

Diplomarbeit

Exanthemerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

eingereicht von

Christoph Michael Fuchs

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof.Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.scient.med. Axel Schlagenhaut

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 02.03.2021

Christoph Michael Fuchs eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei meinen Eltern bedanken, welche mich durchgehend während meines Studiums tatkräftig unterstützt haben. Ohne sie wäre das nicht möglich gewesen.

Auch möchte ich mich bei meiner Freundin Julia für die Motivation, sowie für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl für die unkomplizierte Betreuung und Hilfestellung bei meiner Diplomarbeit. Vielen Dank für Ihre Mühe.

Vielen Dank auch an meine Freundinnen und Freunde, welche immer für mich da waren, wenn ich eine Pause benötigt habe.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract.....	ix
1 Einleitung	1
2 Virale Exantheme	2
2.1 Masern	2
2.1.1 Allgemeines	2
2.1.2 Pathogenese	2
2.1.3 Klinisches Erscheinungsbild	3
2.1.4 Komplikationen	4
2.1.5 Diagnose	5
2.1.6 Therapie	6
2.2 Röteln.....	7
2.2.1 Allgemeines	7
2.2.2 Pathogenese	8
2.2.3 Klinisches Erscheinungsbild	8
2.2.4 Komplikationen	10
2.2.5 Diagnose	10
2.2.6 Therapie	11
2.3 Parvovirus B19 (Erythema infectiosum)	11
2.3.1 Allgemeines	11
2.3.2 Pathogenese	11
2.3.3 Klinisches Erscheinungsbild	12
2.3.4 Diagnostik.....	13
2.4 Exanthema subitum.....	13
2.4.1 Allgemeines	13
2.4.2 Pathogenese	14
2.4.3 Klinisches Erscheinungsbild	14
2.4.4 Diagnostik.....	15
2.4.5 Therapie	15
2.5 Infektiöse Mononukleose.....	16
2.5.1 Allgemeines	16
2.5.2 Pathogenese	16
2.5.3 Klinisches Erscheinungsbild	17
2.5.4 Diagnostik.....	18
2.5.5 Therapie	19
2.6 Varizellen.....	20
2.6.1 Allgemeines	20
2.6.2 Pathogenese	21
2.6.3 Klinisches Erscheinungsbild	21
2.6.4 Komplikationen	22
2.6.5 Diagnostik.....	23
2.6.6 Therapie	24
2.7 Hand-Mund-Fuß Krankheit	25
2.7.1 Allgemeines	25

2.7.2	Pathogenese	25
2.7.3	Klinisches Erscheinungsbild	26
2.7.4	Diagnostik.....	28
2.7.5	Therapie	29
3	Bakterielle Exantheme.....	30
3.1	Staphylococcal scalded skin syndrome.....	30
3.1.1	Allgemeines	30
3.1.2	Pathogenese	30
3.1.3	Klinisches Erscheinungsbild	32
3.1.4	Komplikationen	33
3.1.5	Diagnostik.....	33
3.1.6	Therapie	33
3.2	Toxisches Schock Syndrom.....	34
3.2.1	Allgemeines	34
3.2.2	Pathogenese	34
3.2.3	Klinisches Erscheinungsbild	35
3.2.4	Diagnostik.....	36
3.2.5	Therapie	37
3.3	Meningokokken-Erkrankung	39
3.3.1	Allgemeines	39
3.3.2	Pathogenese	39
3.3.3	Klinisches Erscheinungsbild	39
3.3.4	Diagnostik.....	41
3.3.5	Therapie	42
4	Andere Formen	44
4.1	Arzneimittlexantheme	44
4.1.1	Allgemeines	44
4.1.2	Morbilliformes Arzneimittellexanthem.....	44
4.1.3	Urtikarielles Arzneimittellexanthem	45
4.1.4	DRESS – Syndrom	45
4.1.5	„Serum sickness-like reaction“	46
4.1.6	4 „Fixed drug eruption“	46
4.2	Kawasaki – Syndrom	47
4.2.1	Allgemeines	47
4.2.2	Pathogenese	47
4.2.3	Klinisches Erscheinungsbild und Diagnose	48
4.2.4	Therapie	49
5	Material und Methoden	50
6	Diskussion	51
7	Literaturverzeichnis	53

Abkürzungen und deren Erklärung

AK	Antikörper
CDC	Center of Disease Control and Prevention
EBNA	Ebstein-Barr Nuklear Antigen
EBV	Ebstein – Barr – Virus
ETA	Enterotoxin A
ETB	Enterotoxin B
FDE	Fixed drug eruption
fnbB	fibronectin binding protein B
HHT	Hämmagglutinationshemmtest
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PCR	polymerase chain reaction
rt-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction
SSLR	Serum sickness-like reaction
SSPE	Subakut Sklerosierende Panenzephalitis
SSSS	Staphylococcal scalded skin syndrome
TSS	Toxisches Schock Syndrom
TSST-1	Toxic shock syndrome toxin – 1
VCA	Virus-Capsid-Antigen
%	Prozent

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Koplik-Flecken“ bei einem 10 Monate alten Mädchen mit Masern (12).....	3
Abbildung 2: Makulopapulöses Exanthem, welches sich vom Kopf bis zu den Extremitäten ausgebreitet hat. (13)	4
Abbildung 3: Zeitlicher Zusammenhang zwischen klinischen, virologischen und immunologischen Faktoren bei einer Rötelninfektion (22).....	8
Abbildung 4: Forchheimer'sche Flecken am weichen Gaumen (23).....	9
Abbildung 5: Ein Gianotti-Crosti-Syndrom mit Papeln am Gesäß (45)	18
Abbildung 6: Übersicht über die Antikörper und deren Verlauf (39).....	19
Abbildung 7: Typische orale Erosionen bei einer Hand-Mund-Fuß-Krankheit.(55)	37
Abbildung 8: Typische Lokalisation der Hand-Mund-Fuß-Krankheit an der Fußsohle. (55)	27
Abbildung 9: Die einzelnen Schichten der Epidermis. Desmosomen verbessern den Zusammenhalt der Zellen und wirken so Scherkräften entgegen.(62).....	31
Abbildung 10: Diffuses Erythem und Abschuppung der Haut bei SSSS (61)	32
Abbildung 11: Bildliche Anschauung der Entstehung eines Zytokin-Sturms (66).....	35
Abbildung 12: Diagnostische Kriterien für TSS (68).....	37
Abbildung 13: Entwicklung eines petechial-purpurnen Ausschlags bei Meningokokken Infektion. Die Fotos wurden in 30-minütigem Abstand aufgenommen. (74)	40
Abbildung 14: Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score (75).....	43
Abbildung 15: Bildlich die Diagnosekriterien für das Kawasaki Syndrom dargestellt. Bild A zeigt ein Erythem und Ödem der Füße, Bild B eine zervikale Lymphadenopathie, Bild C das polymorphe Exanthem, Bild D die Himbeerzunge, Bild E die Konjunktivitis mit Injektionen. (87)	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die häufigsten Symptome bei infektiöser Mononukleose prozentuell aufgelistet (42)	17
Tabelle 2: Die fünf typischen Symptome bei Kawasaki (83).....	48

Zusammenfassung

Hintergrund: Exanthemerkrankungen sind speziell im Kindes und Jugendalter sehr häufig, daher bedarf es an fundiertem Wissen sowie guter Diagnostik diese diversen Erkrankungen zu unterscheiden. Viele dieser Erkrankungen haben eine ähnliche Morphologie, die Prognose kann sich aber deutlich unterscheiden. Von völlig ungefährlichen Erkrankungen bis zu schwerwiegenden, sehr schnell zum Tod führenden Erkrankungen gilt es hier zu unterscheiden.

Methoden: Diese Diplomarbeit wurde im Rahmen einer Literaturrecherche erstellt. Hierfür wurden wissenschaftliche Publikationen aus Pubmed, Google Scholar sowie Uptodate verwendet. Ebenso sind einzelne Informationen aus Lehrbüchern entnommen worden.

Ergebnisse: Ich habe diverse Erkrankungen, häufig sowie selten vorkommende zusammengetragen und bin auf dessen Ätiologie, Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik und Therapie eingegangen. Zusätzlich habe ich Bilder in jedem Kapitel eingefügt, um die Exantheme auch visuell darzustellen, damit man einen guten Einblick in die verschiedene Morphologie bekommt. Die Wichtigkeit dieser Erkrankungen sieht man auch in der Vielzahl an Publikationen, die zu diesem Gebiet existieren. Diese Diplomarbeit soll auch ein Ansatz sein, das bisher gesammelte Wissen in ein Dokument zusammen zu tragen.

Abstract

Background: Diseases which cause exanthemas are very common in children and adolescents, hence sufficient knowledge and good diagnostics are key in this field of area. Many of those diseases share the same morphology of exanthemas but the prognosis can vary a lot. It is very important to differ between completely harmless diseases and serious diseases which lead to a quick death.

Methods: This thesis was prepared within the framework of a literature research. Scientific publications from Pubmed, Google Scholar and Uptodate were used for this purpose. Individual pieces of information were also taken from textbooks.

Results: I have compiled various diseases, common as well as rare, and went into their etiology, pathogenesis, symptoms, diagnosis and therapy. In addition, I have included images in each chapter to visually represent the exanthema as well, so that one can get a good insight into the different morphologies. The importance of these diseases can also be seen in the large number of publications that exist in this field. This thesis should also be an approach to bring together the knowledge that has been collected thus far into one document.

1 Einleitung

Ein Exanthem ist ein plötzlich auftretender Hautausschlag und befällt mehrere Stellen des Körpers. Oft geht dieser mit Fieber, Ausschlägen der Schleimhäute oder anderen systemischen Symptomen einher.

Im Kindes- und Jugendalter stecken am häufigsten infektiöse Ursachen dahinter. Neben diesen kommen auch Reaktionen auf Medikamente als Ursache in Frage. (1,2)

Unter die „classic exanths“ fallen sechs Exanthem verursachende Erkrankungen, alle anderen mit unterschiedlicher Morphologie und anderer ätiologischer Ursache fallen unter die Kategorie „atypical exanths“. (2)

Vor über 100 Jahren hat man typische Exantheme mit den Nummern Eins bis Sechs beschrieben. Diese Krankheiten sind Masern, Scharlach, Röteln, Ringelröteln sowie das Drei-Tage-Fieber. Eine weitere Krankheit wurde als „Dukes disease“ bezeichnet, bei dieser Krankheit wird heute allerdings eine falsch diagnostizierte Röteln - oder Scharlacherkrankung vermutet. (3)

65 von 100 Kindern mit Fieber und Exanthem haben eine infektiöse Erkrankung, von diesen waren 72% viral bedingt. (1)

Die Morphologie der Exantheme ist abhängig von der Erkrankung. Makulopapuläre Exantheme treten häufig bei viralen Erkrankungen auf. Röteln und Masern sind klassische Beispiele für diese Exantheme. Petechiale Exantheme treten häufig bei nicht viralen Erkrankungen auf wie bei der Meningokokken Sepsis, kann aber auch eine Manifestation einer atypischen Maserninfektion sein. Beispiele für papuläre Exantheme wären zum Beispiel das Gianotti-Crosti-Syndrom. Die letzte Gruppe wären die vesikulären Exantheme, welches sehr typisch für die Varizellen ist. (4)

2 Virale Exantheme

2.1 Masern

2.1.1 Allgemeines

Das Masernvirus kommt aus der Gattung der Morbilliviren und besitzt eine einzelsträngige, nicht segmentierte negativ polarisierte RNA. Wie alle Viren der Gattung der Morbilliviren ist auch das Masernvirus ein hoch ansteckendes Virus und wird nur von Mensch zu Mensch übertragen. Der Übertragungsweg geschieht mittels Tröpfcheninfektion über das respiratorische System oder über die Konjunktiven. (5)

Die Basisreproduktionszahl, ohne Rücksicht auf die Immunisierung, beträgt 14-18. (6)

Von 2000 bis 2016 hat sich die Inzidenz der Masern um 87% reduziert. Die Todesrate sank um 84%. (7)

2.1.2 Pathogenese

Das Masernvirus gelangt über den Respirationstrakt oder die Konjunktiven, als Tröpfcheninfektion, in den Körper, anschließend in das lymphatische System, entweder frei als Virion oder gebunden an Makrophagen, gelangt dann in die Lymphknoten, wo es sich vermehrt und von dort aus zum retikulohistiozytären System. Dadurch wird eine erste Virämie ausgelöst. (8)

Masern infizieren multiple Organe und attackieren das epitheliale und retikulohistiozytäre System, die weißen Blutzellen mit den Monozyten, Makrophagen und die T-Lymphozyten. Bei Kindern, die an einer akuten Maserninfektion verstorben sind, hat man mehrkernige Riesenzellen im Respirationstrakt- sowie Verdauungstrakt und in den meisten lymphatischen Geweben gefunden. Die Infektion führt zu einer Reduktion der CD4-Lymphozyten beginnend vor dem Einsetzen des Exanthems und anhaltend bis zu einem Monat. (9)

2.1.3 Klinisches Erscheinungsbild

Nach der Inkubationszeit von acht bis 12 Tagen starten die Masern mit dem Prodromalstadium, welches sich üblicherweise mit Fieber von rund 39°-40.5°C präsentiert. Anfangs können noch Schnupfen, Husten und eine Konjunktivitis hinzukommen. Die Symptome werden die ersten zwei bis vier Tage immer intensiver und sind am ersten Tag des Exantheams am Schlimmsten (9).

Am dritten oder vierten Tag, gegen Ende des Prodromalstadiums, können sogenannte „Koplik-Flecken“ auftreten. Diese präsentieren sich als ein blau-weißes Exanthem, welche an der Wangenschleimhaut auftauchen und durchschnittlich 12-18 Stunden anhalten (10). Am Ende des Prodromalstudiums tritt das Exanthem auf, beginnend hinter den Ohren sowie am Hals und im Gesicht. Anfangs haben diese Flecken einen Durchmesser von drei bis acht Millimetern. Innerhalb der nächsten zwei bis drei Tage breitet sich das Exanthem über den Körperstamm bis hin zu den Extremitäten aus. Das Exanthem ist makulopapulös und morbiliform. Nach drei bis sieben Tagen verblasst das Exanthem, wieder beginnend vom Gesicht aus Richtung Körperstamm und Extremitäten (9,11).



Abbildung 1: „Koplik-Flecken“ bei einem 10 Monate alten Mädchen mit Masern (12)



Abbildung 2: Makulopapulöses Exanthem, welches sich vom Kopf bis zu den Extremitäten ausgebreitet hat. (13)

2.1.4 Komplikationen

Die wichtigsten Komplikationen bei einem Befall von Masern sind Krupp, Bronchitis, die Riesenzellpneumonie, die Otitis media, Meningitis serosa und die Enzephalitis, welche wiederum drei verschiedene Ausprägungen aufweisen kann (8). Zum einen die primäre Masernenzephalitis, die akute Post-Masern Enzephalitis die Einschlusskörperchen-Enzephalitis und die subakut sklerosierende Panenzephalitis.

Bei der primären Masernenzephalitis infiziert sich das Gehirn während der Exanthemphase und betrifft ein bis drei Infizierte von 1000 Erkrankten. Die akute Post-Masern-Enzephalitis betrifft eines von 1000 Kindern und ist die häufigste Komplikation des Zentralnervensystems nach einer Maserninfektion. Die Einschlusskörperchen-Enzephalitis kommt am häufigsten bei immungeschwächten Kindern vor und das Durchschnittsalter beträgt sechs Jahre. Symptome sind ein veränderter mentaler Zustand, Bewegungsschwierigkeiten und Krampfanfälle.

Die subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) betrifft eine von 25.000 mit Masern infizierte Personen, allerdings haben Kinder, die zu dem Zeitpunkt der Infektion unter einem Jahr alt sind, ein Risiko von 1/5.500 an einer SSPE zu erkranken. Nach einer durchschnittlichen Zeit von sechs bis 15 Jahren nach der Maserninfektion tritt die SSPE mit Symptomen wie Verhaltensveränderungen und kognitiven Einschränkungen auf. Mit

der Zeit werden diese Symptome immer stärker und es können Krampfanfälle, sowie eine nekrotisierende Retinitis auftreten. Die SSPE führt nach ungefähr drei Jahren zum Tod. (14)

In den Vereinigten Staaten ist die Otitis media die häufigste Komplikation der Maserninfektion. 14% der unter fünf Jährigen leiden darunter. Verantwortlich dafür ist vermutlich eine Infektion des Epithels der Eustachischen Röhre und einer darauffolgenden Obstruktion, gefolgt von einer sekundären bakteriellen Infektion. Im Erwachsenenalter kommt die Otitis media bei Maserninfektionen kaum vor. Vermutlich durch den verbreiteten Durchmesser der Eustachischen Röhre.

Bei einer Maserninfektion wird bei annähernd allen Personen das respiratorische System angegriffen. Die Pneumonie stellt hier die gefährlichste Komplikation dar, da diese auch die häufigste Ursache für das Versterben von Maserninfizierten ist. (9)

In einer Studie von Kohn J.L. et al. hat man randomisiert hospitalisierte Patientinnen und Patienten herausgesucht und auf eine pulmonale Beteiligung der Masern getestet. 55% der Getesteten hatten Veränderungen im Röntgen im Sinne einer Bronchopneumonie, Verdichtungen oder andere Infiltrate. 77% der Kinder mit schwerem Verlauf und 41% der Kinder mit einem leichteren Verlauf hatten ein auffälliges Röntgen.(15)

2.1.5 Diagnose

Durch die hohe Basisreproduktionszahl von Masern, ist eine schnelle Diagnosesicherung angestrebt, um weitere Isolationsmaßnahmen zu unternehmen. Die Patientin oder der Patient stellt sich üblicherweise während der ersten Woche nach Auftreten des Exanthems in der Gesundheitseinrichtung vor. In dieser Situation sollten zwei Serum-Röhrchen abgenommen werden.

In der Diagnostik durchgesetzt haben sich der serologische Nachweis von IgM mittels Enzymimmunoassay.

Manchmal wird auch gezielt das Immunglobulin IgG nachgewiesen, dieses tritt aber nicht so schnell auf wie IgM. Die Vorteile sind die hohe Sensitivität (83-89%) und die ebenfalls hohe Spezifität (95-100%) wenn man die Probe drei bis 28 Tage nach dem Auftreten des

Ausschlags abnimmt. Die Ergebnisse sollten innerhalb von vier Stunden vorliegen und man braucht nur 20 Milliliter Serum. (16)

Dieser Test beinhaltet allerdings auch einige Limitationen, wie beispielsweise falsch negative Resultate. Ein Großteil dieser falsch negativen Resultate kommt dadurch zustande, dass der IgM-Nachweis schon ein bis drei Tage nach dem Auftreten des Exanthems durchgeführt wird. Am ersten Tag des Exanthems können nur 70% der Patientinnen und Patienten mittels IgM-Bestimmung diagnostiziert werden.(16)

Nach vier Tagen kann man bei fast allen Masernpatientinnen und Masernpatienten Masernspezifisches IgM nachweisen. Nach eins bis drei Wochen sind die Serumlevel für IgM am höchsten und nach vier bis acht Wochen ist das IgM nicht mehr nachweisbar. Eine weitere Möglichkeit der Diagnose stellt die Messung des IgG dar. Die Anwesenheit von IgG ist beweisend für eine durchgemachte Infektion oder Immunisierung.

Der Nachweis des Virus kann auch durch eine „reverse transcription polymerase chain reaction“ (rt-PCR) erfolgen. Hier wird die RNA des Masernvirus detektiert. Hierfür braucht man eine Urinprobe, beziehungsweise einen nasopharyngealen Abstrich.

Man kann auch das Virusgenom differenzieren, welches Hinweise gibt, ob das Virus in dem jeweiligen Gebiet nicht unter Kontrolle ist, oder die Infektionen eher von anderen Regionen importiert werden. (16,17)

2.1.6 Therapie

Die Therapie der Masern ist lediglich symptomatisch, das heißt es wird einer Dehydrierung sowie einem Ernährungsmangel entgegengewirkt.

Ebenso versucht man eine bakterielle Superinfektion früh genug zu erkennen und zu behandeln.(17)

Allen Kindern sollte Vitamin A zum Zeitpunkt der Diagnose gegeben werden, da ein Vitamin-A-Mangel bei Masernerkrankung mit einem schlechteren Outcome verbunden wird.

Für Kinder im Alter von unter sechs Monaten sollte eine orale Dosis von 50 000 IU gegeben werden, Kindern im Alter von sechs bis 11 Monaten eine Dosis von 100.000 IU und Kindern die älter sind als ein Jahr eine Dosis von 200.000 IU.

Eine antibiotische Prophylaxe ist dennoch nicht indiziert, nur bei nachgewiesener sekundärer bakterieller Infektion wie bei einer Pneumonie oder einer Otitis Media. (18)

Eine der wichtigsten Maßnahmen ist die Isolation und dadurch eine Verhinderung der Ausbreitung des Virus in der Bevölkerung. Bei Kontakt mit einer infizierten Person, ist eine Masernimpfung innerhalb von 72 Stunden empfohlen. Falls die Krankheit trotz Impfung ausbrechen sollte, ist der Verlauf meist milder mit abgeschwächten Symptomen und kürzer anhaltenden Beschwerden. Falls die Masernimpfung nicht durchgeführt werden kann, zum Beispiel bei Schwangeren, Kindern im Alter von unter sechs Monaten und Personen mit einem eingeschränktem Immunsystem, soll eine passive Immunisierung mit Immunglobulinen in Erwägung gezogen werden. Dies kann innerhalb von sechs Tagen nach Kontakt passieren.

Eine Impfung gegen Masern ist für alle Kinder und Erwachsene empfohlen. Eine zweimalige Injektion sollte erfolgen. Länder mit dem Ziel die Masern auszurotten, sollten eine Durchimpfungsrate von $\geq 95\%$ anstreben. (18)

2.2 Röteln

2.2.1 Allgemeines

Röteln werden durch das Rötelnvirus übertragen, ein einzelsträngiger RNA Virus mit positiver Polarität. Es gehört zur Familie der Togaviridae. Das Virus wurde das erste Mal 1962 aus einer Zellkultur isoliert. (19) 2010 traten 105.000 kongenitale Rötelninfektionen auf. Bevor die Impfung gegen Röteln auf dem Markt war, hat diese Infektion alle sechs bis neun Jahre eine Epidemie ausgelöst. (20) Die Inkubationszeit beträgt 14-21 Tage. (21)

2.2.2 Pathogenese

Das Virus wird durch Aerosole über Inhalation übertragen. Es gelangt über Rezeptor-medierte Endozytose in die Zellen des oberen Respirationstrakts und von dort aus in das dortige lymphatische Gewebe des Nasopharynx, wo eine Vermehrung des Virus erfolgt. In weiterer Folge entsteht eine systemische Infektion mit Beteiligung verschiedenster Organe wie beispielsweise der Plazenta.(22)

Die Infektiosität besteht eine Woche vor Ausbruch des Exanthems bis ungefähr sieben Tage nach dem Auftreten des Ausschlags.

Pränatal wird die Erkrankung durch die Virämie der Schwangeren auf das Kind übertragen.(21)

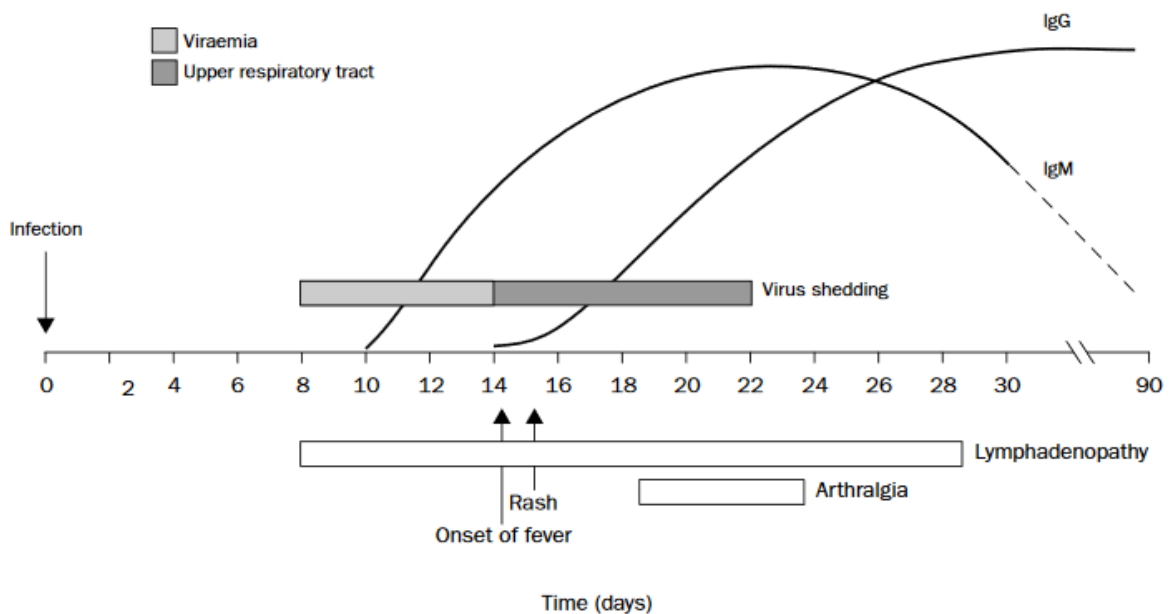


Abbildung 3: Zeitlicher Zusammenhang zwischen klinischen, virologischen und immunologischen Faktoren bei einer Rötelninfektion (22)

2.2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Viele der an Röteln erkrankten Patientinnen und Patienten sind asymptomatisch, jedoch trotzdem kontagiös. Die Symptome der Patientinnen und Patienten sind oft sehr schwach

ausgeprägt und selbstlimitierend. Die Erkrankung beginnt mit einer eins bis fünf Tage andauernden Prodromalphase. Während dieser leiden die Betroffenen typischerweise unter leichtem Fieber, generellem Unwohlsein sowie Lymphadenopathie. Symptome eines respiratorischen Infekts können ebenfalls auftreten.

Anschließend folgt die „Hauptkrankheitsphase“ mit der Entwicklung eines Exanthems, welches als hellrot, makulopapulös und nicht konfluierend beschrieben wird. Es startet, ähnlich wie bei den Masern, hinter den Ohren und dehnt sich dann von kranial nach kaudal aus. Dieses Exanthem beginnt zumeist 14-17 Tage nach Exposition mit dem Rötelnvirus und dauert ungefähr drei Tage an, bis es von selbst wieder verschwindet.

Selten sind auch Forchheimer'sche Flecken zu sehen. Diese sind petechiale Blutungen am weichen Gaumen.

60-70% der älteren Mädchen entwickeln eine Arthritis, meist an Finger und Kniegelenken.
(10,21)



Abbildung 4: Forchheimer'sche Flecken am weichen Gaumen (23)

2.2.4 Komplikationen

Komplikationen, die bei einer Rötelninfektion auftreten können, sind eine thrombozytopenische Purpura mit einer Häufigkeit von 1:3.000. Diese verläuft meist selbstlimitierend. Ebenso kann eine Meningoenzephalitis mit einer Häufigkeit von 1:6000 auftreten.(21)

Gefährlich kann diese Erkrankung bei Schwangeren für das ungeborene Kind sein. Hier kann ein sogenanntes „Gregg-Syndrom“ auftreten. Bei diesem leiden die Betroffenen unter Retardierung, Kataraktbildung sowie einer Innenohrschwerhörigkeit. Ebenso können spontaner Abortus oder eine frühzeitige Geburt die Folge einer Infektion sein. Des Weiteren können Klappenvitien die Folge sein.

Die Auswirkungen können direkt nach der Geburt auftreten, aber sich auch erst Jahre später manifestieren. Beispiele für Erkrankungen die erst Jahre später auftreten sind Diabetes Mellitus Typ 1, Taubheit und ein intellektuelles Defizit. (10,21)

2.2.5 Diagnose

Die klinische Diagnose ist oft sehr schwierig, lediglich eine Plasmazellenvermehrung im Blutbild ist oft zu sehen. Meist greift man auf einen serologischen Test zurück, um Immunglobulin-M Antikörper (IgM-AK) nachzuweisen. Hier muss erwähnt werden, dass auch bei anderen Infektionen das IgM leicht ansteigen kann. Darunter fällt zum Beispiel das Ebstein-Barr-Virus. Hier können die IgM-AK bis zu einem Jahr lang persistieren.

In der Schwangerschaft sind meist mehrere Untersuchungen notwendig, um eine Infektion auch tatsächlich nachzuweisen. Hierunter fallen die Avidität, Antikörper gegen Strukturproteine oder die Untersuchung von Amnionflüssigkeit bzw. der Chorionzotten. Ebenso misst man den Immunglobulin-G Antikörper (IgG-AK) Titer im HHT. Wenn dieser $\geq 1:32$ ist, kann man von einer Immunität ausgehen, ein vierfacher Titeranstieg im Hämaggluniationshemmtest (HHT) ist allerdings beweisend für eine Infektion. (24)

2.2.6 Therapie

Die Infektion wird lediglich symptomatisch behandelt. Empfohlen wird eine antipyretische Therapie mit Ibuprofen bei Fieber. (25)

2.3 Parvovirus B19 (*Erythema infectiosum*)

2.3.1 Allgemeines

Das Parvovirus B19 stammt aus der Familie der Parvoviren und ist ein lineares einzelsträngiges DNA-Virus, welches die Ringelröteln, auch genannt Erythema infectiosum, überträgt. (26)

2.3.2 Pathogenese

Die Übertragung geschieht hauptsächlich über Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch, das Virus kann allerdings auch über Blutprodukte, sowie vertikal, von Mutter zu Kind, übertragen werden. Ebenso sind nosokomiale Infektionen, sowie Infektionen im Labor, bei der Arbeit mit dem nativen Virus, beschrieben worden. (26)

Die Erkrankung tritt typischerweise im Kindesalter auf, die Hälfte aller 15-Jährigen haben nachweisbare Antikörper gegenüber Parvovirus B19 im Blut. Im Erwachsenenalter sind die meisten Personen seropositiv gegenüber dem Virus. (27)

Die meisten Infektionen finden im späten Winter, sowie im frühen Frühling statt. Alle drei bis vier Jahre kommen besonders viele Infektionen vor, die sich in einer gehäuften Fallzahl von Kindern mit Erythema infectiosum äußern. (26)

2.3.3 Klinisches Erscheinungsbild

25-50% aller infizierten Patientinnen und Patienten bleiben symptomlos. Symptomatisch kann man einen biphasischen Verlauf beschreiben.(26)

Nach acht bis neun Tagen erreicht man die höchste Viruslast, typischerweise mit Symptomen wie leichtem Fieber, Abgeschlagenheit und Muskelschmerzen. Nach drei Wochen kann man den nächsten Verlauf beschreiben. Es entwickelt sich ein makulopapulöses Exanthem.

Das Exanthem äußert sich zunächst im Gesicht, speziell an den Wangen, begleitend von einer zirkumoralen Blässe. Deshalb wird das Erythema infectiosum auch als „Slapped cheek“ bezeichnet. Nach ein bis vier Tagen breitet sich das Exanthem auf Körperstamm, Rücken und Extremitäten aus mit Betonung auf der oberen Körperhälfte. Die Erkrankung ist selbstlimitierend und sistiert in der Regel nach ein bis zwei Wochen.

Das Exanthem kann allerdings immer wieder auftreten, vor allem nach Exposition mit Sonnenlicht, Hitze oder nach sportlichen Aktivitäten.(26,28)

Nur 10% der Kinder mit einem Erythema Infectiosum haben auch eine Arthralgie, während 19% der Kinder mit einer akut aufgetretenen Arthritis eine nachweisbar akute Infektion mit Parvovirus B19 haben. Im Gegensatz zu Kindern ist bei Erwachsenen das Auftreten eines Exanthems sehr selten, dafür leiden diese vermehrt unter einer Arthralgie und Arthritis. (26)

Die Infektion kann auch zu einer aplastischen Krise führen. Das Virus befällt die Erythroblasten im Knochenmark und verhindert so die Erythropoese. Personen mit einer verminderten Produktion und Personen mit vermehrtem Verlust von Erythrozyten sind hier besonders betroffen. Dies betrifft Personen mit einer hämolytischen Anämie aber auch Personen mit Thalassämie, Sichelzellanämie oder Malaria.

In seltenen Fällen können auch andere Zellreihen betroffen sein; eine Thrombozytopenie, sowie einer Neutropenie die Folge sein. Nach Abheilen der Infektion beginnt der Körper wieder genügend Erythrozyten zu produzieren. (28)

2.3.4 Diagnostik

Diagnostiziert wird die Infektion mittels Enzymimmunoassay. Typischerweise werden spezifische IgM Antikörper nachgewiesen. Positiv wird der Test auf IgM Antikörper nach 10-12 Tagen. Nach drei bis vier Monaten verschwinden sie wieder. In manchen Fällen kann es nötig sein eine „polymerase chain reaction“ (PCR) durchzuführen. Bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten zeigt ein positiver PCR-Test des Serums eine akute oder persistierende Infektion. Eine positive PCR des Knochenmarks zeigt eine akute oder eine durchgemachte Infektion. (26)

2.4 Exanthema subitum

2.4.1 Allgemeines

Exanthema subitum, oder auch Roseola infantum genannt, wird durch eine Infektion mit dem humanen Herpesvirus 6 oder 7 hervorgerufen. Sie sind große lymphotrope, behüllte, Doppelstrang DNA-Viren. Der Humane Herpesvirus (HHV) 7 gehört zu den Roseoloviren innerhalb der Betaherpesviridae welche erstmals 1990 von einer Blutprobe aus aktivierten CD 4+ Zellen isoliert wurden. HHV 6 ist sehr eng mit HHV 7 verwandt und gehört ebenfalls zu den Roseoloviren. (29,30)

HHV 6 ist in zwei Arten zu unterteilen, HHV-6A und HHV-6B, die sich in epidemiologischen und immunologischen Eigenschaften unterscheiden. Lediglich das HHV-6B Virus ist mit Exanthema subitum assoziiert. (30,31)

Die Seroprävalenz ist weltweit sehr hoch. Übertragen wird das Virus über den Speichel asymptomatischer Kinder und Erwachsener. Bei HHV-6B häuft sich die Übertragung um den neunten, bei HHV-7 um den 26. Lebensmonat

Kind und Mutter haben für gewöhnlich den gleichen Virusstamm, wobei eine Infektion mit mehreren Stämmen möglich ist. Selten wurde auch eine kongenitale oder perinatal erworbene Infektion beschrieben.(31,32)

2.4.2 Pathogenese

Die Übertragung geschieht bei HHV6 und 7 hauptsächlich über den Speichel von Geschwistern oder anderen Familienmitgliedern. Nach einer ersten Virämie verbleibt das Virus ein Leben lang im Körper. Während HHV 6A und 6B an den CD46-Rezeptor binden und dadurch im Blut, in den Speicheldrüsen sowie im Zentralnervensystem verweilen, bindet HHV 7 an den CD4 Rezeptor von T-Lymphozyten. Die Replikation des Virus findet in den Speicheldrüsen statt. (31)

2.4.3 Klinisches Erscheinungsbild

Charakteristisch für diese Krankheit ist ein hohes Fieber um die 39,5°C welches über drei bis fünf Tage anhält, aber vereinzelt auch bis zu neun Tage dauern kann. Meistens entsteht um den Zeitpunkt des Abfiebers ein charakteristisches Exanthem, meist am Hals und am Stamm, kann aber auch das Gesicht sowie die Extremitäten befallen. Dieses Exanthem entsteht sehr rasch, dadurch ist auch der Name Subitum bedingt (Latein für plötzlich). Es ist zumeist sehr hell, rosa bis pink in der Farbe, weist irreguläre, runde bis elliptische Makulae oder Papeln auf, die sich wegdrücken lassen. Typischerweise bleibt das Exanthem nur ein bis zwei Tage bestehen.

Zusätzlich können noch schwache respiratorische Symptome, sowie eine zervikale Lymphadenopathie hinzukommen. (31,32)

Die primäre Infektion mit HHV-6B führt immer zu Fieber, allerdings nur bei 10% entwickelt sich ein charakteristisches Exanthem. (32)

Eine Infektion mit HHV-6B ist für 10% der Krankenhausbesuche bei Kindern unter 2 Jahren mit akutem Fieberbeginn verantwortlich und bei Kindern von 6-12 Monaten sogar für 20% der Krankenhausbesuche. (33)

10% der HHV-6B Infektionen verlaufen mit Komplikationen. Sehr häufig ist mit Fieberkrämpfen zu rechnen. Ein Drittel aller Fieberkrämpfe im Alter von zwei Jahren und darunter sind auf eine HHV-6B Infektion zurückzuführen.

Andere Komplikationen die beschrieben wurden sind Thrombozytopenie, Granulozytopenie, Hepatitis sowie zentralnervöse Komplikationen wie Enzephalitis. (32,33)

Dadurch, dass die meisten Menschen mit 3 Jahren seropositiv auf HHV-6B sind, ist eine Serokonversion im Erwachsenenalter äußerst selten. Sollte sie dennoch auftreten äußert sie sich dann oft in einer Mononukleose – ähnlichen Form, mit Fieber, Lymphknotenschwellung, erhöhten Leberenzymen sowie Halsschmerzen. (34)

Eine Reaktivierung des HHV-6B Virus stellt vor allem bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten, zum Beispiel nach einer Stammzelltransplantation eine Gefahr dar. Diese kann zu einer schweren Enzephalitis führen. (35)

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Reaktivierung vor allem bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose häufiger vorkommt. (36)

2.4.4 Diagnostik

Die Diagnose der Erkrankung wird meist klinisch gestellt. Es ist allerdings ebenfalls möglich serologisch oder mittels PCR die Diagnose zu stellen.

Bei Erstinfektion sind zunächst ansteigende, spezifische IgM-Antikörper nachweisbar, welche über Monate hinweg verschwinden. IgG Antikörper sind viel später als IgM Antikörper nachweisbar.

Während der febrilen Phase, kann das Virus im Blut mittels PCR nachgewiesen werden. Bei Reaktivierung des Virus, lassen sich steigende IgG-Antikörper, sowie das Wiederauftreten von IgM Antikörper, nachweisen. (32,37)

2.4.5 Therapie

Es gibt keine etablierte Therapie einer HHV-6 Virusinfektion, allerdings gibt es Berichte über die intravenöse Gabe von Ganciclovir und Foscarnet bei HHV-6 Enzephalitis. (32,37)

2.5 Infektiöse Mononukleose

2.5.1 Allgemeines

Die infektiöse Mononukleose ist eine Krankheit, welche zu 90% durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufen wird, die restlichen 10% durch das Cytomegalievirus, HHV-6, HSV-1 und Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). (38) Über 90% der Menschen haben eine Infektion mit EBV durchgemacht. Nach einer Studie hatten 1037 von 1148 18-19-Jährigen, welche an den US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) zwischen 2003 und 2010 teilnahmen, IgG Antikörper, welche für eine durchgemachte Infektion sprechen. Es gehört zur Familie der Herpesviren. Es wurde 1964 von Epstein, Achong und Barr mittels Elektronenmikroskop in einem Burkitt-Lymphom entdeckt. 1986 fand man heraus, dass das Virus für die infektiöse Mononukleose verantwortlich ist.

Der Begriff „Infektiöse Mononukleose“ wurde von Sprunt und Evans ins Leben gerufen, um eine akute Infektion mit großen Lymphozyten im Blut, zu beschreiben. Diese Lymphozyten, auch Downey-Zellen genannt, sind aktivierte CD8 T- Lymphozyten, welche als Antwort auf EBV-infizierte Zellen entstehen. (39,40)

2.5.2 Pathogenese

Der Hauptübertragungsweg des EBV ist über den Speichel, weswegen Küssen der Hauptübertragungsweg ist, allerdings kann es auch durch Bluttransfusionen, Organtransplantationen oder Stammzelltransplantationen übertragen werden. Es ist nicht klar, wie Kleinkinder infiziert werden. Vermutet wird hier eine Übertragung der Eltern oder Geschwister, welche das Virus gelegentlich über ihren Speichel ausscheiden. Die durchschnittliche Inkubationszeit beträgt 32-49 Tage. Das Virus vermehrt sich in den B-Zellen und in den Epithelzellen des Oropharynx.

Das Epstein-Barr-Virus infiziert das Epithel, sowie die B-Zellen des Oropharynx und wandert von dort aus durch den gesamten Körper. Dieser Prozess spiegelt die Inkubationszeit wieder. Während dieser Zeit werden zytotoxische T-Lymphozyten sowie

natürliche Killerzellen aktiviert. Die Aktivierung der zytotoxischen T-Lymphozyten ist für das klinische Bild der infektiösen Mononukleose maßgeblich verantwortlich. Eine Reaktivierung des Virus kann vor allem nach Organtransplantationen, genauer genommen durch die Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten, sowie durch die Ausbildung von AIDS auftreten. (38–41)

2.5.3 Klinisches Erscheinungsbild

Während Kleinkinder meistens bei einer Infektion asymptomatisch sind, weisen Jugendliche und Erwachsene sehr häufig eine ausgeprägte Symptomatik auf. Über 50% der Patientinnen und Patienten mit infektiöser Mononukleose weisen die klassischen Trias Fieber, Pharyngitis und Lymphadenopathie auf. Unter 10% der Infizierten haben eine Spleno- und Hepatomegalie und Petechien am weichen Gaumen. Seltener leiden Patientinnen und Patienten unter einer hämolytischen Anämie, Thrombozytopenie, einer aplastischen Anämie, Myokarditis, Hepatitis, Milzrupturen, Exanthem oder neurologischen Komplikationen wie einem Guillain-Barré Syndrom. (40)

Halsschmerzen	95%
Lymphadenopathie	80%
Müdigkeit	70%
Symptome des oberen Respirationstrakts	65%
Kopfschmerzen	50%
Verminderter Appetit	50%
Fieber	47%
Myalgie	45%

Tabelle 1: Die häufigsten Symptome bei infektiöser Mononukleose prozentuell aufgelistet (42)

Komplikationen werden bei der infektiösen Mononukleose allerdings eher selten beobachtet. Eine gefürchtete Komplikation ist die Splenomegalie. Hier ist die derzeitige Empfehlung, eine dreiwöchige Sportpause einzulegen und erst dann mit Kontaktsportarten

zu beginnen. Voraussetzung hierfür ist, dass die Patientinnen und Patienten afebril sind und ein normales Energielevel besitzen.(39,43)

Exantheme treten mit einer Wahrscheinlichkeit von drei bis 15% auf. Diese präsentieren sich makulopapulös. Bis zu 80% der Patientinnen und Patienten, welche bei einer EBV-Infektion mit einem Ampicillin Antibiotikum behandelt werden, entwickeln ein Arzneimittelexanthem.(44)

EBV ist auch mit dem Gianotti-Crosti-Syndrom assoziiert. Dieses Syndrom hat drei bestimmte Charakteristika. Zum Ersten zeigen sich erythematopapuläre Ausschläge an den Extremitäten, dem Gesicht sowie am Gesäß, welche drei Wochen lang bestehen bleiben. Zum Zweiten zeigt sich eine Lymphadenopathie und zum Dritten eine akute Hepatitis, welche meist anikterisch verläuft. (44,45)



Abbildung 5: Ein Gianotti-Crosti-Syndrom mit Papeln am Gesäß (45)

EBV wird auch eine karzinogene Komponente zugeschrieben, Es gibt Zusammenhänge mit der Entstehung von einem nasopharyngealen Karzinom, dem Burkitt-Lymphom oder Morbus Hodgkin. (40)

2.5.4 Diagnostik

Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit akut einsetzenden Halsschmerzen, Lymphadenopathie, Fieber und Schwächegefühl, sollte immer an eine infektiöse Mononukleose gedacht werden.

Um die klinische Diagnose zu sichern, werden heterophile Antikörpertests gemacht. Der Test ist einfach und billig, allerdings nicht spezifisch. (39)

Table 3 Staging EBV infection by enzyme immunoassay patterns

Stage of infection	VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG
Naïve	Negative	Negative	Negative
Acute primary ^a	1–2+	Negative–1+	Negative
Subacute ^b	3–4+	2–4+	Negative–1+
Convalescent ^c	Negative–3+	3–4+	Negative–2+
Past ^d (90–95 % of cases)	Negative	3+	3–4+
Past ^d (5–10 % of cases)	Negative	3+	Negative

^a0–3 weeks after onset of illness

^b3 weeks to 3 months after onset of illness

^c3–6 months after onset of illness

^d>6 months after onset of illness

Abbildung 6: Übersicht über die Antikörper und deren Verlauf (39)

75% der Patientinnen und Patienten haben Virus-Capsid-Antigen IgM (VCA-IgM) Antikörper beim Auftreten der Krankheit und 95% werden Antikörper entwickeln. Das Problem bei VCA-IgM ist die Kreuzreaktivität zu anderen Pathogenen wie dem Cytomegalievirus. VCA-IgG Antikörper kann man zwischen eins bis 118 Tagen nach der Infektion messen. Die Zeitspanne variiert hier sehr stark und ist sehr von dem Patienten oder der Patientin abhängig. Jede Person entwickelt nach durchgemachter EBV Infektion im Laufe der Erkrankung IgG Antikörper. Deshalb ist dieser Test der Goldstandard, um eine durchgemachte Infektion serologisch nachzuweisen. Dieser Test ist auch dem Epstein-Barr nuclear antigen - IgG (EBNA-1 IgG) Nachweis überlegen, da fünf bis 10% der Patientinnen und Patienten niemals EBNA-1-IgG Antikörper entwickeln. Kann man diese Antikörper allerdings nachweisen, kann eine akute Infektion ausgeschlossen werden. Bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten ist der beste Nachweis für eine EBV Infektion die Viruslast mittels PCR im Blut zu messen. Meist sind diese Infektionen keine Erstinfektionen, aber vereinzelt kommen diese dennoch vor. (39,40,42,44)

2.5.5 Therapie

So wie viele andere virale Infektionen sollte die infektiöse Mononukleose symptomatisch gegen das Fieber, die Schwäche und Halsschmerzen mit NSAR oder Paracetamol behandelt werden.

Zusätzlich ist es wichtig auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme zu achten. Bettruhe ist nicht unbedingt einzuhalten, obwohl eine körperliche Schonung sehr wohl zu empfehlen ist. Eine Isolation ist nicht nötig, da ein großer Prozentteil der Bevölkerung ohnehin Antikörper gegen EBV hat und man das Virus noch ein Jahr nach Infektion über Speichel übertragen kann.

Eine Therapie mit Ampicillin ist absolut kontraindiziert, da hier in bis zu 90% der Fälle ein Arzneimittelexanthem auftritt.

Es wurden fünf randomisierte Studien bezüglich der Behandlung der infektiösen Mononukleose mit Aciclovir durchgeführt. Man fand heraus, dass die Therapie eine starke Reduktion der Freisetzung der Viren zur Folge hat. Nach Absetzen von Aciclovir kam es hier jedoch zu einem Rebound und die Virusausscheidung stieg wieder an. Eine Metaanalyse von fünf Studien zeigte eine Reduktion der oropharyngealen Symptome bei 25 von 59 Personen, bei der Kontrollgruppe waren es 18 von 57. (46,47)

Oft werden Kortikosteroide gegen entzündliche Komplikationen wie Atemwegsobstruktion oder gegen Anämie sowie Thrombozytopenie verabreicht. Die Daten diesbezüglich werden allerdings kontrovers diskutiert und diese könnten möglicherweise die Viruselimination vermindern. Bei schweren Verläufen kann man eine eventuelle Indikation bezüglich der Kortikosteroidgabe stellen. (39)

2.6 Varizellen

2.6.1 Allgemeines

Varizellen werden durch das Varizella-Zoster-Virus ausgelöst, ein humanes Alphaherpesvirus. Bei Reaktivierung löst das Virus Herpes Zoster aus.

Varizellen kommen am häufigsten im Kindesalter vor, allerdings kann es auch erst beim Erwachsenen auftreten.

1892 wurde erstmals eine Relation zwischen Varizellen und Herpes Zoster beschrieben. Man hat beobachtet, dass Kinder, nachdem sie Kontakt mit Erwachsenen mit Herpes Zoster hatten, oftmals an Varizellen erkrankt sind. Die Ansteckung wurde anhand von Kindern demonstriert, welche nachweislich noch nicht an Varizellen erkrankt sind. Diese wurden mit Flüssigkeit, welche aus Läsionen des Herpes Zoster gewonnen wurden, beimpft.

Während Herpes Zoster lokalisiert verläuft, sind Varizellen über den ganzen Körper verteilt, allerdings konnte man histopathologisch anhand von Hautbiopsien Ähnlichkeiten beider Krankheitsbilder feststellen. (48,49)

Varizellen sind hochkontagiös, nach Kontakt infizieren sich 61-100% der Menschen.

Das Virus kommt weltweit vor und kann in fast allen Populationen nachgewiesen werden. Nach Erstinfektion verweilt das Virus in den sensorischen Spinalganglien. Nach Jahren kann es zu einer Reaktivierung des Virus kommen, diese äußert sich mit einem Ausschlag entlang eines Dermatoms und wird als Herpes Zoster bezeichnet. (49)

2.6.2 Pathogenese

Varizellen werden vorwiegend inhalativ, über virushaltige Sekrete, oder über direkten Hautkontakt als Schmierinfektion mit typischen Hautläsionen übertragen. Die erste Phase der Virusreplikation findet in den regionalen Lymphknoten, ungefähr um den zweiten bis vierten Tag statt. Die primäre Virämie ereignet sich um den vierten bis sechsten Tag. Ein zweiter Replikationszyklus findet in der Leber und in der Milz statt. Diese zweite virämische Phase befördert das Virus in den ganzen Körper, sowie in das kapilläre Endothel, tritt dort aus den Kapillaren in die Epidermis aus, wodurch schließlich der charakteristische Ausschlag entsteht. Dies geschieht um den 14 bis 16. Tag, bei einer ungefähren Inkubationszeit von 10 bis 23 Tagen.(48,50)

2.6.3 Klinisches Erscheinungsbild

Varizellen sind eine meist mild verlaufende Erkrankung, welche bei Erwachsenen jedoch häufig schwerer ausfällt als bei Kindern und Jugendlichen. Erwachsene leiden oft vermehrt an Hautläsionen sowie einer verlängerten Fieberphase.

Die Inkubationszeit ist relativ lange, durchschnittlich 14 bis 16 Tage, und wird gefolgt von einem kurzen Prodromalstadium von eins bis zwei Tagen mit Fieber um die 37,1°C bis 39,5°C, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit. Anschließend treten die charakteristischen Hauterscheinungen auf. Diese beginnen mit der Ausbildung von Makulae welche im Verlauf zu Papeln, Vesikeln und Pusteln werden sowie anschließend Schorf bilden. Der Ausschlag tritt üblicherweise nur am Körperstamm und am Kopf auf, die Extremitäten werden ausgespart.

Gegebenenfalls können auch die Mundschleimhaut oder die Konjunktiven betroffen sein. Die Hautläsionen können in den unterschiedlichen Stadien am Körper vorgefunden werden. Diese Läsionen lassen ihre oberflächliche Kruste meist nach eins bis zwei Wochen fallen, wobei eine Hypopigmentation der darunterliegenden Haut entstehen kann, welche oft einige Monate anhält. Eventuell können auch Narben durch die Läsionen entstehen. Die meisten Kinder haben zwischen 250 bis 500 oberflächliche Hautläsionen.

Bei manchen Kindern und Jugendlichen kommt es laborchemisch zu einem Anstieg der hepatischen Transaminasen. Dies hat, abgesehen von vermehrtem Auftreten von Erbrechen, keine Konsequenz für den Krankheitsverlauf.

Im Vergleich zu immunkompetenten Patientinnen und Patienten haben immunkomprimierte Kinder und Jugendliche oft schwerwiegende Probleme und Folgen der Erkrankung. Hier sind vor allem Patientinnen und Patienten mit Malignomen, kongenitalen Defiziten, Organtransplantationen, HIV-Infektion oder mit einer hochdosierten Kortikosteroidtherapie betroffen. Diese Personen leiden unter einem verstärkten Ausbruch der Hautläsionen, welche auch länger als eine Woche persistieren können, höherem Fieber, Hepatitis und einer Mitbeteiligung der Lunge, welche sich in einer viralen Pneumonie äußern kann. (48–51)

2.6.4 Komplikationen

Die häufigste Komplikation, stellt eine bakterielle Superinfektion dar, meistens mit Staphylokokkus aureus oder β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A. Für gewöhnlich befällt eine solche Infektion primär die Haut, es können allerdings auch andere Organe befallen werden und im Falle dessen eine Pneumonie, eine Arthritis oder eine nekrotisierende Fasziiitis auslösen und kann dadurch lebensbedrohlich sein.

Auch neurologische Komplikationen können entstehen, allen voran die Varizellen Enzephalitis und die zerebelläre Ataxie.

Ebenso können Varizellen eine Vaskulitis der kleinen und großen Gefäße des Gehirns auslösen, wodurch die Patientinnen und Patienten Monate nach dem Auftreten der Erkrankung einen Schlaganfall erleiden können. Diese Schlaganfälle werden oft nicht als Komplikation der Erkrankung erkannt, da diese meist zeitlich versetzt auftreten. (48–50)

Das Vorkommen und der Schweregrad der Komplikation nimmt mit dem Alter direkt proportional zu. (50)

2.6.5 Diagnostik

Für gewöhnlich erfolgt bei klassischem, klinischen Bild die Diagnose über die Beurteilung des Exanthems. Falls die Diagnose visuell nicht möglich ist, kann man anamnestisch eine Exposition erfragen und gegebenenfalls anhand derer die Diagnose stellen.

Zusätzlich dazu sollte immer nach einer stattgehabten Varizellen-Infektion gefragt werden. In unklaren Fällen kann eine PCR Untersuchung erfolgen. Hier wird insbesondere das Sekret der Hautläsionen untersucht. Man kann aber auch Liquor, Bronchiallavage-Flüssigkeit, EDTA Blut und Amnionflüssigkeit heranziehen. Die Testung des Liquors hat große Bedeutung bei neurologischen Komplikationen und die Testung der Amnionflüssigkeit bei der pränatalen Diagnostik. Bei immunsupprimierten Patientinnen und Patienten kann die Bestimmung aus dem EDTA Blut das potenzielle Risiko einer Dissemination vorhersagen. (49,51,52)

Die serologische Bestimmung von Antikörpern ist vor allem bei anfälligen Patientinnen und Patienten indiziert, um anschließend eine aktive oder passive Immunisierung zu verabreichen.

Durch die hohe Rate der Serokonversion ist es ansonsten nicht üblich, den IgG nach der Impfung zu überprüfen.

Vier bis acht Wochen nach durchgemachter Varizellen-Infektion besteht der Höhepunkt an Antikörpern. Der Antikörper-Titer ist nach durchgemachter Infektion wesentlich höher als nach aktiver Immunisierung. (49,51)

2.6.6 Therapie

Meist ist die Krankheit selbstlimitierend und heilt von selbst wieder ab. Die Therapie beschränkt sich lediglich auf Symptomenkontrolle. Hierfür werden üblicherweise Paracetamol gegen das Fieber, Calamine gegen den Juckreiz und eventuell Flüssigkeit zugeführt, um den Wasseraushalt aufrecht zu erhalten. Die Therapie mit Acetylsalicylsäure sollte dringlich vermieden werden, da bei Gabe das Risiko eines Reye's Syndroms besteht. Ebenso sollten NSAR wie Ibuprofen vermieden werden, da es hier vermehrt zu Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A kommt. (48,51,52)

Eine Therapie mit oralem Aciclovir ist für gewöhnlich nicht nötig und sollte nur Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko schwer zu erkranken oder auch diejenigen, die schwer erkrankt sind gegeben werden. Die orale Einnahme von Aciclovir für fünf Tage spätestens 24 Stunden nach Auftreten des Exanthems hat einen leicht besseren Krankheitsverlauf angezeigt.

Wie bei allen Arzneimitteln können auch bei Aciclovir Nebenwirkungen auftreten. Häufigere Nebenwirkungen wären eine Phlebitis, die Bildung eines Ausschlags, Übelkeit und das Auftreten von neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Schwindel.

Es besteht weiterhin die Chance, dass Aciclovir eine Resistenz gegenüber dem Varizella-Zoster-Virus bildet. Diese Resistenz ist allerdings selten beim Varizella-Zoster-Virus und vermehrt beim Herpes-Simplex-Virus ein Problem.

Bei einer Resistenz von Aciclovir gegenüber dem Varizella-Zoster-Virus wird die Indikation für Foscarnet gestellt. Foscarnet inhibiert die Synthese der VZV-DNA-Polymerase. Intravenös werden 180 mg/kg Körpergewicht pro Tag auf zwei Dosen verabreicht. (51)

Die Prävention gegenüber Varizellen erfolgt mittels aktiver Immunisierung. Hierzu gibt es zwei verschiedene Impfungen. Entweder eine alleinige Antigen Impfung oder eine Kombination der Varizellen Impfung mit Mumps, Masern und Röteln. Alle Impfungen benutzen den sogenannten „Oka Stamm“ des Varizella-Zoster-Virus, welcher von einem gesunden Kind mit Varizellen isoliert wurde.

Bei Kindern im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren ist eine zweimalige Impfung von 0,5 Milliliter entweder des alleinigen Antigen Impfstoffs oder des MMRV Impfstoffs indiziert. Die zweite Dosis kann frühestens nach drei Monaten erfolgen. Alle Kinder sollten im Alter von 12-15 Monaten die erste Dosis bekommen und die zweite im Alter von 4-6 Jahren, wobei diese auch früher erfolgen kann.

Jugendliche über 13 Jahren sollten ebenso eine zweimalige Verabreichung des Impfstoffs bekommen. Die Zeitspanne zwischen den beiden Impfungen sollte mindestens 28 Tage betragen.(49,53)

2.7 Hand-Mund-Fuß Krankheit

2.7.1 Allgemeines

Die Hand-Mund-Fuß Krankheit wurde erstmals 1958 von Robinson et al. beschrieben. In Toronto wurde ein Ausbruch der Erkrankung bei 60 Personen beobachtet darunter waren 47 Kinder. Es konnte das sogenannte Coxsackie A16 isoliert werden. (54)

Lange Zeit hat man dieser Erkrankung keine besondere Beachtung geschenkt, weil sie als sehr milde galt, jetzt weiß man allerdings, dass auch ernste Komplikationen auftreten können.

Am häufigsten waren das Enterovirus 71 und das Coxsackie A16 für den Ausbruch dieser Erkrankung verantwortlich.(55–57)

2.7.2 Pathogenese

Die Erkrankung betrifft nur den Menschen.

Die intrafamiliäre Übertragung spielt eine große Rolle. Einer prospektiven Studie zufolge wurde das Enterovirus 71 bei 52% der Betroffenen im eigenen Haushalt übertragen, während die Übertragungswahrscheinlichkeit bei Kindern unter sechs Jahren 84% betrug. Die Übertragung des Enterovirus findet vorwiegend fäkal-oral, oral-oral, sowie über den respiratorischen Trakt statt. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich drei bis sechs Tage und das Virus kann sogar vier bis acht Wochen nach Einsetzen der Erkrankung noch über den Stuhl ausgeschieden werden. Im Speichel ist man allerdings weniger lange infektiös. (58)

2.7.3 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild ist äußerst variabel. Es gibt sogar einige Patientinnen und Patienten, die bei einer Infektion asymptomatisch bleiben oder nur geringgradige Krankheitssymptome entwickeln. Meistens zeigt sich die Erkrankung mit Abgeschlagenheit, oralen Ulzerationen, welche Halsschmerzen verursachen können sowie einem vesikulären Exanthem an Händen und Füßen, können aber auch die Genitalregion und das Gesäß betreffen. Ebenso besteht meist ein leichtes Fieber, das innerhalb von zwei Tagen rückläufig ist. Die oralen Läsionen entstehen für gewöhnlich eins bis zwei Tage nach Einsetzen des Fiebers. Die häufigsten Lokalisationen für diese sind die Zunge, die Wangenschleimhaut sowie der Gaumen. Aus diesen erythematösen oralen Makulae entwickeln sich Vesikel, welche anschließend aufplatzen und Ulzerationen verursachen. Eine häufige Komplikation bei dieser Erkrankung ist eine Dehydrierung, durch den häufig schmerzhaften Schluckvorgang.(55,56)



Abbildung 7: Typische Lokalisation der Hand-Mund-Fuß-Krankheit an der Fußsohle. (55)



Abbildung 5: Typische orale Erosionen bei einer Hand-Mund-Fuß-Krankheit.(55)

Die Läsionen sind für gewöhnlich Vesikel, umgeben von einem Erythem. Sie können sich aber auch als Makulae, Papeln oder sogar Bullae präsentieren. Besagte Läsionen jucken nicht und verschwinden nach sieben bis zehn Tagen von selbst. (55)

Beim Enterovirus 71 entstehen, im Gegensatz zum Coxsackievirus A16, häufiger schwerwiegendere Symptome. Bei Infektion mit dem Enterovirus 71 leiden Patientinnen und Patienten häufiger an hohem Fieber über 39°C für mehr als drei Tage. Ebenso hat man

herausgefunden, dass das Enterovirus 71, sowie das Enterovirus 68, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit neurologischen Komplikationen wie zum Beispiel einer aseptischen Meningitis, einer akuten schlaffen Lähmung und einer Hirnstamm-Enzephalitis einhergeht. Dies kann schwere Langzeitfolgen, wie zum Beispiel Fazialisparesen oder Extremitätenschwäche, bis hin zu Atrophien verursachen.

Das Coxsackievirus A6 und A16 geht einer Studie zufolge mit wesentlich weniger neurologischen Komplikationen einher. Hier hatten nur 2,4% von 141 Patientinnen und Patienten neurologische Symptome. Diese haben allerdings keine Langzeitfolgen davongetragen. (58)

Es gibt auch für die Hand-Mund-Fuß Krankheit untypische Hautläsionen die auftreten können, die man per Blickdiagnose nicht leicht erkennen kann. So können verstärkt ausgeprägte Exantheme auftreten, die nicht nur Füße und Hände, sondern auch Extremitäten und den Rumpf befallen. Es gibt das „Ekzema coxsackium“, dabei treten Erosionen in typischen Gebieten einer atopischen Dermatitis auf. Ebenso können „Gianotti-Crosti“-ähnliche Läsionen am Gesicht, an den Armen und an den Beinen auftreten. Hier ist der Rumpf weniger betroffen. Auch können Bullae auftreten, hier sind meist Säuglinge unter einem Jahr betroffen. (55)

2.7.4 Diagnostik

Normalerweise ist das Krankheitsbild eindeutig klinisch zu diagnostizieren und es bedarf keiner weiteren Testung. In Fällen eines atypischen Verlaufs, kann es allerdings sehr sinnvoll sein, die Diagnose zu bestätigen, da die Hauterscheinungen häufig mit anderen entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen verwechselt werden. Die Differentialdiagnose Herpes Simplex sollte ausgeschlossen werden, um eine Therapie mit Aciclovir nicht zu verzögern. In schweren Fällen kann eine reverse-transcription polymerase chain reaction (rt-PCR) um das Virus in Vesikelflüssigkeit, einem oropharyngealen Abstrich oder einer Stuhlprobe nachzuweisen. (55,58)

2.7.5 Therapie

In den meisten Fällen heilt die Krankheit von allein aus und man versucht den Hydrationsstatus sowie den Ernährungsstatus aufrecht zu erhalten. Genügend Flüssigkeit, systemische Analgesie sowie das Füttern mit Spritzen können hier ausschlaggebend sein.

In Regionen mit vermehrtem Auftreten von Enterovirus 71, hat sich eine intravenöse Gabe von Immunglobulin G als nützlich erwiesen. (55,59)

Allerdings haben andere Studien herausgefunden, dass bestimmte IgG Subklassen, insbesondere IgG3, das Risiko für eine schwere Infektion von Enterovirus 71 erhöhen.(60)

Die Einnahme von Glukokortikoiden ist kontraindiziert, da es dadurch zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines schwerwiegenden Verlaufs kommt. (55)

Die beste Prävention gegenüber der Krankheit sind regelmäßiges Händewaschen, das Desinfizieren von kontaminierten Oberflächen und das Fernbleiben der erkrankten Kinder von Schulen und Kindergärten.(55)

3 Bakterielle Exantheme

3.1 *Staphylococcal scalded skin syndrome*

3.1.1 Allgemeines

Das „Staphylococcal scalded skin syndrome“ (SSSS) auch bekannt als Morbus Ritter, ist eine lebensgefährliche, dermatologische Erkrankung.(61) Sie wird durch Staphylokokkus aureus hervorgerufen, ein Gram-positives Bakterium, welches in der Nähe der Nase und der umliegenden Haut gefunden wird.(62) Es sind hauptsächlich Neugeborene und Kinder betroffen, wegen des von ihnen noch nicht vollständig ausgeprägten Immunsystems, sowie der schwachen renalen Clearance der von Bakterien produzierten Toxine.(61) 62% der Patientinnen und Patienten sind unter zwei Jahre alt und 98% sind unter sechs Jahre alt. Es ist möglich, dass diese Erkrankung im Erwachsenenalter auftritt, hier kommt es aber hauptsächlich bei immunkomprimierten und multimorbiden Personen vor. (63)

Die Prävalenz beträgt 0,09 bis 0,56 Fälle pro eine Million Einwohnerinnen und Einwohner. Das Verhältnis von den betroffenen Geschlechtern ist im Kindesalter ungefähr gleich, im Erwachsenenalter sind zwei Mal mehr Männer als Frauen betroffen. Die Erkrankung kommt saisonal gehäuft im Sommer und Herbst und weniger oft im Winter vor. (61)

3.1.2 Pathogenese

Das zugrundeliegende Bakterium ist Staphylokokkus aureus. Die Anzahl der Trägerinnen und Träger dieses Bakteriums ist stetig am Steigen. Auch wenn ein Großteil der Stämme Methicillin-sensitiv sind, kommen immer häufiger auch Methicillin-resistente Bakterien, welche SSSS hervorrufen, vor. Staphylokokkus aureus produziert mehrere Toxine und Enzyme, obwohl nur fünf Prozent der isolierten Bakterien in Menschen die verursachenden Toxine, Enterotoxin A (ETA) und Enterotoxin B (ETB), produzieren, welche SSSS hervorrufen können. Menschen, die durchgehend einen Strang mit fibronectin binding protein B (fnbB) Gen in der Nase tragen, haben ein erhöhtes Risiko für eine Infektion. Staphylokokkus Aureus der „Phage group II“, Typ 71 und 55/71, produzieren ein Toxin, welches hämatogen streut und die Haut großflächig auflockert. ETA und ETB sind

Serinproteasen, die sich in der Haut sammeln. Zunehmend sammeln sich diese Toxine in der Haut und verdauen Desmoglein-1, diese gehören zu den desmosomalen Cadherinen, welche verantwortlich für den Interzellularkontakt sind. Daraus resultiert ein Mangel an Desmoglein-1 im Stratum granulosum der Epidermis und in weiterer Folge führt dies zu einem verminderten Interzellularkontakt der Keratinozyten. Es entstehen Bullae und eine Abtragung der Haut. (61,64)

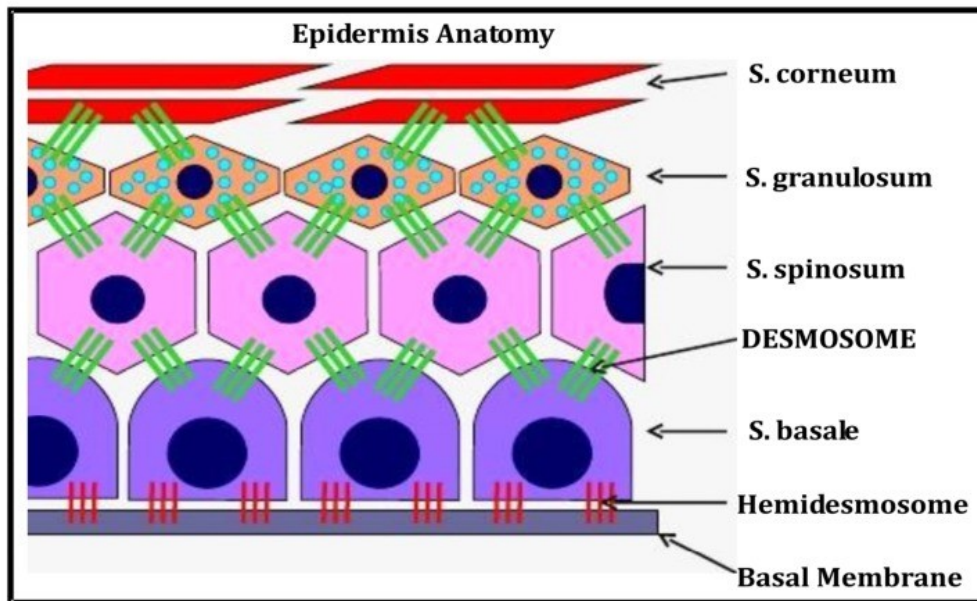


Abbildung 9: Die einzelnen Schichten der Epidermis. Desmosomen verbessern den Zusammenhalt der Zellen und wirken so Scherkräften entgegen.(62)

Ein neuer Klon von Staphylokokkus aureus wurde gefunden, der nicht nur SSSS, sondern auch Impetigo verursacht. Er gehört zum ST121 Strang. Ungefähr 95% der Stränge die diesem Klon angehören produzieren die Toxine ETA und ETB. (61,64)

Das Bakterium wird ebenfalls von Mensch zu Mensch mittels Tröpfcheninfektion oder über geteilte Handtücher übertragen. Personen die das Bakterium in sich tragen aber keine Symptome haben, können trotzdem als übertragende Personen fungieren.(62)

3.1.3 Klinisches Erscheinungsbild

Die Erkrankung startet typischerweise mit Fieber und Rötung der gesamten Haut. Nach ein bis zwei Tagen entstehen flüssigkeitsgefüllte Bläschen am gesamten Körper. Diese Bläschen brechen nach einiger Zeit auf und die Haut sieht ähnlich wie bei einem Sonnenbrand aus. Anschließend blättert diese ab. Das Exanthem beginnt meist an der Leiste, den Achseln, der Nase und den Ohren. Zunächst entsteht dieser küchenrollenähnliche Ausschlag mit flüssigkeitsgefüllten Bläschen. Von dort aus breitet sich das Exanthem rasch zu den Beinen und dem Rumpf aus. Bei Neugeborenen ist sehr oft die Windelgegend betroffen.

Typisch für die Erkrankung ist das sogenannte Nikolski-Phänomen I, bei welchem bei leichtem Reiben an der Haut, eine erythematöse feuchte Abblätterung der Haut entsteht. Begleitet wird das SSSS von Schmerzen des Exanthems, allgemeiner Schwäche und Dehydratation. (62,63)



Abbildung 10: Diffuses Erythem und Abschuppung der Haut bei SSSS (61)

3.1.4 Komplikationen

Eine große Gefahr der Erkrankung ist das Eindringen von anderen Bakterien über die nicht intakte Haut in das Gefäßsystem, was zu einer Sepsis führen kann. Ein weiteres Risiko birgt der Flüssigkeitsverlust über das Exanthem, welcher das Krankheitsbild noch weiter verschlimmern kann. Bei vermehrtem Kratzen der Kinder, kann es zur Narbenbildung kommen. Ohne manipulative Einwirkung verheilen die Wunden allerdings problemlos. Ebenso kann es zu einer postinfektiösen Glomerulonephritis kommen. Hier leidet die Patientin oder der Patient unter braunem Urin, eine Schwellung des Abdomens sowie der Knöchel, Hämaturie und einer reduzierten Ausscheidungsmenge. (62)

3.1.5 Diagnostik

Die Diagnose basiert auf klinischen, histologischen und mikrobiologischen Funden.

Die klinischen Auffälligkeiten wären das Auftreten eines Erythems, die Ablösung der Haut sowie die Entwicklung von Bullae.

Histologisch sieht man einen intraepidermalen Spalt durch das Stratum granulosum. Mikrobiologisch wichtig ist der Nachweis von ETA und ETB produzierenden Staphylokokkus aureus.

Des Weiteren ist der Ausschluss eines Pemphigus foliaceus mit direkter oder indirekter Immunfluoreszenz sehr wichtig. (65)

3.1.6 Therapie

Das wichtigste ist eine schnelle Diagnose sowie die sofortige intravenöse Gabe eines Antibiotikums sensibel gegen Staphylokokken. Hierfür kommen beispielsweise Nafcillin, Oxacillin oder Flucloxacillin in Frage. Bei Penicillinallergie kann Clarithromycin oder Cefuroxim verwendet werden. Wenn der Patient oder die Patientin schwer krank ist oder die örtliche MRSA Rate sehr hoch ist, sollte Vancomycin verwendet werden.

Zusätzliche Maßnahmen wie die Pflege der Wunden, damit keine zusätzlichen Keime in den Körper kommen, ein Aufrechterhalten des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts sind hilfreich. Bei Fieber und Schmerzen kann Paracetamol oder Ibuprofen gegeben werden.

Die Anwendung von Glukokortikoiden ist kontraindiziert, da dadurch die Symptomatik weiter verschlechtert wird. (61,65)

3.2 Toxisches Schock Syndrom

3.2.1 Allgemeines

Das toxische Schock Syndrom (TSS) ist eine lebensgefährliche Erkrankung, meist hervorgerufen durch Toxin produzierende Stränge von Staphylokokkus aureus und Streptokokkus pyogenes. Streptokokken der Gruppe G und C, sowie Yersinia pseudotuberculosis können ebenfalls ein TSS hervorrufen. Das durch Staphylokokken verursachte toxische Schock Syndrom wurde erstmals 1978 und das durch Streptokokken verursachte toxische Schock Syndrom wurde 1987 entdeckt. Die Inzidenz von TSS, welches durch Staphylokokkus aureus verursacht ist, beträgt 0,5/100.000 und durch Streptokokken verursacht 0,4/100.000 Einwohnerinnen und Einwohner. Hier gibt es aber auch regionale Unterschiede. Die Mortalität bei menstruierenden Frauen mit einem durch Staphylokokkus aureus verursachten toxischen Schock Syndrom liegt unter fünf Prozent, bei nicht menstruierende Frauen beträgt sie 5-22% und bei einem durch Streptokokken verursachten toxischen Schock Syndrom liegt die Mortalität sogar bei 30-70%. Die Mortalität bei Kindern ist allerdings geringer als bei Erwachsenen. (66,67)

3.2.2 Pathogenese

Das toxische Schock Syndrom entsteht durch eine Induktion von T-Zellen, ausgelöst durch die Superantigene Toxic shock syndrome toxin – 1 (TSST-1), Enterotoxin B oder C bei Infektion mit Staphylokokken, oder durch Exotoxin A und B bei Infektion mit Streptokokken. Superantigene stimulieren die klonale T-Zell-Proliferation durch direkte Verbindung des MHC – Klasse 2 der Antigen-präsentierenden-Zellen mit den T-Zell-Rezeptoren. Dadurch kommt es zu einem Zytokin-Sturm mit einer Überproduktion von

Interferon-Gamma, Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor alpha und beta. Zusätzlich dazu verursacht TSST-1 einen lokalen Gefäßschaden und führt zu einem Kapillarleck und Hypotension. Bei menstruierenden Frauen wird TSS typischerweise durch TSST-1, bei nicht menstruierenden Frauen zu 50% durch TSST-1 und zu 50% durch Enterotoxine ausgelöst.(66)

Das menstruationsabhängige TSS steht im Zusammenhang mit Tampon Gebrauch, wobei durch eine veränderte Zusammensetzung der Tampons diese Art von TSS zurückgegangen ist. Das nicht menstruationsabhängige, durch Staphylokokken verursachte TSS kommt heutzutage häufiger vor. Dieses ist mit fokalen Infektionen, Weichteilverletzungen, Abtreibungen oder Verbrennungen assoziiert. Das durch Streptokokken verursachte TSS kommt häufig nach viralen Infektionen oder einer Pharyngitis vor. (68)

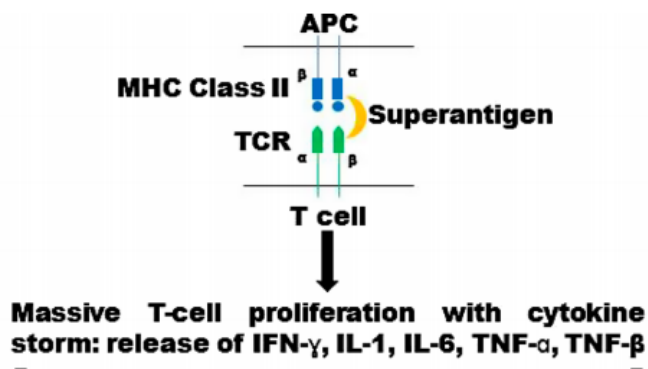


Abbildung 11: Bildliche Anschauung der Entstehung eines Zytokin-Sturms (66)

3.2.3 Klinisches Erscheinungsbild

Das durch Staphylokokken hervorgerufene TSS präsentiert sich zunächst sehr unspezifisch mit Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien, gastrointestinalen Symptomen, Verwirrtheit und Hypotension. Diese Hypotension kann man im Rahmen der Erkrankung auch mit einem septischen Schock oder anderen viralen Exanthemen verwechseln. Diese Art von TSS beginnt für gewöhnlich mit einer Erythrodermie am Körperstamm, welche sich bis zu den Extremitäten fortleiten kann. Auch die Handinnenflächen, sowie die Fußsohlen können

mitbeteiligt sein. Ebenso kann eine konjunktivale Hyperämie sowie eine Erdbeerzunge auftreten. Die Abschuppung der Haut tritt für gewöhnlich nach eins bis zwei Wochen auf. Das durch Streptokokken verursachte TSS verläuft sehr ähnlich, mit ein paar nennenswerten Unterschieden. Auch diese Form kann mit einem Ausschlag einhergehen, allerdings etwas seltener. Das Exanthem ist scarlatiniform. Außerdem kommen statistisch gesehen bei diesem TSS Vesikel, Bläschen und Bullae häufiger vor. (66)

3.2.4 Diagnostik

Aufgrund der Schwere der Erkrankung, lässt sich häufig ein pathologisches Labor finden. Das weiße Blutbild besteht zumeist aus über 90% reifen und unreifen Neutrophilen. Zusätzlich dazu findet sich oft eine Anämie und eine Thrombozytopenie. Durch die Mitbeteiligung der Nieren finden sich auch oft erhöhte Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin-Werte im Blut.

Bei Rhabdomyolyse sind auch die CK-Werte im Blut erhöht. Ebenso kann es zu Elektrolytverschiebungen wie Hyponatriämie, Hypokalziämie, Hypophosphatämie und Hypalbuminämie kommen. Blutkulturen sind bei einem durch Streptokokken verursachten TSS in 60% der Fälle positiv, bei Staphylokokken-verursachtem TSS in lediglich unter fünf Prozent der Fälle. (68)

Table 1. Centers for Disease Control and Prevention TSS Diagnostic Criteria

TSS Type	Criteria
Staphylococcal TSS	<p>Clinical Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fever: > 38.9°C or 102.0°F - Rash with diffuse macular erythroderma - Desquamation 1–2 weeks after rash onset - Hypotension with SBP ≤ 90 mm Hg (adults) or ≤ 5th percentile by age (<16 years old) - Multi-organ involvement (three or more systems): Gastrointestinal (vomiting/diarrhea), Muscular (severe myalgias or creatine kinase ≥ 2 times upper limit of normal), Mucous membrane involvement, Renal (BUN or Cr ≥ 2 times upper limit of normal or urinary sediment with pyuria with no urinary tract infection), Hepatic (total bilirubin, ALT or AST ≥ 2 times upper limit of normal), Hematologic (platelets ≤ 100,000/mm³), Neurologic (alteration in consciousness without focal neurologic signs when fever and hypotension are absent) <p>Laboratory Criteria (these must be negative if obtained):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blood or cerebrospinal fluid cultures (blood cultures may be positive for <i>Staphylococcus aureus</i>) - Serologies for Rocky Mountain spotted fever, leptospirosis, or measles <p>Classification:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Probable: > 4 clinical criteria and laboratory criteria met - Confirmed: 5 clinical criteria and laboratory criteria met, including desquamation
Streptococcal TSS	<p>Clinical Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotension with SBP ≤ 90 mm Hg (adults) or ≤ 5th percentile by age (<16 years old) - Multi-organ involvement (two or more systems): Gastrointestinal (vomiting/diarrhea), Muscular (severe myalgias or creatine kinase ≥ 2 times upper limit of normal), Mucous membrane involvement, Renal (Cr ≥ 2 mL/dL or Cr > 2 times upper limit of normal, > twofold elevation from patient baseline), Hepatic (total bilirubin, ALT, AST ≥ 2 times upper limit of normal), Hematologic (platelets ≤ 100,000/mm³, disseminated intravascular coagulation, or > twofold elevation from patient baseline), Acute respiratory distress syndrome, Skin (generalized erythematous macular rash that can desquamate), Soft tissue necrosis (gangrene, myositis, necrotizing fasciitis) <p>Laboratory Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Group A <i>Streptococcus</i> isolation from culture <p>Classification:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Probable: All clinical criteria met and absence of other etiology for illness with isolation of group A <i>Streptococcus</i> from nonsterile site. - Confirmed: All clinical criteria met and isolation of group A <i>Streptococcus</i> from sterile site (blood, cerebrospinal fluid, synovial fluid, pleural/pericardial fluid)

TSS = toxic shock syndrome; SBP = systolic blood pressure; BUN = blood urea nitrogen; Cr = creatinine; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase.

Abbildung 12: Diagnostische Kriterien für TSS (68)

In der Notaufnahme können diese Kriterien allerdings sehr oft schwierig angewendet werden, da diese für wissenschaftliche und nicht für klinische Zwecke erstellt wurden. Außerdem präsentieren sich manche Symptome erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Hinzu kommt, dass sich andere Erkrankungen sehr ähnlich dem TSS präsentieren, wie zum Beispiel der septische Schock, Meningokokkensepsis und primäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Wenn man ein TSS vermutet, aber die Kriterien nicht erfüllt werden, sollte trotzdem unverzüglich mit einer Therapie begonnen werden. (68)

3.2.5 Therapie

Patientinnen und Patienten sollten anhand der Sepsis Guidelines behandelt werden. Flüssigkeitsgabe ist wichtig wegen des Kapillarlecks und des daraus resultierenden Flüssigkeitsverlusts.

Tiefsitzende Weichteilinfektionen sind häufig Auslöser für systemische Infektionen, daher sollte ein chirurgisches Debridement von Wunden und eine Drainage von Abszessen

ehestmöglich erfolgen. Um einen Fokus zu finden, ist oft ein CT oder MRT notwendig. Bei dem durch Staphylokokken verursachten TSS sollte immer die Möglichkeit der menstrualen TSS berücksichtigt werden. Demnach sollte in einer Notfallsituation und Anzeichen einer Sepsis bei noch menstruierenden Frauen an die Möglichkeit eines nicht gewechselten Tampons gedacht werden.

Antibiotika sollten *Staphylokokkus aureus* und *Streptokokkus pyogenes* abdecken. Vancomycin, Clindamycin oder Linezolid können beispielsweise angewendet werden. Clindamycin hat den Vorteil, dass es den Eagle-Effekt verhindert und die Superantigen-Toxin-Produktion inhibiert. Die Kombination von Clindamycin und einem Beta-Laktam Antibiotikum hat sich als besonders effektiv herausgestellt. Clindamycin sollte nicht als Monotherapie angewendet werden, da es eher bakteriostatisch als bakterizid wirkt und die Resistenzrate dadurch angestiegen ist. Die Gabe von Linezolid reduziert die Toxin-Produktion von *Staphylokokkus aureus* und Streptokokken der Gruppe A.

Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (1-2g/kg Körpergewicht) als Einmaldosis kann auch effektiv sein, hierzu gibt es allerdings noch sehr wenige Studien. Es inhibiert die T-Zell Aktivierung durch Deaktivierung der Superantigene. Dadurch kommt es zu einer verminderten Zytokin-Produktion.

Die einzige Möglichkeit der Prävention ist die jährliche Influenza Impfung, um die Post-Influenza TSS zu verhindern. (66–68)

3.3 Meningokokken-Erkrankung

3.3.1 Allgemeines

Die Erkrankung wird durch *Neisseria meningitidis* verursacht. Es infiziert ausschließlich Menschen und lebt im oberen Respirationstrakt. Es ist ein aerober, gramnegativer Diplokokkus und wächst sehr gut auf Blutagar und Schokolade. Alle Neisserien sind Katalase- und Oxidase-positiv. Das Bakterium kann in 10 Serogruppen unterteilt werden. Die Serogruppen A, B, C, W, Y und X sind für die meisten Infektionen verantwortlich. Hier gibt es allerdings regionale Unterschiede. (69,70)

Die Serogruppen B und C kommen am häufigsten in Europa und Amerika vor, während die Serogruppen A und C häufiger in Asien und Afrika vorkommen. In Europa variiert die Inzidenz je nach Land von 0,2 bis 14/100.000 Einwohnerinnen und Einwohner. (71,72)

3.3.2 Pathogenese

Das Bakterium wird über Aerosole oder Sekretionen übertragen. Sie setzen sich an den Mikrovilli der zilienlosen Mukosazellen des Nasopharynx fest und vermehren sich dort. Die Pili sind Adhäsine und binden an den CD-46 Rezeptor. Dann binden Opa und Opc an den CD-66 und den Heparansulfat Proteoglykan Rezeptor. Diese Bindung stimuliert die Verschlingung der Meningokokken. Das Überleben der Meningokokken in den Epithelzellen wird wahrscheinlich durch IgA1 Proteasen und porB möglich gemacht. Fünf bis 10% der Erwachsenen sind asymptomatische Trägerinnen und Träger von *Neisseria meningitidis*. In seltenen Fällen penetriert das Bakterium die Mukosa und verursacht so eine systemische Erkrankung. Bei den meisten Personen sollte keine Krankheit ausbrechen, sondern sich Antikörper bilden. (72)

3.3.3 Klinisches Erscheinungsbild

An Meningokokken sollte bei einem Kind mit akut auftretender Sepsis oder Meningitis gedacht werden. Die Inkubationszeit kann bis zu 10 Tagen betragen, meist liegt sie jedoch unter vier Tagen. Die Erkrankung präsentiert sich sehr variabel. Von Fieber, zu Meningitis

und Sepsis, oder einem fulminanten Verlauf bis hin zum Tod kann alles vorkommen. Anfangs leiden die Patientinnen und Patienten häufig an Fieber und einer Entzündung des oberen Respirationstrakts. Kinder präsentieren sich vermehrt mit Meningitis während bei Erwachsenen die Sepsis dominiert. Die Sepsis präsentiert sich mit Fieber und einem petechialen oder purpurnen Ausschlag, welcher sich zur Purpura fulminans entwickeln kann. Hypotension, Multiorganversagen und Einblutung in die Nebennieren (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) können ebenso die Folge sein.

Nicht spezifische Symptome wie Gelenkschmerzen, Erbrechen oder Bauchschmerzen können auch auftreten. Der Ausschlag beginnt mit Makulae, Papeln oder Urtikaria, wird aber innerhalb von ein paar Stunden nach Krankheitsbeginn zu einem petechialen Exanthem. Infektionen mit CMV, EBV oder Masern können ähnlich aussehende Ausschläge verursachen. (69,72,73)



Abbildung 13: Entwicklung eines petechial-purpurnen Ausschlags bei Meningokokken Infektion. Die Fotos wurden in 30-minütigem Abstand aufgenommen. (74)

Eine durch hämatogene Streuung bedingte Meningitis entsteht bei rund 50% der infizierten Patientinnen und Patienten. Symptome hierfür wären Kopfschmerzen, Fieber, Nackensteifigkeit, Übelkeit, Photophobie und ein verschlechterter mentaler Zustand. Bei Säuglingen kann die Nackensteifigkeit ausbleiben. (72)

Weniger häufige Komplikationen die auftreten können sind eine Pneumonie, septische Arthritis, Epiglottitis, Osteomyelitis, Urethritis und Perikarditis. Reaktive Komplikationen wie die Arthritis, Vaskulitis und Perikarditis können ein paar Tage nach der Therapie beginnen und nach rund 10 Tagen wieder regredient sein. (69)

3.3.4 Diagnostik

Typische Symptome der Erkrankung sind Fieber und ein nicht wegdrückbares Exanthem. Eltern kann man den „Tumbler-test“ ans Herz legen. Hier legt man ein Glas auf die petechialen Stellen. Sind diese nicht wegdrückbar, sollte unbedingt eine Abklärung bezüglich Meningokokken Sepsis erfolgen. Wenn das Exanthem livide ist und einen Durchmesser von über zwei Millimeter aufweist und das Kind zusätzlich hohes Fieber hat, ist eine Infektion mit Meningokokken sehr wahrscheinlich. Zwei bis 11% der Kinder mit einem petechialen Ausschlag haben eine Meningokokken Infektion, beim Rest ist er typischerweise viral bedingt. Es ist nahezu unmöglich, das nicht-wegdrückbare Exanthem bei einer Meningokokkeninfektion von einem viralen Exanthem zu unterscheiden. Man hat beobachtet, dass Kinder, die im Verlauf mit einem septischen Schock auf die Intensivstation kommen, früh kalte Hände und Füße sowie eine marmorierte Haut hatten. (74)

Die Diagnose wird üblicherweise mit positiven Blut- oder Liquorkulturen gestellt. Auch kann man eine Kultur einer Hautläsion abnehmen, um die Diagnose zu stellen. Kulturen sind der Goldstandard, da sich hier auch eine Resistenztestung machen lässt. Diese sollten vor dem Start der Antibiose abgenommen werden. Die Blutkulturen sind in 40-75% der Fälle positiv, die Liquorkulturen in 90% der Fälle. Andere Laborparameter wie erhöhte Leukozyten und Proteine, sowie erniedrigte Glukose im Liquor können hilfreich sein, eine zentralnervöse Beteiligung abzuschätzen, beispielsweise, wenn schon mit Antibiotikagabe begonnen wurde. Eine Hautbiopsie und Kultur des Ausschlags zeigen eine endotheliale Nekrose. Ebenso ist es möglich, eine PCR von Blut oder Liquor zu machen, vor allem bei Patientinnen und Patienten, die schon eine Antibiose erhalten haben. Auch hier bleibt

allerdings die Kultur der Goldstandard. Nach den Center of Disease Control and Prevention (CDC) Kriterien ist ein Fall dann bestätigt, wenn *Neisseria meningitidis* mittels Kultur oder PCR an einer sterilen Stelle nachgewiesen wird. Wahrscheinlich ist die Diagnose dann, wenn ein Nachweis von *Neisseria-meningitidis*-Antigen in der Immunhistochemie, oder beim Latextest, Test zum Nachweis einer Antigen-Antikörper-Reaktion, im Liquor gefunden wird. Eine vermutete Infektion ist es dann, wenn man in der Gram-Färbung Gram-negative Diplokokken an einem sterilen Körperareal findet, oder klinisch eine Purpura fulminans beobachtet wird, die Blutkultur allerdings negativ ist.(69)

3.3.5 Therapie

Es ist wichtig, sehr früh einen Schockzustand beim Kind zu erkennen und zu behandeln. Ebenso sollte auf einen erhöhten kranialen Druck geachtet werden. Eine schnelle Gabe von intravenöser Flüssigkeit (20 ml/kg Körpergewicht) ist assoziiert mit einer verbesserten Überlebenschance. Wenn kein Schock vorhanden ist kann ein erhöhter intrakranieller Druck mittels Osmotherapie behandelt und dadurch die Hirnperfusion gesteigert werden. Bei Schock sollte eine inotrope Therapie mit Dopamin, Dobutamin oder Epinephrin begonnen werden. Falls die gewünschte Wirkung nicht erzielt werden kann, können diese Medikamente auch in Kombination gegeben werden.

Kinder mit einem Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score von acht und darüber weisen eine erhöhte Mortalität auf und sollten schnellstmöglich auf eine Intensivstation verlegt werden, nachdem das Kind intubiert, ein zentralvenöser Katheter sowie ein arterieller Zugang gelegt wurden.

Eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon oder Cefotaxim sollte bestenfalls innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der vermuteten Meningokokkeninfektion begonnen werden. Sobald die Resistenzbestimmung erfolgt ist, kann auf ein Penicillin-Antibiotikum umgestiegen werden, solange die Minimale Hemm-Konzentration kleiner als 0,1 µg/ml ist. Viele *Neisserien* sind resistent gegenüber Ceftriaxon, allerdings sollte das bei *Neisseria meningitidis* üblicherweise nicht der Fall sein. Falls keine Kulturen vor Antibiotika-Therapie-Beginn abgenommen wurden sollte eine Therapie mit Ceftriaxon weiter angestrebt werden. Falls bei Patientinnen und Patienten in der Krankheitsanamnese bei Cephalosporinen oder Penicillinen eine Anaphylaxie vorgekommen ist, kann

Chloramphenicol verwendet werden. Nebenwirkungen hierfür wären eine Knochenmarksuppression und Grey-Syndrom bei Säuglingen. Eine weitere Option bei Unverträglichkeit wäre Meropenem, allerdings muss hier Vorsicht geboten sein, da in zwei bis drei Prozent der Fälle eine Kreuzreaktion zu Penicillin besteht.

Man sollte auf eine Dosisanpassung, je nach Lokalisation der Infektion, achten. Die Dauer der Behandlung beträgt fünf bis sieben Tage, bei Infektionen mancher Körperareale wie zum Beispiel der Knochen, muss die Therapie länger gegeben werden. Bis zu 24 Stunden nach Beginn der antibiotischen Therapie können Patientinnen und Patienten kontagiös sein, daher sollte auf einen ausreichenden Schutz vor Tröpfchen geachtet werden. Selbst bei korrekt durchgeführter Antibiose besteht dennoch eine zehnpromtente Mortalität. (69,71–75)

BP <75 mmHg systolic, age <4 yr	3
<85 mmHg systolic, age >4 yr	3
Skin/rectal temperature difference >3°C	3
Modified coma scale score <8 or deterioration of 3 points in 1 hr	3
Deterioration in perceived clinical condition in the hour before scoring	2
Absence of meningism	2
Extending purpuric rash or widespread ecchymoses	1
Base deficit (capillary or arterial >8.0)	1
Maximum score	15

Abbildung 14: Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score (75)

4 Andere Formen

4.1 Arzneimittelexantheme

4.1.1 Allgemeines

Eine Nebenwirkung von Arzneimitteln wird von der World Health Organization als nicht beabsichtigte Reaktion eines Arzneimittels in therapeutischer Dosis definiert. Das Arzneimittelexanthem zählt zu den häufigsten dieser Art. Solche Exantheme sind oft sehr schwer von anderen Erkrankungen zu unterscheiden. Es können massive Nebenwirkungen mit Entstehung einer Anaphylaxie, ein Stevens-Johnson Syndrom, ein DRESS – Syndrom oder eine toxische epidermale Nekrolyse entstehen. Neben diesen sehr gefährlichen Verläufen sind Kinder in ihrem weiteren Leben, nach einer solchen Arzneimittelreaktion, auch in der Auswahl ihrer Medikamente eingeschränkt. Dies stellt ein eigenes schwerwiegendes Problem dar. In der Pädiatrie werden fünf Arzneimittelexantheme beschrieben. Der morbilliforme und urtikarielle Ausschlag, die „Serum sickness-like reaction“ (SSLR), die „fixed drug eruption“ und das DRESS-Syndrom.

Allerdings kommt das Arzneimittelexanthem bei Kindern und Jugendlichen nicht sehr häufig vor, vermutlich, weil sie weniger Medikamente als Erwachsene einnehmen.

9,53 % der hospitalisierten pädiatrischen Patientinnen und Patienten haben eine unerwünschte Arzneimittelreaktion.

12% der Kinder und Jugendlichen, welche mit einem Antibiotikum behandelt werden, bekommen eine kutan manifestierte unerwünschte Arzneimittelreaktion. (76–79)

4.1.2 Morbilliformes Arzneimittelexanthem

Das morbilliforme Arzneimittelexanthem ist das am häufigsten vorkommende. Bei einer viralen Infektion ist das Vorkommen dieser Form noch zusätzlich erhöht. Patientinnen und Patienten mit HIV oder nach durchgemachter Knochenmarkstransplantation haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines morbilliformen Arzneimittelexanthems. Die häufigsten Medikamente, die ein solches Exanthem verursachen sind Penicilline,

Sulfonamide, Cephalosporine und Antiepileptika. Es beginnt sieben bis vierzehn Tage nach der Erstgabe des Medikaments mit erythematösen Makulae oder Papeln. Meist ist der Ausschlag symmetrisch, beginnend am Körperstamm und breitet sich dann am gesamten Körper aus. Die Schleimhäute sind meist ausgespart. Meist ist der Ausschlag selbstlimitierend. Ob eine Therapie mit dem auslösenden Medikament weitergeführt werden soll, ist von der jeweiligen Situation abhängig. Gibt es keine medikamentösen Alternativen kann eine supportive Therapie mit Antihistaminika und lokalen Glukokortikoiden angestrebt werden. (80)

4.1.3 Urtikarielles Arzneimittelexanthem

Urtikaria sind juckende Quaddeln an der Haut sowie den Schleimhäuten. Sie verursacht zu fünf Prozent unerwünschte kutane Arzneimittelreaktionen. 80% der Fälle sind nach zwei Wochen wieder vollständig regredient und über 95% nach drei Monaten. Sie entsteht durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Aspirin, Opioide oder Röntgenkontrastmittel. Therapeutisch sollte das verursachende Medikament abgesetzt sowie Antihistaminika verabreicht werden. Antihistaminika der zweiten Generation sind hier indiziert. Bei starkem Juckreiz kann auch ein Antihistaminikum der ersten Generation gegeben werden. (80)

4.1.4 DRESS – Syndrom

Das Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) ist eine schwerwiegende Erkrankung ausgelöst durch Arzneimittel mit einer Mortalität von 10%. Bei Kindern entsteht das DRESS – Syndrom häufig bei Einnahme von Epileptika wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Lamotrigin, Felbamat, Oxacarbazepin und Zonisamid. Es entsteht meist drei bis sechs Wochen nach der Einnahme des Medikaments, allerdings können Antibiotika die Entwicklung der Erkrankung beschleunigen. Bei Einnahme eines Antibiotikums und anschließender Entstehung eines DRESS – Syndroms, sollte unbedingt beachtet werden, ob die letzten Wochen ein Medikament verabreicht wurde.

Typische Symptome sind Fieber, das Entstehen eines Exanthems, Eosinophilie, Lymphadenopathie sowie Hepatitis. 90% der Fälle haben hohes Fieber, welches dem Ausschlag einige Tage vorausgeht.

Der Ausschlag ist meist morbiliform, erstreckt sich anfangs vom Gesicht, Hals, Körperstamm und oberen Extremitäten Richtung untere Extremitäten. Es können Erosionen, Schuppung, Austrocknung sowie eine Abblätterung der Haut entstehen.

Die wichtigste Maßnahme bei einem DRESS – Syndrom ist das Absetzen des auslösenden Arzneimittels. Gegen die Symptome sollten Glukokortikoide verabreicht werden, die Empfehlung ist Prednison 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Diese werden über Monate hinweg gegeben und langsam ausgeschlichen. Bei lebensgefährlichen Komplikationen haben sich die intravenöse Gabe von Immunglobulinen und Virostatika bewährt. (81)

4.1.5 „Serum sickness-like reaction“

Diese Erkrankung präsentiert sich mit einer Urtikaria und Fieber, Arthralgien sowie einer Lymphadenopathie. Die Urtikaria entsteht meist ein bis drei Wochen nach Arzneimittelleinnahme. Nach einiger Zeit wird der Ausschlag immer mehr erythematös.

SSLR entsteht meist durch Einnahme von Antibiotika, im speziellen Cefaclor. 84,1% der durch Antibiotika entstandenen SSLRs fielen auf Cefaclor. Allerdings können auch Penicillin V, Amoxicillin sowie Cotrimoxazol eine SSLR auslösen. Auch wurde es schon durch eine Hepatitis B Impfung sowie durch eine Influenzainfektion verursacht. Nach ein bis zwei Wochen nach Absetzen des Medikaments, sollte der Ausschlag rückläufig sein. (76,82)

4.1.6 4 „Fixed drug eruption“

„Fixed drug eruption“ (FDE) ist eine kutane Reaktion, welche bei Exposition mit dem verursachenden Agens, immer an derselben Stelle entsteht. Die Läsionen sind meist gut

abgrenzbare, hyperpigmentierte Papeln oder Plaques. Sie entstehen dreißig Minuten bis ungefähr acht Stunden nach Medikamenteneinnahme. Die häufigsten verursachenden Arzneimittel sind Antihistaminika wie Diphenhydramin, Antibiotika wie Amoxicillin, Analgetika wie Paracetamol oder Ibuprofen, Antikonvulsiva wie Phenytoin sowie verschiedenste andere Medikamente. Prädilektionsstellen sind Lippen, Körperstamm, Arme, Beine und der Genitalbereich. Therapeutisch wird eine supportive Therapie eingeleitet. Topische Glukokortikoide können eventuell zu einer schnelleren Abheilung führen. (76,80)

4.2 Kawasaki – Syndrom

4.2.1 Allgemeines

Das Kawasaki-Syndrom ist eine Entzündung der mittleren und kleinen Gefäße. Gefürchtet ist die Mitbeteiligung der Koronargefäße. Es kommt gehäuft im Kindesalter, vor allem unter fünf Jahren vor. Kawasaki wurde das erste Mal in Japan, von Dr. Tomisaku Kawasaki beschrieben (83). Die Erkrankung kommt auf der ganzen Welt vor, zeigt jedoch ein vermehrtes Auftreten innerhalb Japans und anderer asiatischer Länder. (84)

Die Prävalenz in Japan beträgt 184,6 von 100.000 Kindern im Alter von null bis vier Jahren(85).

4.2.2 Pathogenese

Obwohl die Ätiologie von Kawasaki noch weitgehend unklar ist, wird eine genetische Prädisposition sowie eine infektiöse Ursache als wahrscheinlich angesehen. Auch das vermehrte Auftreten der Erkrankung in Ländern wie Japan, Taiwan und Korea im Gegensatz zu anderen nicht asiatischen Ländern sind Indizien für eine genetische Komponente. Bezüglich der infektiösen Ursache wird am ehesten ein Virus vermutet, welches über die respiratorische Schleimhaut oder das Verdauungssystem aufgenommen wird und zu den Lymphknoten transportiert wird. Dort entstehen IgA – produzierende Plasmazellen, welche die Koronargefäße, das Myokard sowie auch andere Organe infiltrieren.(84,86)

4.2.3 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnose

Die Diagnose von Kawasaki erfolgt anhand des klinischen Erscheinungsbildes.

Um die Diagnose Kawasaki stellen zu können muss die Patientin oder der Patient ein über fünf Tage anhaltendes Fieber und zusätzlich vier der fünf unten genannten Symptome aufweisen. (83)

Bilaterale Konjunktivitis mit Injektion
Veränderungen der Schleimhaut des Rachens, gerötete Lippen mit Fissuren, Himbeerzunge
Polymorphes Exanthem
Veränderungen an den Extremitäten: periphere Ödeme, peripheres Ödem, periunguale Schuppung
Zervikale Lymphadenopathie

Tabelle 2: Die fünf typischen Symptome bei Kawasaki (83)

Dadurch, dass es keinen spezifischen oder sensitiven Test gibt, um auf ein Kawasaki Syndrom zu schließen, gestaltet sich die Diagnose als Herausforderung. Wichtig ist es, ein Kawasaki Syndrom von einem bakteriellen Infekt durch Staphylokokken oder Streptokokken zu unterscheiden.

Um die Diagnose Kawasaki Syndrom zu untermauern, werden Laborparameter wie CRP, Leukozyten sowie das BSG, alles Parameter, die auf ein entzündliches Geschehen schließen, bestimmt.

Es gibt neben dem typischen Kawasaki Syndrom auch eine atypische Variante. Hier sollte man besonders daran denken, wenn der Patient oder die Patientin über fünf Tage anhaltendes Fieber, sowie mindestens zwei der fünf oben genannten Symptome aufweist. Ebenso sollte man bei diesen Patientinnen und Patienten die oben genannten Laborparameter beachten, um eine systemische Entzündungsreaktion nicht zu übersehen.(83)

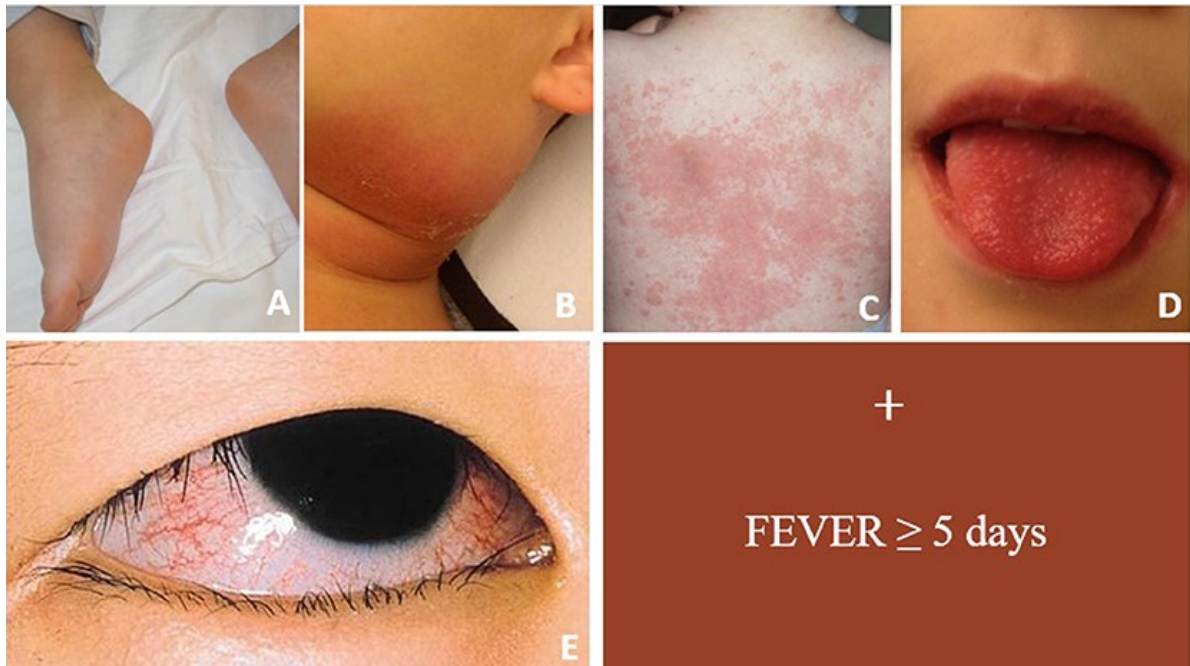


Abbildung 15: Bildlich die Diagnosekriterien für das Kawasaki Syndrom dargestellt. Bild A zeigt ein Erythem und Ödem der Füße, Bild B eine zervikale Lymphadenopathie, Bild C das polymorphe Exanthem, Bild D die Himbeerzunge, Bild E die Konjunktivitis mit Injektionen. (87)

4.2.4 Therapie

Die Therapie der Wahl, vor allem um ein Aneurysma der Koronargefäße zu verhindern, ist die intravenöse Gabe von Immunglobulinen (Einzeldosis von 2g/kg). Die Therapie sollte innerhalb von 10 Tagen nach Auftreten des Fiebers gestartet werden. Falls eine erste Dosis keine oder nur mäßige Besserung bringt, kann eine zweite intravenöse Gabe von Immunglobulinen, auch wieder in einer Dosierung von 2g/kg, gegeben werden. Dadurch sinkt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Koronargefäßaneurysmen von 25 Prozent auf unter fünf Prozent.

Ebenso wird die Gabe von Acetylsalicylsäure empfohlen, anfangs in einer Dosierung von 80-100 mg pro Tag bis der Patient oder die Patientin für zwei bis drei Tage afebril ist. Anschließend sollte die Dosis auf 3-5 mg/kg reduziert und für sechs bis acht Wochen gegeben werden. Beim Auftreten von großen Koronargefäßaneurysmen, sollte eine Therapie mit Phenprocoumon begonnen werden.

Eine Behandlung mit Kortison, zusätzlich zu den Immunglobulinen, kann bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie eine Verbesserung erzielen sowie das Risiko für Koronargefäßaneurysmen senken. (84)

Bei fehlendem Ansprechen auf Immunglobuline kann die Behandlung um Kortison oder TNF-Alpha-Blocker/Infliximab erweitert werden.(88)

5 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine systematische Literaturrecherche um einen Überblick über das breite Gebiet der Exanthemerkrankungen zu bekommen. Es wurden zahlreiche Publikationen aus verschiedenen Fachzeitschriften verwendet, mit dem Fokus, dass diese Informationen auch am neuesten Stand sind.

Es wurden neben Fachzeitschriften auch Informationen aus Lehrbüchern sowie aus Fachgesellschaften in diese Arbeit eingebaut.

6 Diskussion

Zielsetzung

Diese Diplomarbeit hat zum Ziel, einen strukturierten Überblick über die wichtigsten Exanthemerkrankungen zu geben. Als Datengrundlage wurde hierfür bestehende Literatur zu den verschiedenen Erkrankungen gewählt und diese retrospektiv in einen vergleichenden Kontext gestellt.

Resultate

Exantheme, welche durch Viren verursacht werden, können entweder direkt durch das Virus oder parainfektios im Rahmen einer Immunantwort entstehen. Typische Erkrankungen, bei denen das Exanthem direkt durch das Virus entsteht, sind beispielsweise die Masern, Röteln, Erythema infectiosum und das Exanthema subitum. Ein Beispiel für ein parainfektios entstehendes Exanthem wäre das Gianotti-Crosti-Syndrom. Hierfür können einige Viren verantwortlich sein, wie das Hepatitis-B-Virus oder das Epstein-Barr-Virus. (1,45)

Neben viralen Ursachen können auch Bakterien Exanthemerkrankungen verursachen. Dabei bedarf es, beispielsweise bei der Meningokokken-Erkrankung, eine rasche Antibiose, um die Überlebenschancen zu erhöhen.

Zusätzlich gibt es auch weitere Ätiologien bei Exanthemerkrankungen, welche zum Teil noch ungeklärt sind. Beim Kawasaki-Syndrom beispielsweise ist diese noch immer unklar, es wird allerdings eine genetische Prädisposition vermutet. (84)

Stärken

Mit dieser Arbeit wurde eine strukturiert erarbeitete Basis der häufigsten Erkrankungen, welche im Kindesalter zu Exanthenen führen, geschaffen. Dies ist besonders im klinischen Alltag relevant, da es bei diesen Erkrankungen oft sehr herausfordernd sein, die richtige Diagnose zu stellen. Allerdings ist es sehr wichtig, möglichst rasch diese Erkrankungen zu diagnostizieren und zu behandeln, da bei einigen dieser Erkrankungen, wie der Meningokokken-Erkrankung, dem TSS oder dem SSSS, eine frühzeitige Therapie entscheidend für das Überleben des Kindes ist.

Es wurde bei jeder Erkrankung speziell auf die Pathogenese, das klinische Erscheinungsbild, die Diagnostik, sowie auf die Therapie eingegangen und somit miteinander in Relation gestellt.

Im Kindes- und Jugendalter sind Exantheme meist mit Infektionen assoziiert. Um die Krankheitsbilder weiter zu ordnen, wurden die Erkrankungen nach Ätiologie untergliedert.

Des Weiteren zeigt diese Arbeit auf, welche Limitationen die aktuelle Datenlage zu den bearbeiteten Erkrankungen aufweist und bei welchen Exanthemerkrankungen weitere Forschung notwendig ist, um eine adäquate Therapie bei Kindern und Jugendlichen einzuleiten.

Limitationen

Eine Diplomarbeit stellt mit ihrem vorgegebenen Umfang eine nur begrenzte Möglichkeit zur Verfügung, um auf die jeweiligen Erkrankungen noch tiefgreifender einzugehen und gegebenenfalls eine evidenzbasierte Leitlinie für den klinischen Alltag zu erstellen, um die Differenzierung der Erkrankungen zu erleichtern. Des Weiteren bietet dieses Format nur die Möglichkeit, die häufigsten Erkrankungen abzudecken. Die Einarbeitung weiterer, seltenerer Erkrankungen hätte den Rahmen dieser Diplomarbeit gesprengt.

Ausblick

Mit dieser Diplomarbeit wurde ein strukturierter Überblick über die derzeit bestehende Datenlage der häufigsten Exanthemerkrankungen im Kindes- und Jugendalter geschaffen. Anhand dessen könnte es in weiterer Folge möglich sein, gewisse Informationslücken mit weiterführender Forschung zu decken, sowie evidenzbasierte Guidelines zu schaffen. Diese wären wie genannt besonders im klinischen Alltag von großer Hilfe, da Exantheme oft ähnlicher Optik, aber unterschiedlicher Ätiologie sind und eine gezielte, rasche Therapie bei den meisten Erkrankungen von besonderem Stellenwert sind.

7 Literaturverzeichnis

1. Foelster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* April 2009;7(4):309–16.
2. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L, Javor S, Toniolo A, u. a. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol.* Februar 2017;12(2):171–93.
3. Lam JM. Characterizing viral exanthems. *Pediatr Health.* Dezember 2010;4(6):623–35.
4. Bligard CA, Millikan LE. Acute exanthems in children: Clues to differential diagnosis of viral disease. *Postgrad Med.* April 1986;79(5):150–67.
5. Laksono B, de Vries R, McQuaid S, Duprex W, de Swart R. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses.* 28. Juli 2016;8(8):210.
6. Bester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. *JAMA Pediatr.* 1. Dezember 2016;170(12):1209.
7. Angelo KM, Gastañaduy PA, Walker AT, Patel M, Reef S, Lee CV, u. a. Spread of Measles in Europe and Implications for US Travelers. *Pediatrics.* Juli 2019;144(1):e20190414.
8. Duke T, Mgone CS. Measles: not just another viral exanthem. *The Lancet.* März 2003;361(9359):763–73.
9. Perry RT, Halsey NA. The Clinical Significance of Measles: A Review. Orenstein WA, Herausgeber. *J Infect Dis.* 1. Mai 2004;189(Supplement_1):S4–16.
10. White SJ, Boldt KL, Holditch SJ, Poland GA, Jacobson RM. Measles, Mumps, and Rubella: *Clin Obstet Gynecol.* Juni 2012;55(2):550–9.
11. Duale Reihe Pädiatrie [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 11. Februar 2020]. (Duale Reihe). Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-005-145246>
12. Xavier S, Forgie SED. Koplik spots revisited. *Can Med Assoc J.* 19. Mai 2015;187(8):600–600.
13. Department of Pediatrics, The University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada, Leung AK, Hon K, Leong K, Sergi C. Measles: a disease often forgotten but not gone. *Hong Kong Med J* [Internet]. 24. September 2018 [zitiert 29. November 2020]; Verfügbar unter: <http://www.hkmj.org/abstracts/v24n5/512.htm>
14. Fisher DL, Defres S, Solomon T. Measles-induced encephalitis. *QJM.* März 2015;108(3):177–82.
15. Kohn JL. SUCCESSIVE ROENTGENOGRAMS OF THE CHEST OF CHILDREN DURING MEASLES. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1. August 1929;38(2):258.
16. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis.* 15. Mai 2003;187 Suppl 1:S283-290.
17. Moss WJ. Measles. *The Lancet.* Dezember 2017;390(10111):2490–502.
18. WHO. Measles vaccines: WHO position paper—April 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 2017; 92: 205–27.
19. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *The Lancet.* Juni 2015;385(9984):2297–307.
20. Patel MK, Antoni S, Danovaro-Holliday MC, Desai S, Gacic-Dobo M, Nedelec Y, u. a. The epidemiology of rubella, 2007–18: an ecological analysis of surveillance data. *Lancet Glob Health.* November 2020;8(11):e1399–407.
21. Kerbl R, Herausgeber. *Checkliste Pädiatrie: 301 Tabellen.* 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. 993 S. (Checklisten der aktuellen Medizin).

22. Banatvala J, Brown D. Rubella. *The Lancet*. April 2004;363(9415):1127–37.
23. Fukuda M, Harada T, Shimizu T, Hiroshige J. Forchheimer Spots in Rubella. *Intern Med*. 1. Juli 2020;59(13):1673–1673.
24. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P, Herausgeber. *Pädiatrie: plus DVD mit Videofilmen*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. 939 S. (Duale Reihe).
25. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, Herausgeber. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004. 2618 S.
26. Heegaard ED, Brown KE. Human Parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 1. Juli 2002;15(3):485–505.
27. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 5. Februar 2004;350(6):586–97.
28. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med*. Oktober 2006;260(4):285–304.
29. Magalhães I de M, Martins RVN, Vianna RO, Moysés N, Afonso LA, Oliveira SA, u. a. Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Mai 2011;106(3):371–3.
30. Okada K, Ueda K, Kusuhara K, Miyazaki C, Tokugawa K, Hirose M, u. a. Exanthema subitum and human herpesvirus 6 infection: clinical observations in fifty-seven cases. *Pediatr Infect Dis J*. März 1993;12(3):204–8.
31. Stone RC, Micali GA, Schwartz RA. Roseola infantum and its causal human herpesviruses. *Int J Dermatol*. April 2014;53(4):397–403.
32. Stoeckle MY. The Spectrum of Human Herpesvirus 6 Infection: From Roseola Infantum to Adult Disease. *Annu Rev Med*. Februar 2000;51(1):423–30.
33. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, u. a. Human Herpesvirus-6 Infection in Children -- A Prospective Study of Complications and Reactivation. *N Engl J Med*. 18. August 1994;331(7):432–8.
34. Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y, Minematsu T, Hara S, Harada M, u. a. Severe Infectious Mononucleosis-like Syndrome and Primary Human Herpesvirus 6 Infection in an Adult. *N Engl J Med*. 15. Juli 1993;329(3):168–71.
35. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections. *Clin Microbiol Rev*. April 2015;28(2):313–35.
36. Ablashi DV, Lapps W, Kaplan M, Whitman JE, Richert JR, Pearson GR. Human Herpesvirus-6 (HHV-6) infection in multiple sclerosis: a preliminary report. *Mult Scler J*. Dezember 1998;4(6):490–6.
37. Arnež M, Avšič-Županc T, Uršič T, Petrovec M. Human Herpesvirus 6 Infection Presenting as an Acute Febrile Illness Associated with Thrombocytopenia and Leukopenia. *Case Rep Pediatr*. 2016;2016:1–3.
38. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. Dezember 2019;20(1):62.
39. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. In: Münz C, Herausgeber. *Epstein Barr Virus Volume 1* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [zitiert 16. August 2020]. S. 211–40. (Current Topics in Microbiology and Immunology; Bd. 390). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22822-8_9
40. Cohen JL. Epstein-Barr Virus Infection. *N Engl J Med*. 17. August 2000;343(7):481–92.
41. Adhikary D, Behrends U, Boerschmann H, Pfänder A, Burdach S, Moosmann A, u. a. Immunodominance of Lytic Cycle Antigens in Epstein-Barr Virus-Specific CD4+ T Cell Preparations for Therapy. Unutmaz D, Herausgeber. *PLoS ONE*. 4. Juli 2007;2(7):e583.

42. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol.* 27. Februar 2015;4(2):e33.
43. Konvolinka CW, Wyatt DB. Splenic rupture and infectious mononucleosis. *J Emerg Med.* September 1989;7(5):471–5.
44. Jenson HB. Epstein-Barr Virus. *Pediatr Rev.* 1. September 2011;32(9):375–84.
45. Chuh A, Lee A, Zawar V. The Diagnostic Criteria of Gianotti-Crosti Syndrome: Are They Applicable to Children in India? *Pediatr Dermatol.* September 2004;21(5):542–7.
46. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. *BMJ.* 21. April 2015;350(apr21 2):h1825–h1825.
47. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 27. Mai 2010;362(21):1993–2000.
48. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev.* Juli 1996;9(3):361–81.
49. Heininger U, Seward JF. Varicella. *The Lancet.* Oktober 2006;368(9544):1365–76.
50. Rockley PF, Tyring SK. PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF VARICELLA ZOSTER VIRUS INFECTIONS. *Int J Dermatol.* April 1994;33(4):227–32.
51. Gershon AA. Varicella-Zoster Virus Infections. *Pediatr Rev.* 1. Jänner 2008;29(1):5–11.
52. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* Mai 2016;35(5):723–34.
53. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Varicella: Recommendations for Use of Varicella Vaccines in Children, Including a Recommendation for a Routine 2-Dose Varicella Immunization Schedule. *PEDIATRICS.* 1. Juli 2007;120(1):221–31.
54. Robinson CR, Doane FW, Rhodes AJ. Report of an outbreak of febrile illness with pharyngeal lesions and exanthem: Toronto, summer 1957; isolation of group A Coxsackie virus. *Can Med Assoc J.* 15. Oktober 1958;79(8):615–21.
55. Nassef C, Ziemer C, Morrell DS. Hand-foot-and-mouth disease: a new look at a classic viral rash. *Curr Opin Pediatr.* August 2015;27(4):486–91.
56. Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* März 2018;37(3):391–8.
57. Wang J, Teng Z, Cui X, Li C, Pan H, Zheng Y, u. a. Epidemiological and serological surveillance of hand-foot-and-mouth disease in Shanghai, China, 2012–2016. *Emerg Microbes Infect.* 1. Dezember 2018;7(1):1–12.
58. Ventarola D, Bordone L, Silverberg N. Update on hand-foot-and-mouth disease. *Clin Dermatol.* Mai 2015;33(3):340–6.
59. Wang S-M, Lei H-Y, Huang M-C, Su L-Y, Lin H-C, Yu C-K, u. a. Modulation of cytokine production by intravenous immunoglobulin in patients with enterovirus 71-associated brainstem encephalitis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* September 2006;37(1):47–52.
60. Cao R-Y, Dong D-Y, Liu R-J, Han J-F, Wang G-C, Zhao H, u. a. Human IgG subclasses against enterovirus Type 71: neutralization versus antibody dependent enhancement of infection. *PloS One.* 2013;8(5):e64024.
61. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *World J Pediatr WJP.* 2018;14(2):116–20.
62. Mishra AK, Yadav P, Mishra A. A Systemic Review on Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS): A Rare and Critical Disease of Neonates. *Open Microbiol J.* 2016;10:150–9.
63. Jordan KS. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: A Pediatric Dermatological Emergency. *Adv Emerg Nurs J.* Juni 2019;41(2):129–34.

64. Handler MZ, Schwartz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. November 2014;28(11):1418–23.
65. Patel GK, Finlay AY. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(3):165–75.
66. Burnham JP, Kollef MH. Understanding toxic shock syndrome. *Intensive Care Med*. September 2015;41(9):1707–10.
67. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Toxic shock syndrome - the seven Rs of management and treatment. *J Infect*. Juni 2017;74 Suppl 1:S147–52.
68. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature. *J Emerg Med*. Juni 2018;54(6):807–14.
69. Vaz LE. Meningococcal Disease. *Pediatr Rev*. April 2017;38(4):158–69.
70. Fredlund H. The ongoing challenge of meningococcal disease. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. März 2018;107(3):378–9.
71. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. Juni 2009;27:B51–63.
72. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease. *N Engl J Med*. 3. Mai 2001;344(18):1378–88.
73. Fitzgerald D, Waterer GW. Invasive Pneumococcal and Meningococcal Disease. *Infect Dis Clin North Am*. Dezember 2019;33(4):1125–41.
74. Hart CA, Thomson APJ. Meningococcal disease and its management in children. *BMJ*. 30. September 2006;333(7570):685–90.
75. Kennedy NJ, Duncan AW. Acute Meningococcaemia: Recent Advances in Management (with Particular Reference to Children). *Anaesth Intensive Care*. April 1996;24(2):197–216.
76. Nguyen EmilyD, Gabel CK, Yu J. Pediatric drug eruptions. *Clin Dermatol*. November 2020;38(6):629–40.
77. Sharma VK, Dhar S. Clinical Pattern of Cutaneous Drug Eruption among Children and Adolescents in. *Pediatr Dermatol*. Juni 1995;12(2):178–83.
78. Dilek N, Özkol HU, Akbaş A, Kılınç F, Dilek AR, Saral Y, u. a. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Adv Dermatol Allergol*. 2014;6:368–71.
79. dos Santos DB, Coelho HLL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. September 2006;15(9):635–40.
80. Heelan K, Shear NH. Cutaneous Drug Reactions in Children: An Update. *Pediatr Drugs*. Dezember 2013;15(6):493–503.
81. Corneli HM. DRESS Syndrome: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Pediatr Emerg Care*. Juli 2017;33(7):499–502.
82. King B, Geelhoed G. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: The role of cefaclor in serum sickness-like reactions. *J Paediatr Child Health*. Dezember 2003;39(9):677–81.
83. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *The Lancet*. August 2004;364(9433):533–44.
84. Ramphul K, Mejias SG. Kawasaki disease: a comprehensive review. *Arch Med Sci - Atheroscler Dis*. 2018;3(1):41–5.
85. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Japan: Results from the Nationwide Survey in 2005-2006. *J Epidemiol*. 2008;18(4):167–72.
86. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease: Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. Mai 2011;164:20–2.
87. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. How Should We Classify Kawasaki Disease? *Front*

Immunol. 14. Dezember 2018;9:2974.

88. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, u. a. Infliximab Treatment of Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *J Pediatr.* Dezember 2008;153(6):833-838.e6.