero/Rhino	
1A-0216	16,7	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0217	5,4	1	0	0	0	<u>0</u>	failed	
1A-0218	9,2	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0219	4,0	1	0	1	1	<u>1</u>	Entero/Rhino	
1A-0220	6,4	1	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0221	7,0	1	0	1	1	<u>1</u>	Corona HKU1	Entero/Rhino
1A-0222	0,8	2	1	0	0	<u>1</u>	n.d.	
1A-0223	5,2	1	1	1	1	<u>n.d.</u>	neg	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0224	2,4	1	0	1	0	n.d.	Corona HKU1	Boca
1A-0225	7,2	2	0	1	0	n.d.	Corona 229E	
1A-0226	5,5	1	0	0	1	<u>1</u>	Entero/Rhino	HmpV
1A-0227	5,2	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0228	3,7	2	1	0	1	n.d.	neg	
1A-0229	9,0	1	0	0	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0230	2,8	2	0	0	0	<u>0</u>	HmpV	
1A-0231	4,2	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0232	9,4	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0233	8,6	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0234	11,9	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0235	6,8	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0236	2,9	2	0	0	0	<u>0</u>	HmpV	
1A-0237	12,4	2	0	0	0	<u>0</u>	HmpV	
1A-0238	4,8	2	0	1	0	<u>1</u>	neg	
1A-0239	14,7	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0240	8,7	1	0	0	0	<u>1</u>	neg	
1A-0241	4,7	2	0	0	0	<u>1</u>	RSV	
1A-0242	9,5	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0243	14,7	1	0	0	1	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0244	15,6	1	1	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0245	11,6	2	0	1	0	<u>0</u>	HmpV	
1A-0246	12,1	1	0	0	0	<u>0</u>	Corona 229E	
1A-0247	4,3	2	0	1	1	<u>1</u>	Adeno	
1A-0248	4,3	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0249	2,0	1	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0250	6,8	2	0	0	0	<u>0</u>	HmpV	
1A-0251	4,4	1	1	1	0	<u>1</u>	HmpV	
1A-0252	7,5	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0253	3,8	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0254	12,8	1	0	1	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0255	7,5	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0256	3,5	2	0	1	0	<u>1</u>	HmpV	
1A-0257	11,8	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0258	8,8	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0259	4,9	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0260	4,7	2	1	1	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0261	6,9	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0262	7,9	2	0	1	0	<u>1</u>	neg	
1A-0263	10,1	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0264	4,0	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0265	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0266	11,6	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0267	9,3	2	0	0	1	<u>0</u>	neg	
1A-0268	6,9	1	0	0	0	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0269	12,6	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0270	11,9	2	1	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0271	10,1	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0272	3,5	1	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0273	2,8	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0274	17,5	2	1	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0275	3,9	1	1	0	1	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0276	4,2	1	0	0	0	<u>n.d.</u>	Adeno	
1A-0277	15,7	1	0	0	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0278	7,7	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0279	11,5	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0280	1,6	2	0	1	0	<u>0</u>	n.d.	
1A-0281	10,0	2	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0282	14,9	1	1	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0283	5,2	1	0	0	0	<u>1</u>	Entero/Rhino	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0284	11,7	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0285	13,4	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0286	5,5	2	0	0	1	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0287	12,8	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0288	2,3	1	0	0	0	<u>0</u>	RSV	
1A-0289	6,9	1	1	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0290	4,0	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0291	10,1	1	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0292	10,8	2	0	1	1	<u>1</u>	neg	
1A-0293	13,5	2	1	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0294	9,3	2	0	1	0	<u>0</u>	Para 1	
1A-0295	12,7	1	0	0	1	<u>1</u>	Para 3	
1A-0296	6,0	2	0	0	1	<u>1</u>	Entero/Rhino	
1A-0297	3,2	1	0	0	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0298	8,7	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0299	9,9	2	0	1	1	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0300	15,4	1	1	1	0	<u>n.d.</u>	Entero/Rhino	
1A-0301	6,3	1	0	0	1	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0302	4,0	2	1	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0303	4,0	2	1	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0304	10,2	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0305	4,8	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0306	4,2	2	1	0	1	<u>0</u>	neg	
1A-0307	4,9	2	1	0	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0308	3,6	1	0	0	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	Adeno
1A-0309	11,3	2	1	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0310	17,7	1	0	1	0	<u>0</u>	Entero/Rhino	
1A-0311	8,9	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0313	9,5	1	0	0	1	<u>1</u>	neg	
1A-0314	6,5	2	0	0	1	<u>1</u>	neg	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0315	14,4	2	0	1	0	<u>0</u>	neg	
1A-0316	5,2	2	0	1	1	<u>0</u>	neg	
1A-0317	6,5	2	2	2	1	<u>1</u>	neg	
1A-0318	4,9	1	0	0	0	<u>n.d.</u>	neg	
1A-0319	5,4	1	0	0	0	<u>0</u>	neg	
1A-0320	5,8	1	1	0	1	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0321	9,0	1	0	1	0	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0323	6,3	1	0	1	0	<u>1</u>	n.d.	
1A-0324	3,4	1	0	0	0	<u>0</u>	n.d.	
1A-0325	12,4	2	0	0	1	<u>0</u>	n.d.	
1A-0326	13,3	1	0	1	0	<u>1</u>	n.d.	
1A-0327	6,8	2	0	1	1	<u>1</u>	n.d.	
1A-0328	4,1	1	0	0	0	<u>0</u>	n.d.	
1A-0329	9,0	2	0	0	1	<u>1</u>	n.d.	
1A-0330	0,3	1	0	0	0	<u>0</u>	n.d.	
1A-0331	12,1	1	0	0	0	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0332	10,8	2	0	0	0	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0333	4,8	1	0	0	0	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0334	3,6	2	0	0	1	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0335	6,5	1	0	0	1	<u>1</u>	n.d.	
1A-0336	11,5	2	0	1	1	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0337	15,8	1	1	0	0	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0338	9,0	1	0	0	0	<u>0</u>	n.d.	
1A-0339	10,1	2	1	0	0	<u>0</u>	n.d.	
1A-0340	6,5	2	0	0	0	<u>1</u>	n.d.	
1A-0341	5,1	1	0	0	0	<u>1</u>	n.d.	
1A-0342	11,7	1	0	0	0	<u>0</u>	n.d.	
1A-0343	8,0	1	0	1	1	<u>1</u>	n.d.	
1A-0344	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	n.d.	
1A-0345	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	<u>n.d.</u>	n.d.	

Proband-Nr.	Alter bei Visite	Geschlecht	Mutter raucht	Vater raucht	Strep-A-ST	StrepA-Kultur	Viren	Viren
1A-0346	14,3	2	0	0	0	<u>0</u>	n.d.	

Datenerhebungsbogen

Medaimun Fax 069/69 59 58 90-9 Patientennr: 1 A - |_|_|_|_|_|

Datum: |_|_|_|/|_|_|/|_|_|

Geburtsdatum	_ _ _ / _ _ / _ _
Initialen (Vor-Nach)	_ _
Geschlecht	M <input type="checkbox"/> W <input type="checkbox"/>

Familienanamnese:

Raucheranamnese:

Mutter raucht:	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein
Vater raucht:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	<input type="checkbox"/>	ja	<input type="checkbox"/>	nein
Geschwollene, gerötete Gaumenmandeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enathem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eiter-, Fibrinbelag („Stippchen“)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Foeter ex ore (Mundgeruch)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lymphknotenschwellung (v.a. der Kieferlymphknoten)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schluckbeschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scharlach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allgemeinsymptome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Abgeschlagenheit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz)

	Nein	< 39°C	> 39°C
Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ja	nein	
StrepA Test positiv:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abstrich auf Bakterien:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abstrich auf Viren:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Eltern- und Patienteninformation

Titel der wissenschaftlichen Untersuchung

Häufigkeit, Erregerspektrum und spezifische Immunantwort bei der Pharyngotonsillitis von Kindern und Jugendlichen

Liebe Eltern, liebe Jugendliche und Kinder,

diese Aufklärung enthält Informationen über Ziel und Sinn der o.g. Untersuchung.. Bitte lesen Sie diesen Text aufmerksam durch und nehmen Sie sich ausreichend Zeit. Stellen Sie Ihrem für die Studie verantwortlichen Arzt alle Fragen, die Sie möglicherweise zum Inhalt des Textes bzw. zur Studie haben. Ihr Studienarzt wird Ihnen und Ihrem Kind alle noch offenen Fragen gerne beantworten.

Zweck dieser wissenschaftlichen Untersuchung

Ihre Tochter/Ihr Sohn leidet an einer akuten Hals/Mandelentzündung. Häufig handelt es sich dabei um eine Infektion mit Streptokokken. Aus diesem Grund führt Ihr Arzt einen Abstrich durch, um diesen Erreger nachzuweisen. Unklar ist, wie häufig andere Erreger (Bakterien und Viren) gleichzeitig nachweisbar sind. Zusätzlich soll bei Kindern mit schwerer Infektion und Streptokokken-Nachweis eine Blutuntersuchung erfolgen, um die Abwehrleistung zu prüfen.

Die vorliegende Untersuchung soll daher klären, welche Erreger (Viren und Bakterien) bei der akuten Hals/Mandelentzündung nachweisbar sind, und wie die Abwehrleistung im Körper stattfindet.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme von Ihrer Tochter/Ihrem Sohnes ist freiwillig. Sowohl Sie als Eltern als auch Ihr Kind können jederzeit, ohne Angabe von Gründen, die Teilnahmebereitschaft widerrufen. Ihrem Kind entstehen dadurch keine Nachteile für die weitere ärztliche Versorgung. Auch die Prüfarzte sind zur jeder Zeit ermächtigt, die Teilnahme eines Patienten aus bestimmten Gründen zu beenden.

Ablauf der wissenschaftlichen Untersuchung

An dieser Untersuchung werden insgesamt 500 Patienten teilnehmen. Die Teilnahme Ihrer Tochter/Ihres Sohnes wird voraussichtlich 1 Visite (Dauer 15 Minuten) umfassen, bei ca. 50 Patienten mit schwerem Krankheitsbild erfolgt eine Kontrolluntersuchung am Tag 7 (Visite2) und Tag 28 (Visite3), die ebenfalls 15 min dauert.

Bei Visite 1 erfolgt eine körperliche Untersuchung und ein Streptokokken-Schnelltest sowie ein zusätzlicher Erregerabstrich auf andere Bakterien und Viren. Eine zusätzliche Blutuntersuchung erfolgt nur, wenn dies Ihr Arzt für erforderlich hält.

Visite 1 :

Sie werden detailliert über die Untersuchung aufgeklärt. Vor Aufnahme in diese wissenschaftliche Prüfung erfolgt eine körperliche Untersuchung und es wird ein Abstrich durchgeführt. Wenn es Ihr Arzt für notwendig hält, ist bei einem Teil der Patienten eine Blutentnahme erforderlich.

Visite 2: *(nur für Patienten mit positivem Streptokokken- Test)*

Es erfolgt eine Untersuchung am Tag 7 mit einer Kontroll-Blutentnahme.

Visite 3: *(nur für Patienten mit positivem Streptokokken-Test)*

Es erfolgt eine Untersuchung am Tag 28 mit einer Kontroll-Blutentnahme.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen

Bei der Blutentnahme kann es zu vorübergehender Rötung, Schwellung, Nervenschädigung und Hämatomen an der Venenpunktionsstelle kommen.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der wissenschaftlichen

Untersuchung

Ihre Tochter/Ihr Sohn wird durch die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung erfahren, ob eine bestimmte Streptokokken-Infektion vorliegt. Je nach Ergebnis wird Ihr Arzt eine Antibiotikatherapie einleiten. Bei einem Teil der Kinder erfolgt eine Blutuntersuchung zur Bestimmung der Streptokokken-Immunität; dieser Teil der Untersuchung hat einen rein wissenschaftlichen Wert und keinen individuellen Nutzen für Ihr Kind.

Prüfärzte: Pädiatrie

Bülent Aynal,
Babenhäuser Str. 31a,
63128 Dietzenbach
Telefon: (06074) 27535

Prof. Dr. Stefan Zielen
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose
Universitätsklinikum Frankfurt
Email: Stefan.Zielen@kgu.de,
Telefon: (069) 695958900

Einwilligungserklärung

Häufigkeit, Erregerspektrum und spezifische Immunantwort bei der Pharyngotonsillitis von Kindern und Jugendlichen

Name des Patienten in Druckbuchstaben: _____

Patienten Nr.: _____

Ich erkläre mich bereit, dass ich, bzw. mein Kind, an der wissenschaftlichen Untersuchung teilnimmt.

Ich bin von Herrn/Frau (Dr. med.) _____ ausführlich und verständlich über die möglichen Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung der Studie, sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und ausreichend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.

Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der klinischen Untersuchung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung, bzw. die meines Kindes, jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir, bzw. an meinem Kind, erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z. B. für Veröffentlichungen einverstanden.

Eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

(Datum und Unterschrift des Patienten)

(Datum und Unterschrift der Erziehungsberechtigten)

(Datum und Unterschrift des aufklärenden Arztes)

9. Literaturverzeichnis

1. Chaker A. Anatomy and Microanatomy of Tonsils. In: *Encyclopedia of Immunobiology*; Elsevier; 2016:420-426.
2. Nelson WE, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 14th ed. Philadelphia: Saunders; 1992.
3. Brandtzaeg P, Surjan L, Berdal P. Immunoglobulin systems of human tonsils. I. Control subjects of various ages: qualification of Ig-producing cells, tonsillar morphometry and serum Ig concentrations. *Clin Exp Immunol*. 1978;31(3):367-381.
4. Hoppe F, Knuf M. Tonsillektomie und Tonsillotomie. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2012;160(12):1251-1264. doi:10.1007/s00112-012-2806-2.
5. Kaygusuz I, Alpay HC, Gödekmerdan A, et al. Evaluation of long-term impacts of tonsillectomy on immune functions of children: a follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(3):445-449. doi:10.1016/j.ijporl.2008.11.014.
6. Toepfner N, Windfuhr J, Berner R. Therapie der rezidivierenden akuten Tonsillitis. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2016;164(5):378-385. doi:10.1007/s00112-016-0065-3.
7. Berner R, Bialek R, Borte M, et al. 132 Tonsillopharyngitis. In: Berner R, Bialek R, Borte M, et al., eds. *DGPI Handbuch*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
8. Adam D. LH. 13 Angina tonsillaris/Tonsillopharyngitis im Kindesalter. In: Adam D, Lode H, eds. *Atemwegsinfektionen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
9. Tonsillitis Gaumenmandeln. AWMF Leitlinien. 2015. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-0241_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf.
10. Marshall HS, Richmond P, Nissen M, et al. Group A Streptococcal Carriage and Seroepidemiology in Children up to 10 Years of Age in Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):831-838. doi:10.1097/INF.0000000000000745.
11. Ganz H, Jahnke V, eds. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 2. erw. Aufl. Reprint 2013. Berlin/Boston: De Gruyter; 1996. De Gruyter Lehrbuch mit Repetitorium.
12. Hay WW. *Current pediatric diagnosis & treatment*. 15. ed. New York (N.Y.): Lange medical books/McGraw-Hill; 2001. A Lange medical book.
13. Toepfner N, Berner R. Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2011;159(8):775-786. doi:10.1007/s00112-011-2451-1.
14. Reiß M. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10330996>.
15. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000;163(7):811-815.
16. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 2014;14:13. doi:10.1186/1471-2334-14-13.
17. *Halsschmerzen: Leitlinie Langfassung*. Stand Oktober 2009. Düsseldorf: Omikron Publ; 2009. DEGAM-Leitlinie; 14. http://www.omikronverlag.de/catalog/3014/pdf/LL-14_Langfassung_Netz.pdf.
18. AWMF Klassifikation S3 Leitlinie.
19. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004417. doi:10.1002/14651858.CD004417.pub5.
20. DEGAM Leitlinie 14 Halsschmerzen.

21. LANCEFIELD RC. A SEROLOGICAL DIFFERENTIATION OF HUMAN AND OTHER GROUPS OF HEMOLYTIC STREPTOCOCCI. *J Exp Med.* 1933;57(4):571-595. doi:10.1084/jem.57.4.571.
22. *Medizinische Mikrobiologie: Verstehen - lernen - nachschlagen ; 97 Tabellen.* 10., komplett überarb. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2001.
23. Rui P, Kang K, Ashman JJ. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2016 Emergency Department Summary Tables. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2016_ed_web_tables.pdf.
24. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med.* 2011;364(7):648-655. doi:10.1056/NEJMcp1009126.
25. Brook I, Dohar JE. Management of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children. *J Fam Pract.* 2006;55(12):S1-11; quiz S12.
26. Webb KH, Needham CA, Kurtz SR. Use of a high-sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results: 2 years' experience. *J Fam Pract.* 2000;49(1):34-38.
27. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr.* 1985;106(6):870-875. doi:10.1016/S0022-3476(85)80228-6.
28. Wolford RW, Schaefer TJ. *StatPearls: Pharyngitis.* Treasure Island (FL); 2019.
29. Ebell MH. Diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2014;89(12):976-977.
30. Wagner S, Jung H, Nau F, Schmitt HJ. Relevanz von Infektionskrankheiten in einer Kinderarztpraxis. *Klin Padiatr.* 1993;205(1):14-17. doi:10.1055/s-2007-1025190.
31. Naik TB, Nadagir SD, Biradar A. Prevalence of Beta-Hemolytic Streptococci Groups A, C, and G in Patients with Acute Pharyngitis. *J Lab Physicians.* 2016;8(1):45-49. doi:10.4103/0974-2727.176235.
32. Tiemstra J, Miranda RLF. Role of non-group a streptococci in acute pharyngitis. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(6):663-669. doi:10.3122/jabfm.2009.06.090035.
33. Cimolai N, MacCulloch L, Damm S. The epidemiology of beta-haemolytic non-group A streptococci isolated from the throats of children over a one-year period. *Epidemiol Infect.* 1990;104(1):119-126. doi:10.1017/s0950268800054595.
34. Zaoutis T, Attia M, Gross R, Klein J. The role of group C and group G streptococci in acute pharyngitis in children. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(1):37-40.
35. Lindbæk M, Høiby EA, Lermark G, Steinsholt IM, Hjortdahl P. Clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant β -haemolytic streptococci groups C or G versus group A. *Br J Gen Pract.* 2005;55(517):615-619.
36. Cohen R, Estrangin E, Lecompte MD, et al. Bacterial epidemiology of pharyngitis in pediatric private practice. *Presse Med.* 1994;23(38):1753-1757.
37. Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalén C. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* associated disease in Europe. *Euro Surveill.* 2005;10(9):179-184.
38. Lamagni, T., Tyrrell, G., Lovgren, M., Siljander, T., Lyytikäinen, O., Vuopio-Varkila, J., et al. Seasonal patterns of invasive *Streptococcus pyogenes* disease in the northern hemisphere. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:S107-S612. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02858.x.
39. Zakikhany K, Degail MA, Lamagni T, et al. Increase in invasive *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* infections in England, December 2010 to January 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(5).
40. Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, et al. Burden of acute sore throat and group A streptococcal pharyngitis in school-aged children and their families in Australia. *Pediatrics.* 2007;120(5):950-957. doi:10.1542/peds.2006-3368.

41. RKI - Infektionsschutz - RKI-Ratgeber. Streptococcus pyogenes Infektionen. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Streptococcus_pyogenes.html;jsessionid=8A0D7D2FF9B8CA405FB1F0F74F21CA30.1_cid372#doc2374548bodyText1.
42. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2009;79(5):383-390.
43. Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet*. 2013;381(9875):1405-1416. doi:10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
44. Anjos LMM, Marcondes MB, Lima MF, Mondelli AL, Okoshi MP. Streptococcal acute pharyngitis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2014;47(4):409-413. doi:10.1590/0037-8682-0265-2013.
45. Shaikh N, Swaminathan N, Hooper EG. Accuracy and precision of the signs and symptoms of streptococcal pharyngitis in children: a systematic review. *J Pediatr*. 2012;160(3):487-493.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2011.09.011.
46. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2002;35(2):113-125. doi:10.1086/340949.
47. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005;5(11):685-694. doi:10.1016/S1473-3099(05)70267-X.
48. Nussinovitch M, Finkelstein Y, Amir J, Varsano I. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in preschool children aged 3 months to 5 years. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999;38(6):357-360. doi:10.1177/000992289903800606.
49. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(5):447-450. doi:10.1016/j.ijporl.2010.01.006.
50. Straight CE, Patel HH, Lehman EB, Carr MM. Prevalence of smoke exposure amongst children who undergo tonsillectomy for recurrent tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(2):157-160. doi:10.1016/j.ijporl.2014.11.032.
51. Factor SH, Levine OS, Harrison LH, et al. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. *Emerging Infect Dis*. 2005;11(7):1062-1066. doi:10.3201/eid1107.040900.
52. Pfoh E, Wessels MR, Goldmann D, Lee GM. Burden and economic cost of group A streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*. 2008;121(2):229-234. doi:10.1542/peds.2007-0484.
53. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-1282. doi:10.1093/cid/cis847.
54. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1(3):239-246. doi:10.1177/0272989X8100100304.
55. Shetty N, Tang JW, Andrews J, W Tang J. *Infectious Disease : Pathogenesis, Prevention and Case Studies*. Hoboken, UNITED KINGDOM: John Wiley & Sons, Incorporated; 2009. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/senc/detail.action?docID=428120>.
56. Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics*. 1987;80(1):6-12.

57. Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics*. 2004;114(5):1212-1219. doi:10.1542/peds.2004-0133.
58. Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006335. doi:10.1371/journal.pntd.0006335.
59. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD010502. doi:10.1002/14651858.CD010502.pub2.
60. Hufnagel M, Blessing K, Brell K, et al. Vergleich zweier Gruppe A Streptokokken Schnelltests (Latexagglutination vs. "Lateral-Flow-Immunoassay") – Konsequenzen für die klinische Praxis. *Klin Padiatr*. 2010;222(S 01). doi:10.1055/s-0030-1261302.
61. Toepfner N, Henneke P, Berner R, Hufnagel M. Impact of technical training on rapid antigen detection tests (RADT) in group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(5):609-611. doi:10.1007/s10096-012-1783-7.
62. Rao A, Berg B, Quezada T, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of group a streptococcal pharyngitis in children in a primary care setting: impact of point-of-care polymerase chain reaction. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):24. doi:10.1186/s12887-019-1393-y.
63. Ankermann T, Brinkmann F. Akute Infektionskrankheiten der Atemwege bei Kindern in der Praxis – Bewährtes und Neues. *Pneumologe*. 2019;16(1):2-9. doi:10.1007/s10405-018-0217-3.
64. Hernandez DR, Wolk DM. Does Your “Backup” Method Have Your Back? Controversies Surrounding Backup of Rapid Antigen Detection Methods for Group A Streptococcus. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2015;37(14):111-118. doi:10.1016/j.clinmicnews.2015.07.001.
65. Luo R, Sickler J, Vahidnia F, Lee Y-C, Frogner B, Thompson M. Diagnosis and Management of Group a Streptococcal Pharyngitis in the United States, 2011-2015. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):193. doi:10.1186/s12879-019-3835-4.
66. Drago L, Esposito S, Vecchi E de, et al. Detection of respiratory viruses and atypical bacteria in children's tonsils and adenoids. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):369-370. doi:10.1128/JCM.01819-07.
67. Faden H, Callanan V, Pizzuto M, et al. The ubiquity of asymptomatic respiratory viral infections in the tonsils and adenoids of children and their impact on airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;90:128-132. doi:10.1016/j.ijporl.2016.09.006.
68. Herberhold S, Eis-Hübinger A-M, Panning M. Frequent detection of respiratory viruses by real-time PCR in adenoid samples from asymptomatic children. *J Clin Microbiol*. 2009;47(8):2682-2683. doi:10.1128/JCM.00899-09.
69. Proenca-Modena JL, Pereira Valera FC, Jacob MG, et al. High rates of detection of respiratory viruses in tonsillar tissues from children with chronic adenotonsillar disease. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42136. doi:10.1371/journal.pone.0042136.
70. Rusan M, Klug TE, Henriksen JJ, Ellermann-Eriksen S, Fuursted K, Ovesen T. The role of viruses in the pathogenesis of peritonsillar abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2335-2343. doi:10.1007/s10096-012-1573-2.
71. Kesson AM. Respiratory virus infections. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(3):240-248. doi:10.1016/j.prrv.2007.07.003.
72. Morens DM, Taubenberger JK. A forgotten epidemic that changed medicine: measles in the US Army, 1917–18. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(7):852-861. doi:10.1016/S1473-3099(15)00109-7.

73. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The Association between Invasive Group A Streptococcal Diseases and Viral Respiratory Tract Infections. *Front Microbiol.* 2016;7:342. doi:10.3389/fmicb.2016.00342.
74. Guerrero S G, Marín S F. Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes* in a patient with A H1N1 influenza infection. Report of one case. *Rev Med Chil.* 2015;143(8):1070-1075. doi:10.4067/S0034-98872015000800016.
75. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA.* 2013;309(3):275-282. doi:10.1001/jama.2012.194139.
76. Okamoto S, Nagase S. Pathogenic mechanisms of invasive group A *Streptococcus* infections by influenza virus-group A *Streptococcus* superinfection. *Microbiol Immunol.* 2018;62(3):141-149. doi:10.1111/1348-0421.12577.
77. Scaber J, Saeed S, Ihekweazu C, Efstratiou A, McCarthy N, O'Moore E. Group A streptococcal infections during the seasonal influenza outbreak 2010/11 in South East England. *Euro Surveill.* 2011;16(5).

12. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Häufigkeit, Altersverteilung, Klinik und Erregerspektrum der Tonsillitis bei Kindern und Jugendlichen im Rhein-Main Gebiet

Sensitivität und Spezifität des Streptokokken A Schnelltests

in meiner Praxis und in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. Stefan Zielen mit der Unterstützung durch Herrn Dr. Mathias Gründler, Dr. Martin Eckrich, Herrn Mehmet Travaci und Herrn Dr. Thies Häfner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)