

**Diplomarbeit**

**Kawasaki-Syndrom: Evaluation zur Diagnosestellung  
und Früherkennung von Therapieversagern**

eingereicht von

**Anna-Paula Kepplinger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische**

**Abteilung für Pädiatrische Kardiologie**

unter der Anleitung von

**Dr.med.univ. Burmas Ante und**

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Gamillscheg Andreas**

*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 01.02.2017*

*Anna-Paula Kepplinger eh*

## Danksagung

Ich möchte mich hiermit gerne bei all jenen bedanken, die dazu beigetragen haben meine Diplomarbeit zu vollenden und mich dadurch bei meinem positiven Studienabschluss unterstütz haben.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich meinem Betreuer Dr. med. univ. Ante Burmas für die Bereitstellung dieses Themas und die tolle Betreuung aussprechen. Während des Entstehens dieser Diplomarbeit hatte er trotz des Klinikstresses immer ein offenes Ohr für mich und stand mir auch immer mit Rat und Tat zur Seite.

Auch bedanken will ich mich bei meinen Eltern, die es mir erst ermöglicht haben Medizin zu studieren und immer an mich geglaubt haben. Ohne ihre finanzielle und seelische Unterstützung wäre das alles nicht möglich gewesen.

Ein weiteres Dankeschön gilt meinem Freund Matthias, ohne dessen Tipps und Tricks mit Excel und Word, diese Diplomarbeit nicht zustande gekommen wäre. Auch danke ich ihm dafür, dass er mich durch seine unzähligen Dokus und Videos perfekt auf den physikalischen Teil des Medizintests vorbereitet hat und während der ganzen Studienzeit wie ein Fels in der Brandung hinter mir gestanden und größte Geduld mit mir bewiesen hat.

Vielen Dank auch an meine Studienkollegen für das gemeinsame Lernen vor Prüfungen, der OSKE und die stundenlangen Kaffeepausen. Viele von ihnen haben sich als wahre Freunde entpuppt und mir eine wunderschöne Studienzeit beschert.

Ich will mich für diese wundervollen Erfahrungen und Erlebnisse bedanken, welche ich im Laufe meines Studiums durchlaufen habe.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	ii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	v
Glossar und Abkürzungen .....	vi
Abbildungsverzeichnis .....	vii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung .....	10
1.1 Ziel der Diplomarbeit.....	10
1.2 Kawasaki-Syndrom.....	11
1.2.1 Epidemiologie.....	12
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese .....	13
1.2.3 Pathologie .....	14
1.2.4 Klinische Manifestation und Diagnosestellung:.....	15
1.2.5 Kardiale Beteiligung.....	21
1.2.6 Therapie .....	26
1.2.7 Patienten mit hohem Risiko für ein KAA und Voraussage einer IVIG- Resistenz.....	29
1.2.8 Langzeitbetreuung bei Patienten mit und ohne Koronararterienläsionen .....	31
2 Material und Methoden .....	34
2.1 Ethikvotum.....	34
2.2 Patienten.....	34
2.3 Datenanalyse und Statistische Auswertung .....	35
3 Resultate .....	36
3.1.1 Auswertung des Kobayashi-Scores .....	47
3.1.1.1 Herz- und Koronarbeteiligung .....	51
4 Diskussion .....	52
5 Schlussfolgerung .....	55
6 Literaturverzeichnis .....	56

# Zusammenfassung

## **Einleitung:**

Bei 10-20% der Patienten/Patientinnen mit Kawasaki-Syndrom (KS) versagt die etablierte Standardtherapie mit hochdosierten Immunglobulinen (IVIG) und Acetylsalicylsäure (ASS). Heute weiß man aus Studien, dass diese Patienten/Patientinnen ein höheres Risiko haben Koronararterienaneurysmen (KAA) zu entwickeln. Daher ist es von großer Bedeutung, mögliche Therapieversager/Therapieversagerinnen frühzeitig zu erkennen und die Entzündung mit zusätzlichen Medikamenten zu hemmen. Zur Abschätzung des Risikos eines Therapieversagens wird der weltweit etablierte Kobayashi-Score verwendet. Studien in den letzten Jahren ergaben jedoch, dass dieser Score für die Patienten/Patientinnen der westlichen Länder nicht zuverlässig ist. Ziel dieser Arbeit ist es, die Anwendbarkeit dieses Scores bei Patienten/Patientinnen, welche an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt worden sind, zu überprüfen.

## **Methodik:**

In dieser retrospektiven Studie wurde eine Gruppe von 52 an KS erkrankten und zwischen 2005-2015 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelten Kindern eingeschlossen. In der Gruppe befanden sich weibliche und männliche Patienten/Patientinnen im Alter von 0-16 Jahren. Es wurden die Präsentationsmerkmale der Erkrankung, laborchemische Eigenschaften, Komplikationen und die Therapie mit einbezogen.

## **Ergebnisse:**

In dieser Studie zeigte sich der Kobayashi-Score für die Risikoabschätzung eines Therapieversagens in dieser Studie nicht aussagekräftig. Der Test erreichte eine Sensitivität von 58,33% und eine Spezifität von 83,33%. Mittels erhobener Parameter konnten keine zusätzlichen Risikofaktoren wie Geschlecht und Alter herausgefiltert werden. In unserer Studie präsentierten sich 23% der Patienten/Patientinnen mit einem Therapieversagen. An 3 Patienten/Patientinnen konnten im Laufe der Erkrankung KAA festgestellt werden.

## **Schlussfolgerung:**

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass der Kobayashi-Score nur unzuverlässig zur Abschätzung eines Therapieversagens anwendbar ist. Die Therapieentscheidung, ob zur Standardtherapie noch zusätzliche Medikamente nötig sind, sollte individuell getroffen werden. Der Kobayashi-Score kann dennoch für diese Entscheidung ein hilfreiches Tool darstellen. Es werden noch weitere Studien im Europäischen Raum nötig sein, um eigene Risikofaktoren für die jeweiligen Ethnien zu identifizieren und geeignete Scores zu entwickeln.

# Abstract

## **Introduction:**

10-20% of all patients with Kawasaki disease can not be successfully treated with the current standard therapy which contains high doses of immunoglobulins and aspirin. A significant amount of studies show that these patients are at increased risk of developing CAA. As a consequence, it is important to determine early treatment failures to avoid inflammation with additional drugs. To estimate the risk of treatment failure the Kobayashi score can be administered. Studies present that this score is not appropriate for patients in western countries. The aim of this diploma thesis is to determine the applicability of this score on patients who have been treated at the Hospital of Child and Adolescent Medicine Graz.

## **Methods:**

In this retrospective study, a group of 52 patients who were diagnosed with Kawasaki disease and treated between 2005-2015 at the hospital of Child and Adolescent Medicine Graz were analyzed. This group included female and male patients aged 0-16 years. The study assessed the following parameters: presentation of disease, laboratory chemical properties, complications and treatment.

## **Results:**

The outcome of this study revealed no significance of the Kobayashi score for the estimation of treatment failure. The test achieved a sensitivity of 58,33% and a specificity of 83,33%. According to our analysed parameters additional risk factors like age and gender could not be identified. In our study 23% of the patients presented treatment failure. At 3 patients CAA could be observed in the course of the disease.

## **Conclusion:**

We showed in our study that the Kobayashi score is only unreliable for evaluating a treatment failure. The therapy decision, whether additional medication is necessary should be made individually. The Kobayashi score can still be a helpful tool for this decision. Further studies in the European area will be necessary to identify risk factors with respect to ethnic groups and develop suitable scores.

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arterie
ASS	Acetylsalicylsäure
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
Echo	Herzechokardiographie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
INR	international normalized ratio
IVIG	intravenöses Immunglobulin
KAA	Koronararterienaneurysma
KG	Körpergewicht
KS	Kawasaki-Syndrom
LAD	Ramus interventricularis anterior
LCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
LCA	linke Koronararterie
MR	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
RCA	rechte Koronararterie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histopathologisches Bild eines dilatierten Blutgefäßes mit Infiltration von Entzündungszellen in die papilläre Dermis (von Kawasaki T. Skin lesion of Kawasaki syndrome. Proceedings of the 4th International Pediatric Dermatology.1986) [64].....	14
Abbildung 3: Polymorphes Exanthem, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz .....	17
Abbildung 2: konjunktivale Injektion, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz ....	17
Abbildung 4 Lacklippen, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz.....	17
Abbildung 5: Hautabschuppung der Finger, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz .....	17
Abbildung 6: Erdbeerzunge, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz.....	18
Abbildung 7: Evaluation bei vermutetem inkompletten KS (von Newburger JW. et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease, Pediatrics 2004) [12] .....	20
Abbildung 8: z-Score für LAD, LMCA, RCA (von Burmas et al. Kawasaki Syndrom - Diagnose, Therapie und Follow-up 02_2015) [38] .....	22
Abbildung 9: KAA beidseits , zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz ....	24
Abbildung 10: Riesenaneurysma der LCA, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz .....	24
Abbildung 11: LCA Dilatation parasternale SA, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz .....	25
Abbildung 12: RCA Aneurysmen und Stenosen, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz .....	25
Abbildung 13: Altersverteilung von 52 Patienten mit Kawasaki-Syndrom .....	36
Abbildung 14: Altersverteilung im Bezug auf komplettes und inkomplettes KS .....	37
Abbildung 15: Therapieversagen bei Patienten/Patientinnen mit KS. ....	38
Abbildung 16: Verteilung der Fiebertage im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg. ....	39
Abbildung 17: Verteilung des Alters im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg. ....	40
Abbildung 18: Verteilung der Serum- Natriumwerte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.....	41
Abbildung 19: Verteilung der CRP-Werte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg. ....	42
Abbildung 20: Verteilung der Thrombozytenwerte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.....	43
Abbildung 21: Verteilung der GOT-Werte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg. ....	44
Abbildung 22: Verteilung der Leukozytenwerte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.....	45

Abbildung 23: Verteilung der neutrophilen Granulozyten im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg. ....	46
Abbildung 24: Verteilung des Kobayashi-Scores auf 50 Patienten/Patientinnen mit KS. NA=not available.....	47
Abbildung 25: Kobayashi-Score im Bezug auf das Therapieversagen. ....	48
Abbildung 26: Median-Wert des Kobayashi-Score bei Therapieversagen (n=12) und Therapieerfolg (n= 38). ....	49
Abbildung 27: Median-Wert des Kobayashi-Score bei komplettem und inkomplettem KS .....	50
Abbildung 28: Median-Wert des Kobayashi-Score bei Patienten/Patientinnen mit und ohne eine Herzbeteiligung.....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschätzung der Risikofaktoren für eine Therapieresistenz auf IVIG (von Kobayashi T et. al. Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. Circulation- Journal of the American Heart Association. 2006) [5] .....	29
Tabelle 2: Richtlinien zum Langzeitmanagement von Patienten/Patientinnen mit KS (von Neudorf U. Kawasaki-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen, Zeitschrift für Rheumatologie 2011) [22] .....	33

# 1 Einleitung

## 1.1 Ziel der Diplomarbeit

Da bei 10-20% der Patienten/Patientinnen mit Kawasaki-Syndrom (KS) die etablierte Standardtherapie mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und Acetylsalicylsäure (ASS) nicht wirksam ist [1] und ein persistierendes oder wiederauftretendes Fieber beobachtet wird, benötigen diese zusätzliche Medikamente. Studien belegen, dass bei diesen Personen das Risiko, Koronararterienaneurysmen (KAA) zu entwickeln, erhöht ist [2] [3] [4]. Darum sollte ein mögliches Versagen der Standardtherapie früh erkannt werden und die Entzündung mit zusätzlichen Medikamenten gehemmt werden [5].

Der Kobayashi-Score, welcher das Risiko des Therapieversagens bei Patienten/Patientinnen mit KS abschätzt, wurde von Kobayashi et al. [5], einer Gruppe japanischer Ärzte entwickelt und weltweit verwendet. Dieser Score gilt in Japan als sehr zuverlässig. Es gab jedoch in den letzten Jahren viele Studien [6] [7] [8] [9], vor allem in den westlichen Ländern, welche den Kobayashi-Score als nicht zuverlässig identifiziert haben. Daraus ergab sich die Hypothese, dass der Kobayashi-Score eventuell nur für Japaner/Japanerinnen geeignet sei und es vielleicht genetische Unterschiede in den ethnischen Gruppen geben könnte.

Diese Studie soll über die Anwendbarkeit des Kobayashi-Scores bei Patienten/Patientinnen, welche an der Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde Graz wegen eines KS zwischen 2005 und 2015 behandelt worden sind, Auskunft geben.

## **1.2 Kawasaki-Syndrom**

Das KS ist eine akute selbstlimitierende systemische Vaskulitis mittelgroßer Gefäße. Das Hauptaugenmerk richtet sich wegen der mitunter letalen Komplikationen auf die Koronararterien. Erstbeschrieben wurde diese Erkrankung 1967 in Japan durch Tomisaku Kawasaki [10]. Die Behandlung in der Akutphase richtet sich vor allem auf die Hemmung der Entzündung in den Koronararterienwänden und die Verhinderung von Koronararterienthrombosen. Die empfohlene primäre Therapie besteht aus Antiphlogistika, vorwiegend ASS und IVIG [11]. Bei 10-20% der Patienten/Patientinnen zeigt sich nach der primären Behandlung ein persistierendes Krankheitsgeschehen [1]. Studien belegen, dass diese Personen ein höheres Risiko für die Entstehung von KAA aufweisen [2] [4] [3]. Ferner existieren Fälle von inkomplettem KS, das die Diagnosekriterien nicht vollständig erfüllt. Daher besteht besonders beim inkompletten KS die Gefahr, die Diagnosestellung sowie die richtige und zeitige Therapie zu verpassen [12].

### 1.2.1 Epidemiologie

Vaskulitiden im Kindesalter sind eher selten, jedoch ist das KS die zweithäufigste nach der Henoch Schönlein Purpura [13]. In den Industrieländern ist das KS die häufigste Ursache für erworbene Herzerkrankung im Kindesalter. Die Krankheit kommt häufiger beim männlichen Geschlecht vor. Trotz weltweiter Verbreitung existieren große Häufigkeitsunterschiede zwischen den ethnischen Gruppen. Die Inzidenz der Erkrankung liegt in Japan bzw. bei Kindern mit japanischer Abstammung bei jährlich 138 Fällen pro 100.000 Kinder unter 5 Jahren. Zum Vergleich dazu beträgt die Inzidenz in den USA 17,1 pro 100.000 und in Großbritannien 8,1 pro 100.000. [14] [13] [15] Ungefähr 85% der Kinder mit einem KS sind unter 5 Jahre alt, den höchsten Altersgipfel findet man zwischen 18-24 Monaten. Bei Kindern, welche jünger als 3 Monate und älter als 5 Jahre sind, tritt es viel seltener auf, jedoch ist hier das Risiko für die Entwicklung von KAA am höchsten [14] [13] [15] [16]. Rekurrenz und familiäres Auftreten beim KS sind am besten in der japanischen Literatur dokumentiert, diese Raten können bei anderen Ethnien niedriger sein [12]. In Japan wurde berichtet, dass die Wiedererkrankungsrate bei 3% und der Anteil der Fälle mit einer positiven Familienanamnese bei 1% liegen [19] [23]. Geschwister haben ein 10-fach erhöhtes relatives Risiko, im Bezug auf die nicht betroffene Bevölkerung, ein KS zu entwickeln [24]. Das Risiko, die Krankheit unter Zwillingen zu bekommen, ist nochmals erhöht und beträgt 13% [24] [25].

KAA oder Koronarektasien sind mitunter schwerste Komplikationen der Erkrankung, sie treten in 15-25% bei unbehandelten Kindern auf und können zu Myokardinfarkt, plötzlichem Herztod oder ischämischen Herzerkrankungen führen [17] [18]. Auch bei regelrechter Therapie können sich in 5% der Fälle KAA entwickeln [12].

Die Sterblichkeitsrate in Japan liegt bei 0,08% [19]. Die höchste Sterblichkeit findet man 15-45 Tage nach Einsetzen des Fiebers [20]. Jedoch können Myokardinfarkte und plötzlicher Herztod bei Kindern, welche KAA oder Koronarstenosen entwickelten, noch Jahre später auftreten. Viele Fälle von tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkten bei jungen Erwachsenen wurden einem nicht diagnostizierten KS im Kindesalter zugeschrieben [21] [22] [12] [4].

## 1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des KS ist bisher noch unklar. Klinische und epidemiologische Merkmale einer selbstlimitierenden, generalisierten Erkrankung mit typischen klinischen Entzündungssymptomen, saisonaler Häufung, Gruppenausbrüchen mit einer wellenförmigen geografischen Ausbreitung und epidemischen Zyklen lassen eine infektiöse Ursache vermuten [12]. Erhöhte Entzündungslaborparameter sind ebenfalls typisch für eine infektiöse Grundlage. Viele veröffentlichte Artikel berichten über eine Reihe von Bakterien und Viren, unter anderem Retroviren, Epstein-Barr-Virus, Streptokokken und Staphylokokken Superantigene als infektiöse Trigger [26] [27]. Bisher wurde jedoch kein einziger Erreger in nachfolgenden Studien bestätigt [26]. Das seltene Auftreten des KS bei Säuglingen in den ersten Lebensmonaten und bei Erwachsenen legt nahe, dass es sich um einen Erreger handeln könnte, für den ältere Menschen immun und Säuglinge noch durch die mütterlichen Antikörper geschützt sind. Es existieren auch Beweise für eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung. Diese Hypothese vermutet, dass die meisten infizierten Kinder asymptomatisch sind und nur ein kleiner Teil von ihnen klinische Symptome aufweist [14].

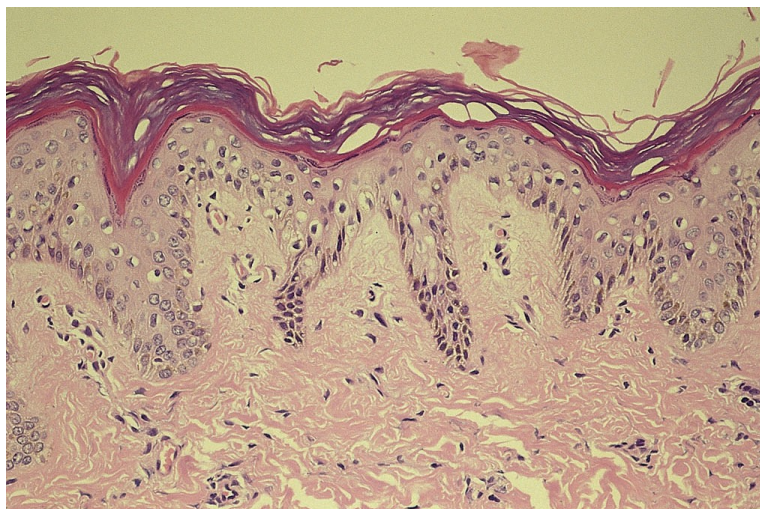
Die Immunantwort beim KS ist oligoklonal anstatt polyklonal und Immunglobulin A (IgA)-Plasmazellen spielen eine große Rolle [28] [29]. Daher ist es möglich, dass die Erkrankung aus einer immunologischen Reaktion gegen verschiedene mikrobielle Erreger hervorgeht. Man fand IgA-Plasmazellen im Respirationstrakt und glaubt somit, dass dieser die Eintrittspforte sei [30].

Andererseits könnten angesichts der weltweiten Unterschiede im Auftreten auch genetische Faktoren eine Rolle spielen. Eine Hypothese ist das Vorhandensein eines ubiquitären infektiösen Erregers, der die Krankheit nur bei bestimmten genetischen prädisponierten Personen, insbesondere Asiaten, verursacht [12]. HLA-Varianten wurden assoziiert beschrieben [22]. Auch die oft vorliegende positive Familienanamnese und das häufigere Auftreten der Erkrankung unter Geschwistern lassen eine genetische Rolle vermuten [24] [25]. Dokumentierte Fälle von erkrankten Kindern, deren Eltern das KS in ihrer Kindheit auch hatten, unterstützen den Aspekt noch zusätzlich [31] [32] [33] [34].

### 1.2.3 Pathologie

Beim KS kommt es zu einer generalisierten systemischen Vaskulitis mit Schädigung von Endothel und Gefäßwand. Die Koronararterien sind praktisch immer beteiligt [12].

Der inflammatorische Prozess zeigt sich im Auftreten von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten [12]. Die Erkrankung führt in der Frühphase zu einer ödematösen Dissoziation der Tunica Media der betroffenen Gefäße. Zusätzlich findet man endotheliale Zellschwellungen und Ödeme, wobei die Membrana elastica interna jedoch noch intakt bleibt. Danach kommt es zum Einwandern von Entzündungszellen (neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, etc.), zur Destruktion und eventueller Fibroblastenproliferation der Membrana elastica interna. Matrix Metalloproteasen spielen eine große Rolle beim Umwandlungsprozess. Die aktive Entzündung wird über einige Wochen bis Monate durch eine progressive Fibrose mit Narbenbildung ersetzt. Die progressive Stenose resultiert aus den aktiven Umbauprozessen mit Proliferation der Intima und Neoangiogenese [12]. Die Vaskulitis kann zur Entwicklung der KAA führen [17]. Die Aneurysmen finden sich am häufigsten am Abgang der beiden Koronararterien, am Hauptstamm der rechten und an der Teilungsstelle der linken Koronararterie in ihre beiden Hauptäste [35]. Beteiligungen der A. femoralis, A. iliaca, A. mesenterica und der A. axillaris werden ebenso beschrieben [36].



**Abbildung 1: Histopathologisches Bild eines dilatierten Blutgefäßes mit Infiltration von Entzündungszellen in die papilläre Dermis (von Kawasaki T. Skin lesion of Kawasaki syndrome. Proceedings of the 4th International Pediatric Dermatology.1986) [64]**

### 1.2.4 Klinische Manifestation und Diagnosestellung:

Das Leitsymptom des KS ist hohes antibiotikaresistentes Fieber unklarer Genese über mindestens 5 Tage [37]. In Abwesenheit von spezifischen diagnostischen Maßnahmen haben sich folgende Kriterien für die Diagnosestellung etabliert:

Antibiotikaresistentes Fieber  $\geq 5$  Tage und  
mindestens 4 der 5 folgenden Kardinalsymptome:

- bilaterale nicht eitrig konjunktivale Injektion
- Schleimhautveränderungen im Oropharynx (z.B. Lacklippen, Erdbeerzunge)
- Extremitätenveränderungen wie Ödem, Erythem von Händen und Füßen oder Hautschuppung
- polymorphes Exanthem, meist am Stamm
- zervikale, nichtabszedierende Lymphadenopathie

oder:

Fieber  $\geq 5$  Tage + weniger als 4 Kardinalsymptome + koronare Beteiligung [38].

Die Symptome müssen sich nicht immer alle gleichzeitig präsentieren und können oft erst nacheinander auftreten. Bei Verdacht auf ein KS ist die Echokardiographie immer indiziert um Koronarveränderungen auszuschließen [12].

Das Fieber ist remittierend und zeichnet sich durch hohe Zacken bis zu  $>39^{\circ}\text{C}$  und in manchen Fällen sogar bis zu  $>40^{\circ}\text{C}$  aus. Beim Fehlen einer adäquaten Therapie kann das Fieber bis zu 11 Tage persistieren und manchmal sogar über 3-4 Wochen andauern. Mit der richtigen Therapie verschwindet das Fieber innerhalb von 36 Stunden.

Ein erythematöser Ausschlag erscheint innerhalb von 5 Tagen nach Einsetzen des Fiebers (siehe Abb. 3). Er kann verschiedene Formen aufweisen, meistens ist er aber unspezifisch, diffus und maculopapulär.

Die bilaterale nichteitrig konjunktivale Injektion beginnt meistens kurz nach Beginn des Fiebers (siehe Abb. 2). Sie ist normalerweise schmerzlos und nicht mit einem Exsudat, einem Bindehautödem oder einer Hornhautulzeration assoziiert. [12]

Die Hautabschuppung der Finger und Zehen beginnt an der periungualen Region (um den Nagel herum) und innerhalb von 2-3 Woche nach Auftreten des Fiebers. Die Hautabschuppung kann sich bis auf die Handflächen und Fußsohlen ausbreiten (siehe Abb. 5) [12]. Ungefähr ein bis zwei Monate nach Auftreten des Fiebers können tiefe Querrillen, sogenannte Beau-Linien, über den Nägeln erscheinen. [12]

Zu den Veränderungen der Lippen und der Mundhöhle zählen: Erythem, Trockenheit, Fissuren, Lacklippen (siehe Abb. 4) und Blutungen der Lippen. Des Weiteren findet man eine Erdbeerzunge (siehe Abb. 6), welche von der einer Scharlachinfektion nicht zu unterscheiden ist. [12]

Die zervikale Lymphadenopathie ist das seltenste Erscheinungsbild der 5 Kardinalsymptome. Sie tritt für gewöhnlich einseitig auf und beschränkt sich auf das vordere Halsdreieck. Das klassische Kriterium umfasst mindestens 1 Lymphknoten von einem Durchmesser  $>1,5\text{cm}$ . Die Lymphknoten sind meistens fest und nicht fluktuierend. Sie sind nicht mit einem Erythem der darüber liegenden Haut verbunden und auch nicht schmerzhaft. Gelegentlich kann die Lymphknotenschwellung mit einer bakteriellen Adenitis verwechselt werden. [12]

Da die wichtigsten klinischen Befunde, welche die diagnostischen Kriterien erfüllen, nicht spezifisch sind, sollten andere Krankheiten mit ähnlichen klinischen Merkmalen ausgeschlossen werden [12].



**Abbildung 2: Polymorphes Exanthem, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz**



**Abbildung 3: konjunktivale Injektion, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz**



**Abbildung 5: Hautabschuppung der Finger, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz**



**Abbildung 4 Lacklippen, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz**



**Abbildung 6: Erdbeerzunge, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz**

Neben diesen klassischen Kardinalsymptomen können als Zeichen der systemischen Vaskulitis noch zusätzliche Symptome auftreten: Erbrechen und abdominelle Schmerzen bei Befall der A. mesenterica, ein Gallenblasenhydrops, selten auch Zeichen einer aseptischen Meningitis, Arthralgien, Myalgien und Arthritiden. Insgesamt kann das klinische Bild aber stark variieren. [12]

### **Laborbefunde**

Prinzipiell gibt es keine für ein KS spezifischen Laborbefunde, wobei auch keine Unterschiede zwischen dem klassischen und inkompletten KS vorliegen. Entzündungszeichen mit oft stark ausgeprägter Leukozytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung sind von Beginn an meist nachzuweisen. Eine Leukopenie ist hingegen selten. [11] Die Blutsenkung (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) sind fast immer erhöht und sinken erst 6-10 Wochen nach Beginn der Erkrankung auf die Normwerte ab. Da die BSG (nicht aber das CRP) durch die IVIG - Therapie per se auch erhöht sein kann, sollte es für die Graduierung der Entzündungsaktivität nicht verwendet werden [12]. Ein charakteristisches Zeichen ab der 2. Krankheitswoche ist eine Thrombozytose von 0,5-1Million/mm<sup>3</sup>. Eine Thrombozytopenie kann vor allem am Anfang der Erkrankung auftauchen und ein Zeichen für eine disseminierte intravasale Gerinnung sein. [12] Zusätzlich können, vor allem bei längerer Krankheitsdauer, Anämien auftreten. Schwere

hämolytische Anämien mit nachfolgender Bluttransfusion sind selten und hängen meistens mit der IVIG-Infusion zusammen [39]. Leber- und Pankreasenzyme sind oftmals mäßig erhöht, Natrium und Albumin erniedrigt. Im Harn kann eine Proteinurie und Erythrocyturie nachweisbar sein. [12]

### **Inkomplettes/atypisches Kawasaki-Syndrom**

Manche Patienten/Patientinnen erfüllen nicht alle Kriterien des klassischen KS. Diese Fälle werden als „inkomplettes“ bzw. „atypisches“ KS bezeichnet. Die definitive Diagnose basiert auf den in der Echokardiographie gefundenen Koronarveränderungen oder anderen Zeichen der kardialen Beteiligung. Der Terminus des „inkompletten“ KS sollte aber dem des „atypischen“ bevorzugt werden, denn die Patienten/Patientinnen weisen nur zu wenige Kriterien auf und zeigen keine atypischen klinischen Merkmale. Der Terminus „atypisches KS“ sollte auf jene Patienten/Patientinnen beschränkt werden, welche andere Probleme haben, wie z.B. Nierenfunktionsstörungen, welche nicht typisch sind für das KS [12]. Das inkomplette KS ist bei jungen Säuglingen wesentlich häufiger als bei älteren Kindern. Da diese Kinder ein erhebliches Risiko haben KAA zu entwickeln ist bei dieser Patientengruppe die frühe Diagnose und Therapie sehr wichtig. [40] Obwohl es keine spezifischen Laborbefunde zur Diagnosesicherung eines KS gibt, können sie nach der Echokardiographie nützlich sein, um den Verdacht eines inkompletten KS zu erhärten (siehe Absatz Laborbefunde). Daher sollte bei Kindern mit unerklärbarem Fieber über 5 Tage assoziiert mit 2 oder 3 Kardinalsymptomen des KS, ein inkomplettes KS differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Da sich vor allem kleine Kinder mit Fieber sowie wenigen oder gar keinen der Kardinalsymptome präsentieren können, sollte bei Kindern unter 6 Monate mit Fieber  $\geq 7$  Tage, erhöhten Entzündungswerten ohne klare Erkrankungsursache eine Echokardiographie durchgeführt werden [12] [22] [38].

Zur Erleichterung der Diagnose einer inkompletten Form des KS, entwickelten Newburger et al. [12] einen Algorithmus (siehe Abb. 7).

# Evaluation of Suspected Incomplete Kawasaki Disease (KD)<sup>1</sup>

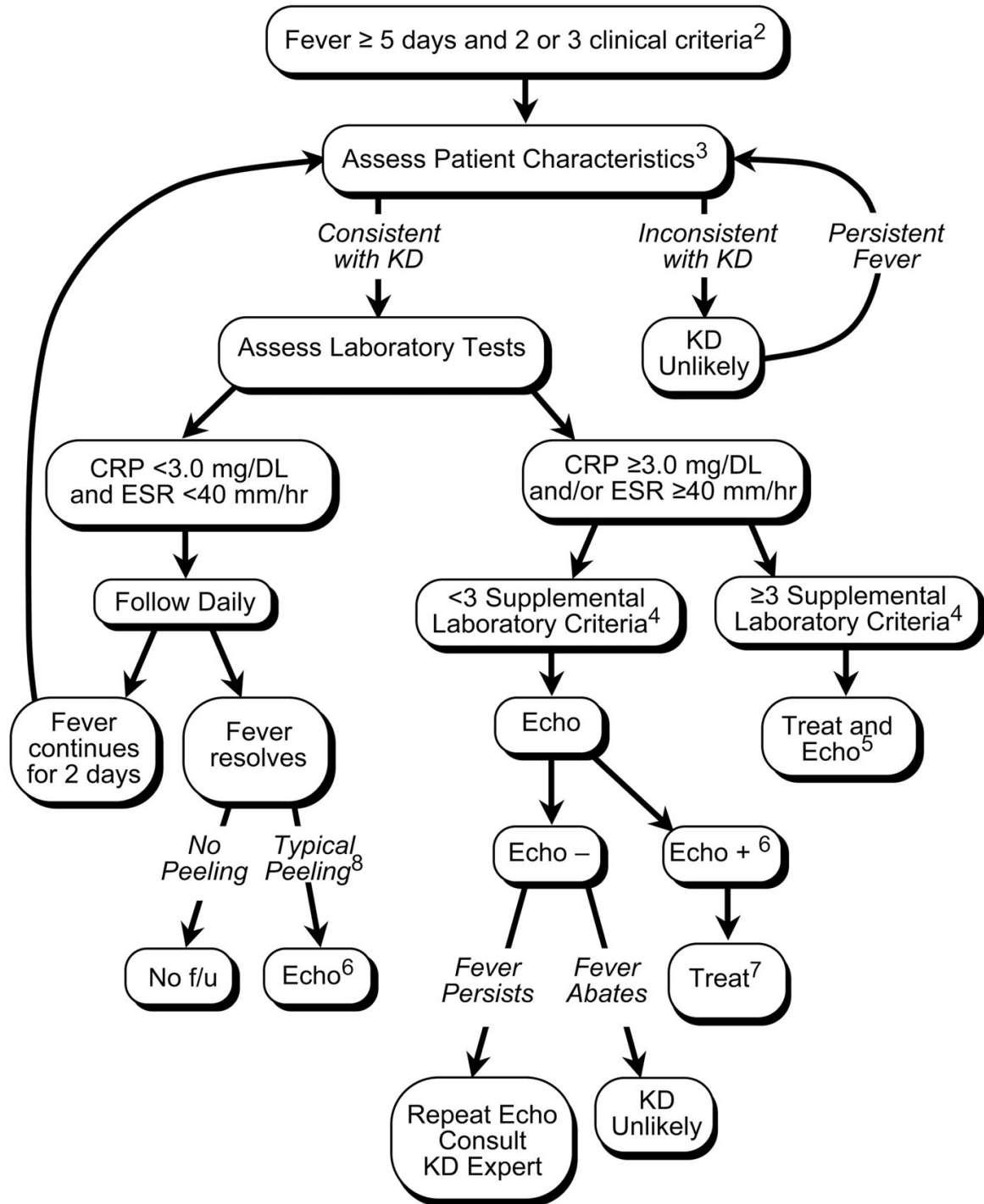


Abbildung 7: Evaluation bei vermutetem inkomplettem KS (von Newburger JW. et al. *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease*, Pediatrics 2004) [12]

## 1.2.5 Kardiale Beteiligung

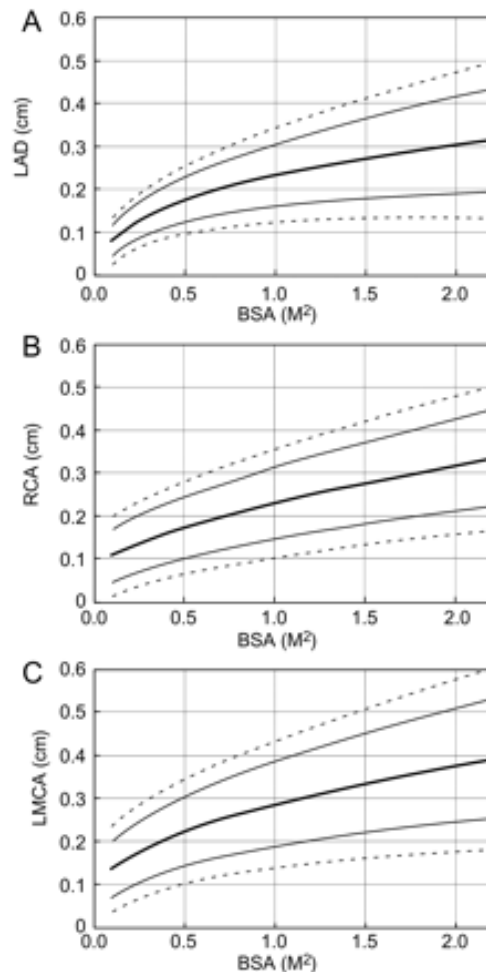
Für die Diagnose bzw. den Nachweis einer kardialen Beteiligung, insbesondere beim inkompletten KS, sowie für die Verlaufsbeurteilung ist die Echokardiographie als nichtinvasive Bildgebung von entscheidender Bedeutung. Neben den Koronararterienveränderungen ist auf Zeichen der Myokarditis zu achten. Zusätzlich zu den standardisierten parasternalen, apikalen, subkostalen und suprasternalen Schallfenstern sollte man sich auf die Darstellung der linken Koronararterie (LCA) mit dem Ramus interventrikularis anterior (LAD) und dem Ramus circumflexus (LCX) sowie die rechte Koronararterie (RCA) konzentrieren. Die Beurteilung der Arterien sollte die quantitative Messung des inneren Gefäßdurchmessers beinhalten, wobei die Koronararteriendimensionen mit den Indizes der Körpergröße korrelieren. Die Anzahl und Lokalisation der KAA und die An- oder Abwesenheit von Thrombosen müssen beurteilt werden. KAA sind selten vor dem 10. Krankheitstag sichtbar, können jedoch durch Veränderungen sowie perivaskuläre Helligkeit und Ektasien der Koronararterien im Frühstadium Anzeichen der Arteritis sein, noch bevor man KAA sieht. Man unterscheidet zwischen fusiformen, sakkulären und diffusen KAA [12]. Sie werden als sakkulär bezeichnet, wenn die axialen und lateralen Durchmesser annähernd gleich sind, als fusiform, wenn sie symmetrisch dilatiert sind und eine schrittweise proximale und distale Verjüngung besitzen und als diffus, wenn sie unregelmäßig und nicht genau abgrenzbar sind. Bei der Definition der Koronarveränderungen ist es wichtig, zwischen Aneurysmen und Ektasien zu unterscheiden. Wenn eine Koronararterie weiter dilatiert ist als normal aber keine segmentalen aneurysmatischen Ausweitungen aufweist, wird sie als ektatisch bezeichnet.

Die American Heart Association definiert die Größe des Innenlumens als „small“ (<5mm), „medium“ (5-8mm) und „giant“ (>8mm) [12].

Das japanische Gesundheitsministerium klassifiziert Koronararterien als abnormal:

- bei einer Erweiterung von > 3mm bei unter 5-Jährigen,
- bei einer Erweiterung von > 4mm bei über 5-Jährigen,
- wenn ein Segment  $\geq 1,5$ -fach größer ist als ein benachbartes,
- bei irregulärem Lumen der Koronararterie [22].

Man kann Aneurysmen auch anhand des Z-scores einteilen, die für LAD, LMCA, RCA erstellt worden sind. Als Aneurysma wird eine Gefäßerweiterung über das 1,5-fache des angrenzenden Durchmessers definiert [12].



**Abbildung 8: z-Score für LAD, LMCA, RCA (von Burmas et al. Kawasaki Syndrom - Diagnose, Therapie und Follow-up 02\_2015) [38]**

In der echokardiographischen Evaluierung von Patienten/Patientinnen mit KS ist neben den Koronararterien auf eventuell vorliegende Zeichen einer Myokarditis zu achten, die bei 50-70% der Patienten/Patientinnen mit KS beobachtet werden [41]. Der Schweregrad der Myokarditis scheint aber keinen Einfluss auf das Entstehungsrisiko von KAA zu haben [42]. Obwohl die Mehrzahl der Patienten/Patientinnen eine abnormale

Myokardkontraktilität in der Frühphase der Erkrankung aufweist, verbessert sich diese schnell nach der IVIG-Therapie [43]. Eine Aortenwurzeldilatation sowie Klappeninsuffizienz und Perikardergüsse können im akuten Stadium eines KS im Echokardiogramm zu sehen sein [12] [33]. Mitralklappeninsuffizienzen können die Folge von einer transienten Papillarmuskeldysfunktion, von Myokardinfarkten oder Entzündungsvorgängen sein. Das Auftreten einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz nach der akuten Phase ist in der Regel sekundär nach einer Myokardischämie [44]. Aortenklappeninsuffizienzen wurden angiographisch durch Nakano et al. [45] bei rund 5% der Kinder mit KS gefunden und der Klappenentzündung zugeschrieben. Andere Untersucher haben eine etwas niedrigere Inzidenz der Aortenklappeninsuffizienz in der akuten Phase beobachtet [17]. Die spät auftretende Aortenklappeninsuffizienz ist beim KS jedoch überaus selten und kann mit der Notwendigkeit eines Aortenklappenersatzes einhergehen [12].

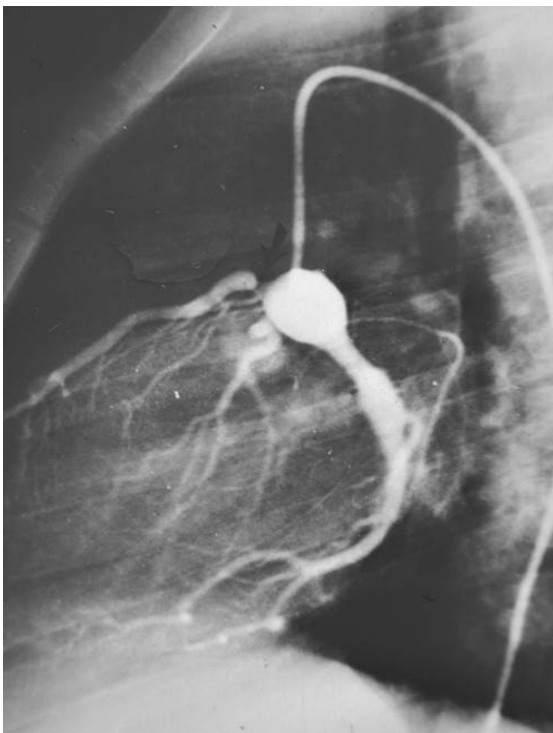
Bei unkomplizierten Fällen sollte eine Echokardiographie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, nach 2 Wochen und nach 6-8 Wochen gemacht werden. Bei Kindern mit höherem Risiko (Patienten/Patientinnen mit persistierendem therapierefraktärem Fieber, Perikarderguss, ventrikulärer Dysfunktion oder Klappeninsuffizienz), sollte die Echokardiographie öfter durchgeführt werden. Follow-up Echokardiographien sollen die Progression bzw. Regression von KAA, die ventrikuläre Funktion, die Funktion der Klappen und das Vorhandensein eines Perikardergusses evaluieren. [12]

Weitere nichtinvasive Bildgebungen, wie die kardiale Computertomographie und Magnetresonanztomographie, sind deutlich seltener zur Diagnosestellung eines KS notwendig. Diese Untersuchungsmethoden werden bei der Fragestellung von möglichen peripheren KAA angewendet [12].

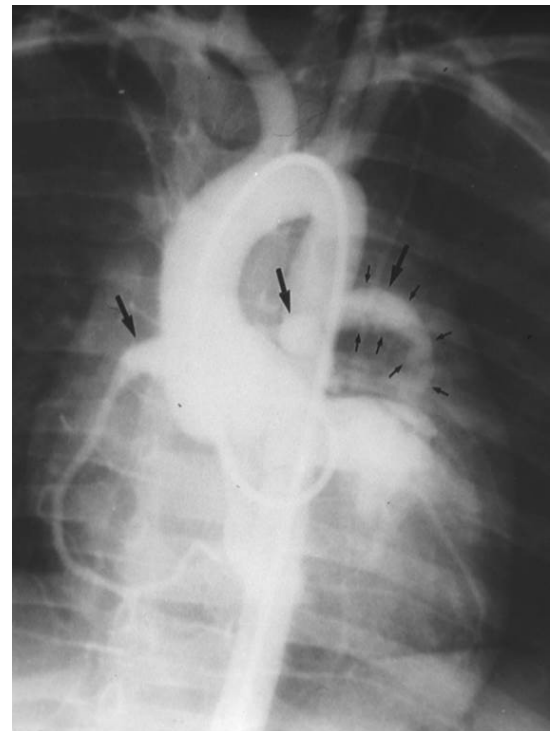
Herzbelastungstests, wie Belastungsechokardiographien mit Dobutamin oder nukleare Perfusionsscans mit Belastung sind zum Ischämienachweis bei Vorliegen von strukturellen Koronararterienveränderungen indiziert [46].

Als invasive (und strahlenbelastende) Untersuchungsmethode erlaubt die Koronarangiographie eine äußerst detaillierte Darstellung der Koronararterien, allerdings sollte insbesondere bei Kindern das Nutzen/Risiko-Verhältnis abgewogen werden. Bei

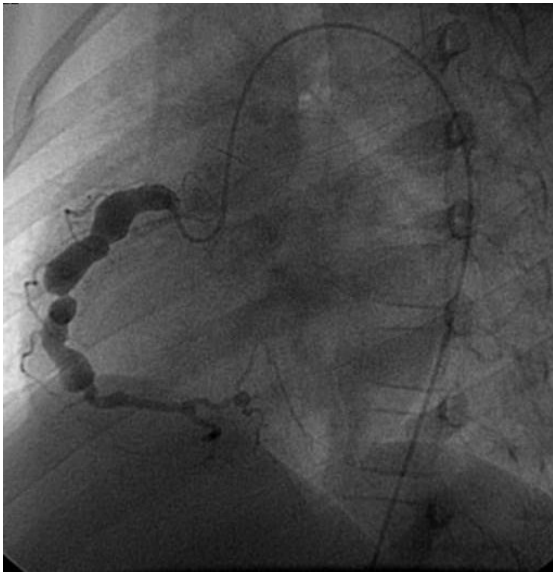
Patienten/Patientinnen mit milden Ektasien oder kleinen fusiformen KAA, die durch eine Echokardiographie nachgewiesen wurden, ist es unwahrscheinlich, dass man durch eine Koronarangiographie noch weitere nützliche Informationen erhält. Darum wird sie bei diesen Patienten/Patientinnen nicht empfohlen [12]. Patienten/Patientinnen mit komplexeren Koronararterienläsionen können von einer Koronarangiographie profitieren, nach dem der akute Entzündungsprozess abgeklungen ist. Richtlinien in Bezug auf den Zeitpunkt der Durchführung variieren stark von Zentrum zu Zentrum [12]. In der Regel wird sie 6-12 Monate nach Beginn der Erkrankung empfohlen, bei klinischer Indikation aber auch früher [12]. Da sich Aneurysmen, wie bereits erwähnt, auch außerhalb des Koronarsystems entwickeln können, wird bei Patienten mit KS, die erstmals einer Koronarangiographie unterzogen werden, zusätzlich eine Angiographie der abdominalen Aorta und A. subclavia empfohlen [12].



**Abbildung 10: Riesenaneurysma der LCA, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz**



**Abbildung 9: KAA beidseits, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz**



**Abbildung 12: RCA Aneurysmen und Stenosen, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz**



**Abbildung 11: LCA Dilatation parasternale SA, zur Verfügung gestellt von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/ Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz**

## 1.2.6 Therapie

Seit der Veröffentlichung der Arbeit von Newburger 1991 [11] hat sich die initiale Therapie, bestehend aus ASS und IVIG, etabliert. Bei Therapie-Respondern/Therapie-Responderinnen kommt es innerhalb von 36 Stunden nach Beendigung der IVIG zu einem Fieberabfall [12]. Die Therapie sollte innerhalb der ersten 10 Tage der Erkrankung, oder besser innerhalb von 7 Tagen initiiert werden [47]. Ein Therapiebeginn innerhalb von 5 Tagen hat, bezogen auf die kardialen Folgen, keinen vorteilhaften Effekt erzielt. Es wurde jedoch mit einem erhöhten Bedarf einer IVIG Wiederholungstherapie assoziiert [48].

### Immunoglobuline

Dosierung: 2g/kgKG als kontinuierliche Infusion in 8-12 (bis 24) Stunden [22].

Die effiziente Wirkung in der Reduktion der Entstehung von Koronararterienabnormalitäten von IVIG in der Akutphase ist gut etabliert [49]. Der genaue Wirkmechanismus von IVIG bei der Behandlung von KS ist unbekannt. IVIG scheint eine generalisierte entzündungshemmende Wirkung zu haben. Die möglichen Mechanismen umfassen die Modulation der Cytokinproduktion, die Neutralisierung von bakteriellen Superantigenen, die Erhöhung der T-Zell-Suppressoraktivität, die Suppression der Antikörpersynthese und die Bereitstellung von anti-idiotypischen Antikörpern [12].

Auch wenn IVIG innerhalb der ersten 10 Tage verabreicht wird, entwickeln 5% der Patienten/Patientinnen transiente Koronararteriendilatationen und 1% Riesenaneurysmen [18]. Masern- und Varizellenimmunisierungen sollten erst 11 Monate nach der IVIG-Therapie gegeben werden. Hochrisikopatienten/Hochrisikopatientinnen für Masernexposition können früher geimpft werden, sollten aber  $\geq 11$  Monate nach der Therapie reimmunisiert werden, wenn sie einen zu niedrigen Titer aufweisen [12].

### Acetylsalicylsäure

Dosierung: 30-100mg/kgKG/Tag in 4 Einzeldosen [22].

ASS hat eine wichtige antiinflammatorische und antikoagulatorische Wirkung. Jedoch scheint es die Frequenz der Entwicklung von Koronararterienabnormalitäten nicht zu senken. Die initial hohe antiinflammatorische Dosis kann auf die antikoagulatorische Dosis mit 3-5mg/kgKG reduziert werden, wenn das Kind über 48 Stunden afebril geblieben ist, und eine klinische Besserung und Senkung der Entzündungswerte im Labor beobachtet werden. Bei Normalisierung der Entzündungswerte, der Thrombozytenzahl und wenn

keine koronaren Veränderungen feststellbar sind, kann die ASS-Therapie nach 6-8 Wochen beendet werden. [12] Bei Patienten/Patientinnen mit Koronarveränderungen gibt es jedoch Richtlinien zur Langzeitversorgung (siehe Tab.2.). Die Einnahme von Ibuprofen sollte während der Aspirintherapie vermieden werden, da Ibuprofen einen antagonistischen Effekt auf die Plättchenkoagulation hat [12]. Die Entstehung eines Reye-Syndroms ist ein Risiko unter der Einnahme von ASS bei einer aktiven Infektion mit Varizellen oder Influenza. Kinder unter langzeitiger ASS-Therapie sollten folglich jährlich eine Influenza Impfung erhalten [12].

### **Kortikosteroide**

Obwohl Kortikosteroide die Behandlung der Wahl bei anderen Formen der Vaskulitis sind, ist der Einsatz beim KS begrenzt. In den frühen Studien wurde den Kortikosteroiden sogar ein schädigender Effekt zugeschrieben, jedoch wurde später ermittelt, dass die Berechnungen fehlerhaft waren [50]. Steroide verkürzen die Fieberdauer und haben somit einen kürzeren Krankenhausaufenthalt zur Folge [51]. Studien zeigen, dass Kortikosteroide vor allem bei Hochrisikopatienten/Hochrisikopatientinnen in der Primärtherapie wirkungsvoll sind [51]. In diesen Studien zeigte sich eine geringere Entwicklungsrate von KAA bei Patienten/Patientinnen welche IVIG und Kortikosteroide erhielten, als bei denen die nur die Standardtherapie bekamen [4].

Bei einigen Patienten/Patientinnen versagt die initiale Standardtherapie mit IVIG und ASS [1]. Bei diesen Personen ist das Risiko, KAA zu entwickeln erhöht [2] [3] [4]. Um Kinder mit diesem erhöhten Risiko eines Therapieversagens zu identifizieren, versuchte man in der Vergangenheit insbesondere in Japan entsprechende Scores zu entwickeln (z.B.: Kobayashi, Sano und Egami). Der international zumeist angewendete Score ist der von Kobayashi et al. [5] (siehe Tab.1). Derzeit ist der Einsatz von Kortikosteroiden in der Primärtherapie noch nicht standardisiert und die Verwendung sollte individuell getroffen werden. Es werden noch Studien benötigt, um Kortikosteroide in die primäre Behandlung von Patienten mit dem Risiko einer IVIG-Resistenz aufnehmen zu können. [4]

### **Behandlung bei primären Therapieversagern**

Als Therapieversagen wird ein persistierendes oder wiederauftretendes Fieber  $\geq 36$  Stunden nach der IVIG-Infusion definiert [12]. Ungefähr  $\geq 10\%$  der Patienten/Patientinnen sprechen nicht auf die Primärtherapie an [2]. Bei initialem Therapieversagen kann die Gabe von

Immunglobulinen wiederholt werden [12]. Zusätzlich können Kortikosteroide oder andere immunmodulatorische Substanzen verwendet werden [22]. Es wurde gezeigt, dass Kortikosteroide bei Therapieversagern zu einer schnelleren Fiebersenkung führten. Nach dem derzeit etablierten Therapieschema wird die Steroidtherapie bei unkomplizierten Fällen erst bei Versagen der 2.IVIG-Infusion empfohlen [12]. Weltweit wurden mehrere Therapieschemen publiziert, sowohl eine Bolustherapie mit Methylprednisolon 30mg/kg über 2-3h einmal/Tag oder 2mg/kg/Tag über 5 Tage wurden beschrieben [12].

Andere Therapiemöglichkeiten:

- Pentoxifyllin: ist ein TNF- $\alpha$ -Hemmer. Es ist aufgefallen, dass TNF- $\alpha$  eine wichtige Rolle im Entzündungsprozess spielt. Der Einsatz als Zusatztherapie ist jedoch noch unsicher [12].
- Plasma-Austausch: wird aber wegen des hohen Risikos nicht empfohlen [12].
- Ulinastatin: Trypsin-Inhibitor, Wirkung ist aber noch nicht bewiesen [52].
- Abiximab: Plättchen Glykoprotein Iib/IIIa Rezeptor-Inhibitor, hier werden noch prospektive Studien benötigt. Jedoch kann es für die Behandlung von Patienten/Patientinnen mit großen KAA in der Akut- und Subakutenphase berücksichtigt werden [53].
- Monoklonale Antikörper [54].
- Cyclophosphamid [1].

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass noch kontrollierte Studien aufgrund geringer Patientenzahl fehlen und der Einsatz vieler Medikamente auf Einzelfallberichten beruht. Somit können die Medikamente nicht als Standardtherapie empfohlen werden, in Einzelfällen jedoch in Betracht gezogen werden [12] [4].

### 1.2.7 Patienten mit hohem Risiko für ein KAA und Voraussage einer IVIG-Resistenz

Wie in Kapitel 1.2.6. erwähnt, wurden in der Vergangenheit bereits mehrere Versuche Unternommen, einen Score zu entwickeln anhand dessen man ein eventuelles Therapieversagen voraussagen kann [4]. Der am häufigsten verwendete ist der Kobayashi-Score [5]. Kobayashi T. et al. [5] führten von September 2000 bis August 2004 in Japan eine Studie zur Identifizierung von Risikofaktoren für ein mögliches Therapieversagen durch. Sie konnten 10 Laborwerte als signifikante Faktoren für ein Therapieversagen herausfiltern. Diese sollen zur Entscheidung der passenden Therapie (ob zusätzlich zur Standardtherapie bei Risikopatienten/Risikopatientinnen für ein Therapieversagen Kortikosteroide gegeben werden sollen) beitragen. Die 10 ermittelten Laborwerte inkludieren: hohe %-Werte neutrophiler Granulozyten, niedrige Thrombozytenwerte, hohes totales Bilirubin, hohe AST- und ALT-Werte, niedriges Natrium und Chlorid, niedriges totales Protein sowie Albumin und hohes CRP. Auch drei demographische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen: männliches Geschlecht, Alter in Monaten und Dauer der Erkrankung bei Therapiebeginn. Natrium, neutrophile Granulozyten, AST, CRP, Thrombozyten, Alter in Monaten und Dauer der Erkrankung bei Therapiebeginn erwiesen sich als unabhängige Vorhersagewerte von Therapieversagen. Aus diesen acht erwähnten Merkmalen wurde ein einfaches Scoring-Modell erstellt, um die Chance der Risikoabschätzung zu erhöhen [5]. Cutoff-Punkte und Punkte für jede Variable waren wie folgt (siehe Tab. 1):

**Tabelle 1: Einschätzung der Risikofaktoren für eine Therapieresistenz auf IVIG (von Kobayashi T et. al. Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. Circulation- Journal of the American Heart Association. 2006) [5]**

<b>Kobayashi Score <math>\geq 5</math> Punkte = Hochrisiko</b>	
Natrium $\leq 133$ mmol/L	2
AST $\geq 100$ IU/L	2
Initialer Therapiebeginn $\leq 4$ Tagen	1
Neutrophile $\geq 80\%$	1
CRP $\geq 100$ mg/L	1
Alter $\leq 12$ Monate	1
Thrombozyten $\leq 300.000$ /mm <sup>3</sup>	1

Anhand dieses Scores kann man die Patienten/Patientinnen in 2 Risikogruppen unterteilen. Patienten/Patientinnen mit  $\leq 5$  Punkte zählen zur sogenannten Niedrigrisiko-Gruppe und jene mit Werten  $\geq 5$  zählen zur Hochrisiko-Gruppe [4]. Die Unterscheidung in diese zwei Gruppen hat vor allem eine Relevanz bei der Therapieentscheidung. Bei Patienten/Patientinnen mit erhöhtem Risiko sollten initial zusätzlich Kortikosteroide eingesetzt werden, um ein Therapieversagen und das damit verbundene höhere Risiko zur Entwicklung von KAA zu vermindern.

### **1.2.8 Langzeitbetreuung bei Patienten mit und ohne Koronararterienläsionen**

Koronararterienläsionen verändern sich dynamisch mit der Zeit. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein KAA verschwindet, hängt von der initialen Größe ab. Kleinere KAA haben eine höhere Wahrscheinlichkeit der Regression [55]. Andere Faktoren, welche die Regression positiv beeinflussen, sind ein Alter zum Zeitpunkt des Auftretens von KS unter 1 Jahr, eine fusiforme Morphologie und Lokalisation des Aneurysmas in einem distalen Koronarsegment [56]. Gefäße, in denen sich diese Veränderungen nicht auflösen, zeigen neben einer Persistenz der Aneurysmen die Neigung zur Entstehung von Stenosen oder gar Verschlüssen. Die Ruptur eines KAA kann innerhalb der ersten paar Monate nach der Erkrankung auftreten, ist jedoch äußerst selten [12]. Obwohl die Größe der KAA dazu tendiert sich mit der Zeit zu verändern, sind stenotische Läsionen, welche sekundär durch myointimale Proliferation entstehen, häufig progressiv [17]. Die Prävalenz der Stenosenentstehung steigt nahezu linear mit der Zeit [57]. Die höchste Rate der Progression von Stenosen haben Kinder mit großen KAA. Die schlechteste Prognose tritt bei Patienten/Patientinnen mit Riesenaneurysmen mit einem max. Durchmesser über 8mm auf [57]. Die Thrombenbildung wird durch die Kombination aus trägem Blutfluss innerhalb des massiv dilatierten Gefäßraums und den stenotischen Läsionen an den proximalen oder distalen Enden des KAA gefördert. [12] Der Myokardinfarkt, verursacht durch diese thrombotischen Okklusionen oder Stenosen, ist die Haupttodesursache beim KS [58]. Das höchste Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden ist im 1. Jahr nach Beginn der Erkrankung. Die fatalsten Attacken sind assoziiert mit Obstruktionen entweder in der LMCA oder RCA und LAD. Serielle Stresstests und Myokardimaging sind obligat im Management bei Patienten/Patientinnen mit Koronarläsionen. [58]

Folgeerscheinungen des KS können sich auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. Bei Patienten/Patientinnen, welche sich im Erwachsenenalter mit KAA ohne Anzeichen eines generalisierten arteriosklerotischen Geschehens präsentieren, sollte anamnestisch ein vorangegangenes KS in Betracht gezogen werden [12]. Es bestehen Hinweise, dass grundsätzlich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Menschen mit durchgemachtem KS besteht. Es wurden auffällige Lipidprofile und erhöhte Steifheit arterieller Gefäße bei diesen Patienten/Patientinnen gefunden. Man fand heraus, dass diese Situation sogar ausgeprägter bei Verläufen ohne KAA war. Darum ist bei Menschen nach durchgemachter

Kawasaki-Erkrankung eine höhere Aufmerksamkeit auf kardiovaskuläre Risikofaktoren gefordert. [22]

Das Management der Koronarläsionen bei Patienten/Patientinnen mit KS richtet sich nach dem Umfang und Schweregrad der Koronarbeteiligung. Es existieren keine prospektiven Daten, welche Behandlung die Beste ist sondern nur auf retrospektiven Fällen basierende Empfehlungen. [12]. Das Therapieziel ist die Prävention von Thrombosen im Bereich der Koronararterienveränderungen durch die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern oder durch perorale Antikoagulation [12]. Die Plättchenaktivierung ist eine wichtige Komponente in der akuten Phase der Erkrankung und persistiert bis zur Konvaleszenz- und chronischen Phase. Als Ergebnis daraus resultiert die Wichtigkeit der antikoagulatorischen Therapie in jeder Phase.

Bei asymptomatischen Patienten/Patientinnen mit Gefäßdilataionen oder kleineren Aneurysmen, wird daher niedrig dosiertes ASS eingesetzt, wobei eine Kombination mit Clopidogrel im Vergleich zur Monotherapie die besten Ergebnisse in der Prävention von vaskulären Ereignissen aufweist [12]. Wenn sich in der akuten Phase ein KAA schnell entwickelt, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Thrombosen. Bei diesen Patienten/Patientinnen wird die Kombination von Heparin und Aspirin empfohlen [12]. Patienten/Patientinnen mit Riesenaneurysmen, mit oder ohne Stenosen, haben das höchste Risiko für die Thromboseentstehung. Für diese Personen ist die verwendete Kombination aus niedrig dosiertem Aspirin und Warfarin die gebräuchlichste. Das Ziel-INR ist zwischen 2 und 2,5 [12]. Es können auch alle bekannten Maßnahmen der koronaren Revaskularisierung einschließlich Bypass Operationen, sowie auch interventionelle Verfahren erforderlich werden. Bei Patienten/Patientinnen, die niemals oder nur geringe Veränderungen an den Koronararterien zeigten, können die Kontrollen nach einem Jahr gelockert werden. Bei Patienten/Patientinnen mit relevanten Koronararterienveränderungen ist eine engmaschige Nachsorge erforderlich.

Das Risikolevel, welches einem/einer Patienten/Patientin einmal gegeben wurde, kann sich über die Zeit aufgrund von Veränderungen der Koronararterien verändern [12]. Richtlinien zum Langzeitmanagement von Patienten mit KS auf Basis des relativen Risikos für eine myokardiale Ischämie sind in Tabelle 2 zusammengefasst [22].

**Tabelle 2: Richtlinien zum Langzeitmanagement von Patienten/Patientinnen mit KS (von Neudorf U. Kawasaki-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen, Zeitschrift für Rheumatologie 2011) [22]**

Risikolevel	Pharmakotherapie	Körperliche Belastbarkeit	Follow-up	Invasive Methoden
I: nie Koronar- beteiligung	nur initial 6-8 Wochen	keine Einschränkung nach 6-8 Wochen	Kontrolle nach 6 und 12 Monaten; Kardiovaskuläre Risikofaktoren klären. Kontrolle alle 5 Jahre empfohlen	keine
II. vorübergehende koronare Ektasie für 6-8 Wochen	nur initial 6-8 Wochen	keine Einschränkung nach 6-8 Wochen	Kontrolle nach 6 und 12 Monaten; Kardiovaskuläre Risikofaktoren klären. Kontrolle alle 3-5 Jahre empfohlen	keine
III. Ein kleines-mittleres Aneurysma/ Hauptstamm Koronararterie	ASS 3-5mg/kgKG, mindestens bis zur dokumentierten Regression der Aneurysmen	<11 Jahre: nach 6-8 Wochen mäßige Einschränkung – kein Vereinssport; 11-20 Jahre: Aktivitäten je nach Befund der Belastungstests. Möglichst keine Kontaktsportarten o.ä. bei Thrombozyten-aggregationshemmern	Kontrolle nach 6-12 Monaten, danach jährliche Kontrollen (ECHO+EKG); Kardiovaskuläre Risikofaktoren klären. Belastungstest nach 6 Monaten, danach alle 2 Jahre; ev. MR-/CT-Angiographie	Angiographie, wenn nichtinvasive Tests auf eine Ischämie hinweisen
IV: Ein oder mehrere Riesen-aneurysmen (>8mm) oder multiple oder komplexe Aneurysmen derselben Koronararterie, ohne Obstruktion	Langzeit-ASS (3-5mg/kg/d) UND Warfarin (INR 2-2,5) oder Niedermolekulares Heparin (Ant-iXa-Spiegel 0,5-1,0U/ml) Kombination bei Riesenaneurysmen	Kontaktsportarten vermeiden, andere Aktivitäten in Abhängigkeit von Befunden der Belastungstests.	Kontrolle alle 6 Monate (ECHO+EKG); Belastungstest nach 6 Monaten, danach jährlich; CT-/MR-Angiographie	Angiographie nach 6-12 Mo. Oder eher bei klinischer Indikation; sonst bei Hinweisen auf Ischämie
V. Koronare Obstruktion	Langzeit-ASS (3-5mg/kg/d) bei alleiniger Obstruktion; Zusätzlich Warfarin oder niedermolekulares Heparin bei Persistenz von Riesenaneurysmen; ev. B-Blocker/ ACE-Hemmer/Statine	Kontaktsportarten vermeiden, andere Aktivitäten in Abhängigkeit von Befunden der Belastungstests.	wie IV:	Angiographie mit Frage nach Therapieoptionen (TPA,Stent)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt. Sie unterlag allen geltenden internationalen ethischen Forderungen und Richtlinien. (EK-Nr.: 28-083 ex 15/16)

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten/Patientinnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Mit dieser Nummerierung wurden die auszuwertenden Daten in einer Excel-Tabelle auf einem PC gespeichert, welcher nur für autorisierte Personen über Passworteingabe zugänglich war. Somit wurde das Datenschutzgesetz gewahrt und die Daten nicht an studienfremde Personen weitergegeben.

### **2.2 Patienten**

In dieser retrospektiven Studie wurden 52 an KS erkrankten und zwischen 2005-2015 an der Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde Graz behandelten Kinder bis zu einem Alter von 16 Jahren eingeschlossen. Neben den demographischen Daten wurden die Kardinalsymptome, Laborparameter, echokardiographischen Befunde, Therapie und Komplikationen aus den Krankenakten erfasst.

#### **Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden ausnahmslos Patienten/Patientinnen, welche ein diagnostiziertes komplettes oder inkomplettes KS hatten und dementsprechend therapiert wurden. Zusätzlich waren vollständige Kranken-, Labor- und Echodaten nötig.

#### **Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten/Patientinnen, welche kein diagnostiziertes KS aufwiesen, wo Befunde fehlten und welche nicht die Standardtherapie bekamen.

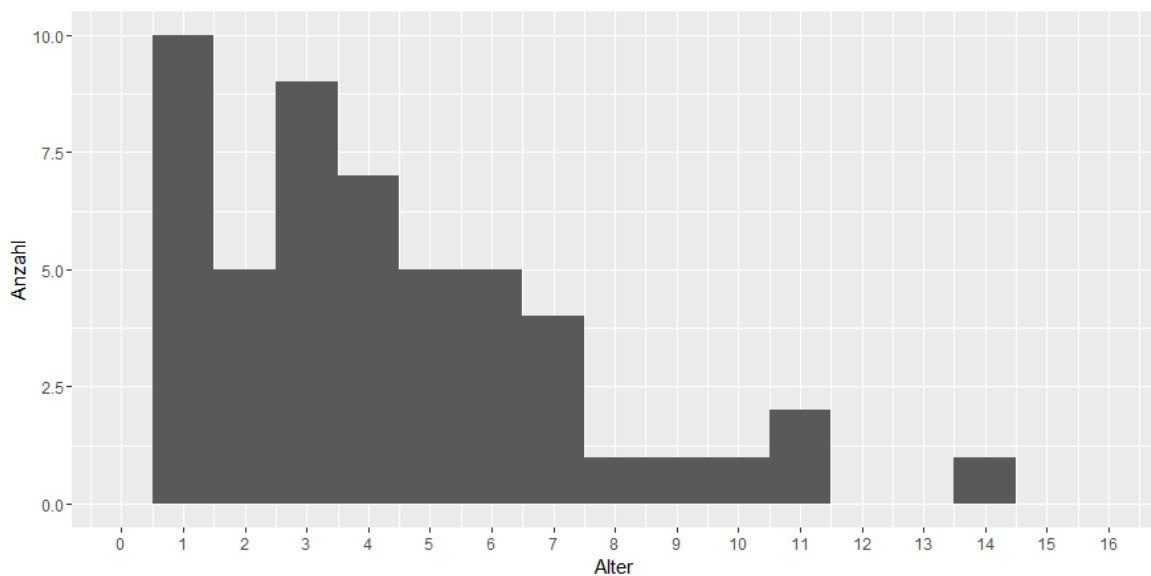
### **2.3 Datenanalyse und Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden in eine Excel-Tabelle, anonymisiert mit einer Patientennummer, eingegeben. Ferner wurden ein Therapieversagen und der Kobayashi-Score jedes/r Patienten/Patientin erfasst und einander gegenübergestellt. Patienten/Patientinnen mit inkomplettem KS wurden mit jenen mit klassischem KS verglichen. Zusätzlich suchte man bei Patienten/Patientinnen, die ein KAA entwickelten, nach Therapieunterschieden und eventuellen weiteren Risikofaktoren.

Die statistische Auswertung und Analyse der gesammelten Daten erfolgte mithilfe der statistischen Programmiersprache R. Über den Datensatz wurden deskriptive Statistiken und Graphiken erstellt und die Bibliothek „ggplot2“ verwendet. Die statistische Berechnung der p-Werte erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon Ragnsummen Test. Die Sensitivität und Spezifität des Kobayashi-Scores wurden berechnet. Die Ergebnisse sind als Medianwerte angegeben.

### 3 Resultate

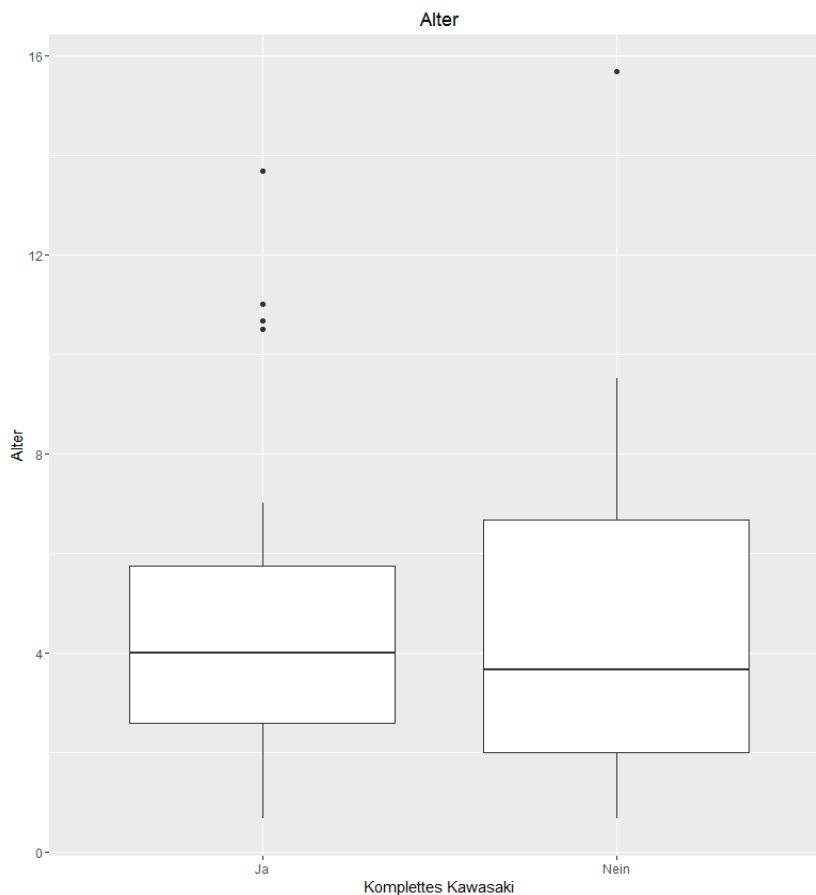
Das mediane Alter der 52 Patienten/Patientinnen betrug 4 Jahre (Min. 0,67 Jahre – Max. 15,67 Jahre), wovon 30 männlich und 22 weiblich waren. Die Mehrheit der Patienten/Patientinnen war unter 5 Jahre alt mit zwei Erkrankungsgipfeln im Alter von 6 Monaten bis 1 Jahr bzw. 4,5 bis 5 Jahren. (siehe Abb. 13)



**Abbildung 13: Altersverteilung von 52 Patienten mit Kawasaki-Syndrom**

Von den 52 Patienten/Patientinnen zeigten 31 (59,6%) das klinische Bild eines kompletten und 21 (40,4%) eines inkompletten KS.

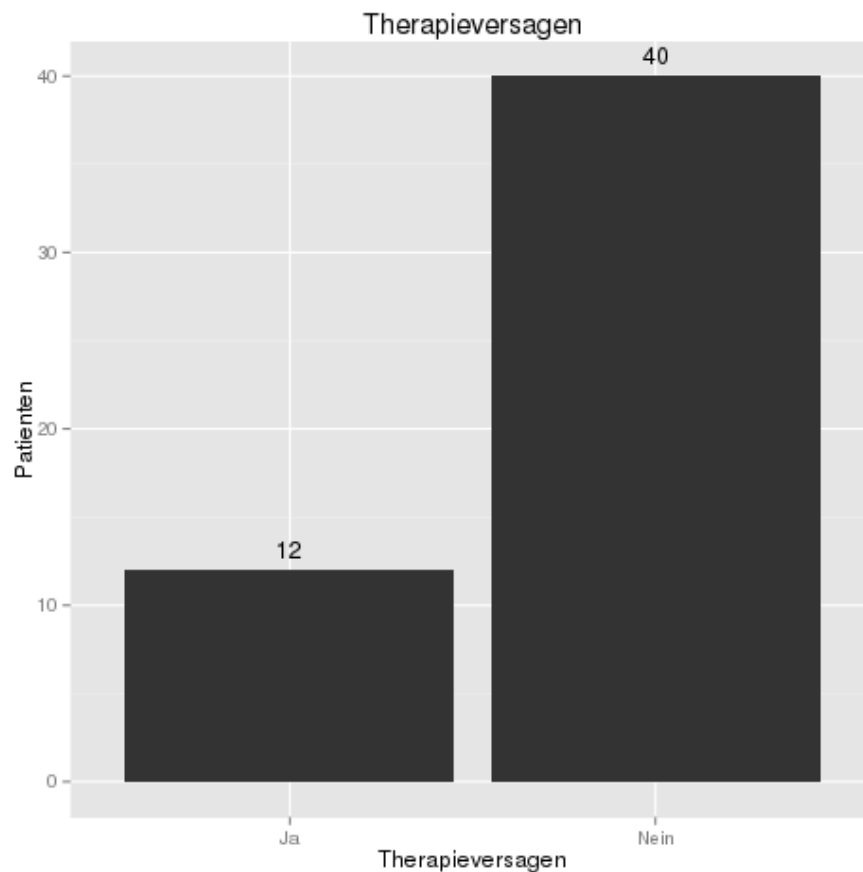
Das mediane Alter der Patienten/Patientinnen mit komplettem KS betrug 4 Jahre (Min. 0,67 Jahre – Max. 13,67 Jahre). In der Gruppe mit inkomplettem KS lag das mediane Alter bei 3,67 Jahre (Min. 0,67 Jahre – Max. 15,67 Jahre). Es gab keinen signifikanten Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert: 0,9). (siehe Abb. 14)



**Abbildung 14: Altersverteilung im Bezug auf komplettes und inkomplettes KS**

In der Gruppe mit komplettem KS befanden sich 21 männliche und 10 weibliche Patienten/Patientinnen. In der mit inkomplettem KS waren es 9 männliche und 12 weibliche. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Geschlechtsverteilung gefunden werden (p-Wert: 0,135).

Als Therapieversagen wurde für diese Studie ein persistierendes oder wiederauftretendes Fieber  $\geq 36$  Stunden nach der IVIG-Infusion definiert. Von den 52 Patienten/Patientinnen zeigte sich bei 12 (23%) ein Therapieversagen. (siehe Abb. 15)



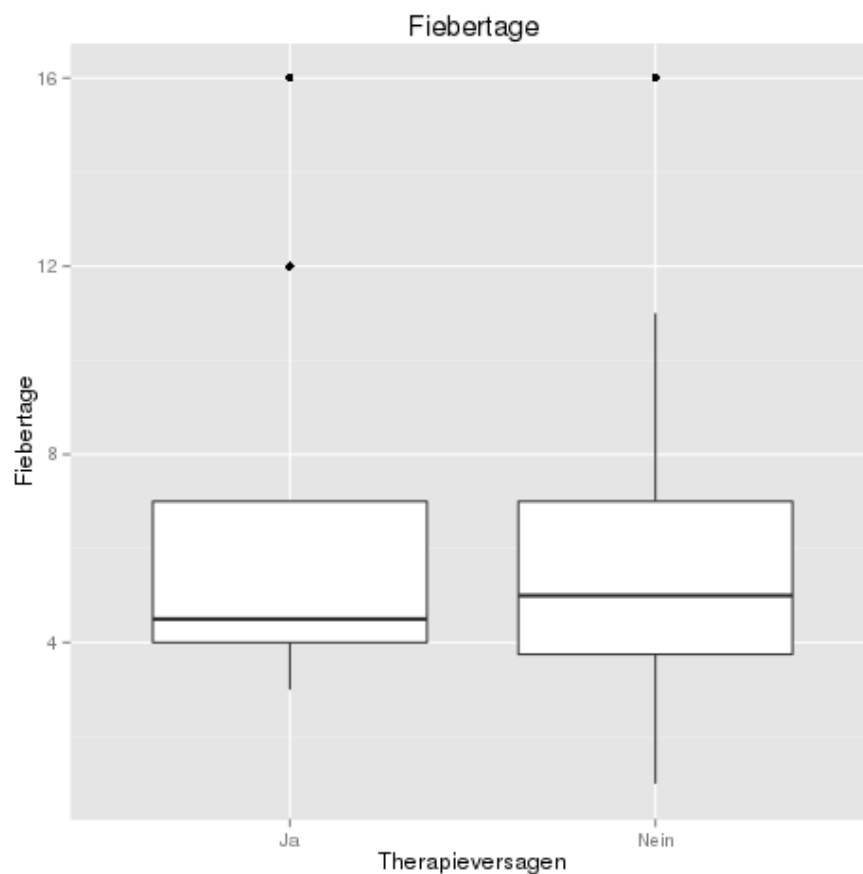
**Abbildung 15: Therapieversagen bei Patienten/Patientinnen mit KS.**

Ein Therapieversagen fand sich bei 8/31 Patienten/Patientinnen (25,8%) mit einem kompletten KS und bei 4/21 Patienten/Patientinnen (19%) mit einem inkompletten KS.

Bei 7/30 männlichen Patienten (23,3%) und bei 5/22 weiblichen Patientinnen (22,7%) zeigte sich ein Therapieversagen. Es gab keinen signifikanten Beweis, dass das Geschlecht einen Einfluss auf ein Therapieversagen hat.

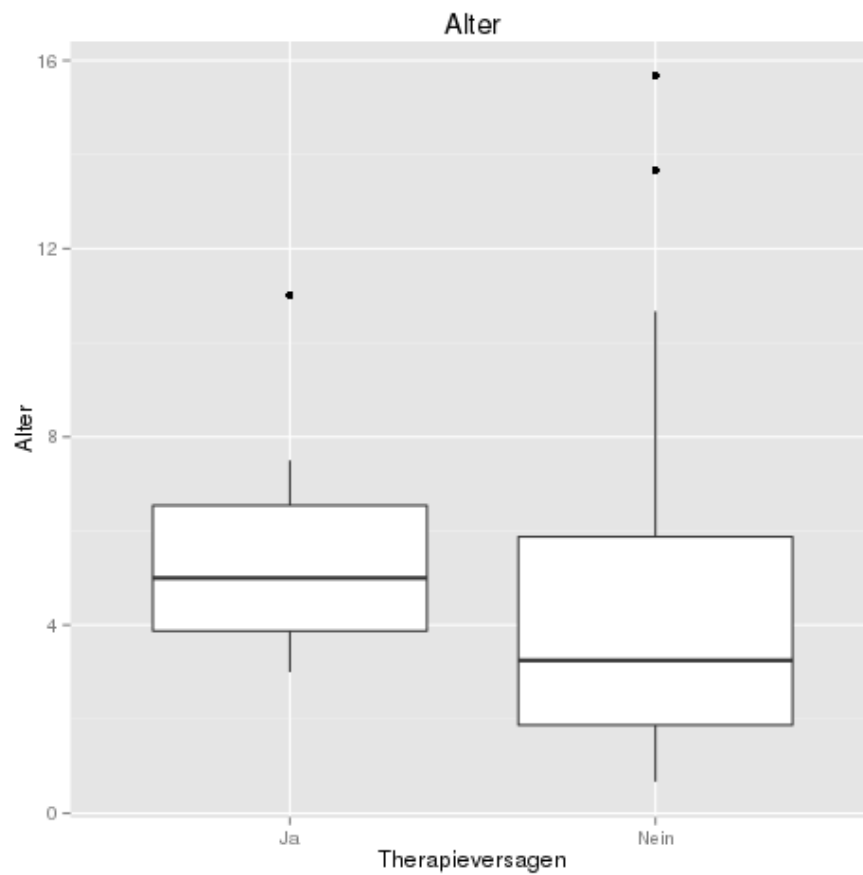
Die einzelnen Parameter des Kobayashi-Scores wurden nun zwischen den Gruppen der Therapieversager/Therapieversagerinnen und jener der Therapie-Responder/Therapie-Responderinnen verglichen.

Es zeigte sich kein Unterschied in der Fieberdauer zwischen den Therapieversagern/Therapieversagerinnen (Median 4,5 Tage) und den Therapie-Respondern/Therapie-Responderinnen (Median 5 Tage). Die geringste Fiebertageanzahl bei den Therapieversagern/Therapieversagerinnen waren 3 Fiebertage und bei denen mit Therapieerfolg 1 Tag. In beiden Gruppen konnte jedoch auch eine 16 tägige Fieberdauer dokumentiert werden. (siehe Abb. 16)



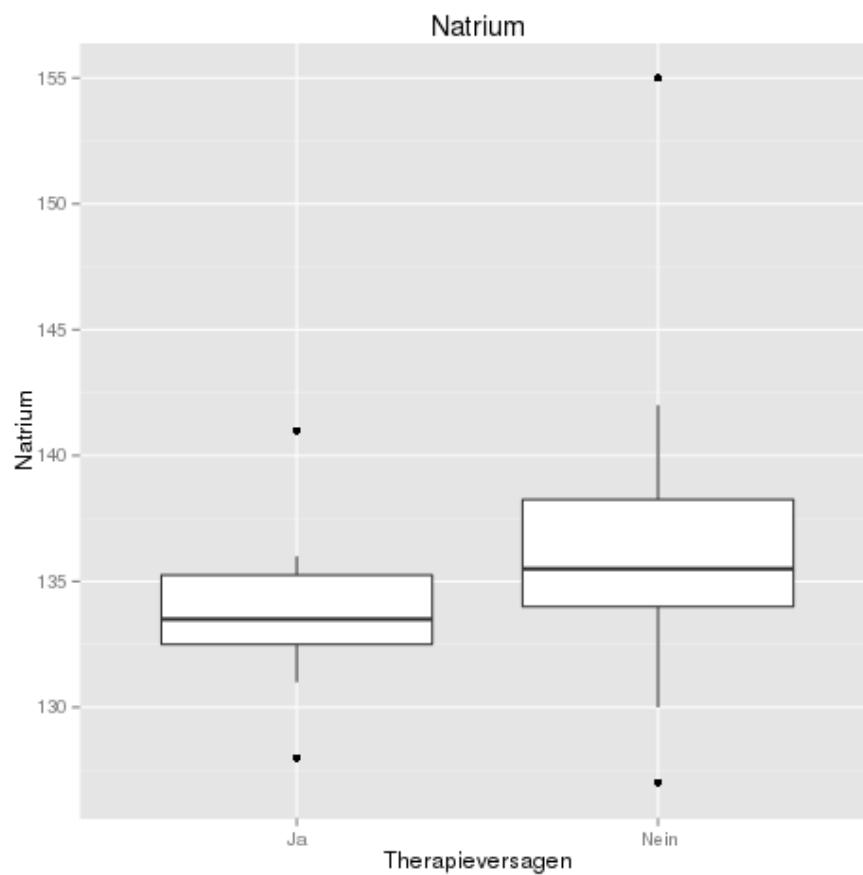
**Abbildung 16: Verteilung der Fiebertage im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.**

Das mediane Alter der 12 Patienten/Patientinnen mit Therapieversagen war mit 5 Jahren (Min. 3 Jahre – Max. 11 Jahre) etwas höher als jenes der 40 Therapie-Responder/Therapie-Responderinnen mit 3,25 Jahren (Min. 0,67 – Max. 15,67 Jahre). (siehe Abb. 17)



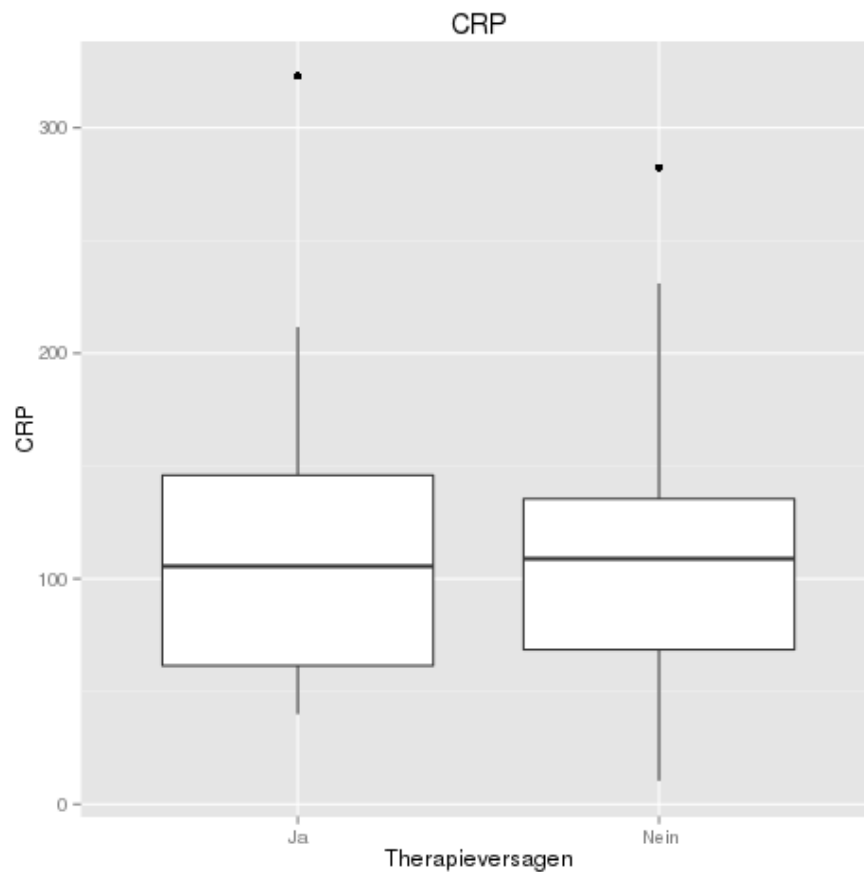
**Abbildung 17: Verteilung des Alters im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.**

Bezüglich des Risikofaktors Serum-Na war der Median-Wert in der Gruppe der Therapieversager/Therapieversagerinnen mit 133,5mmol/L (Min. 128mmol/L – Max. 141mmol/L) nur unwesentlich niedriger als jener bei den Therapie-Respondern/Therapie-Responderinnen mit 135,5mmol/L (Min. 127mmol/L - Max. 155mmol/L) (p-Wert: 0,1187). (siehe Abb. 18)



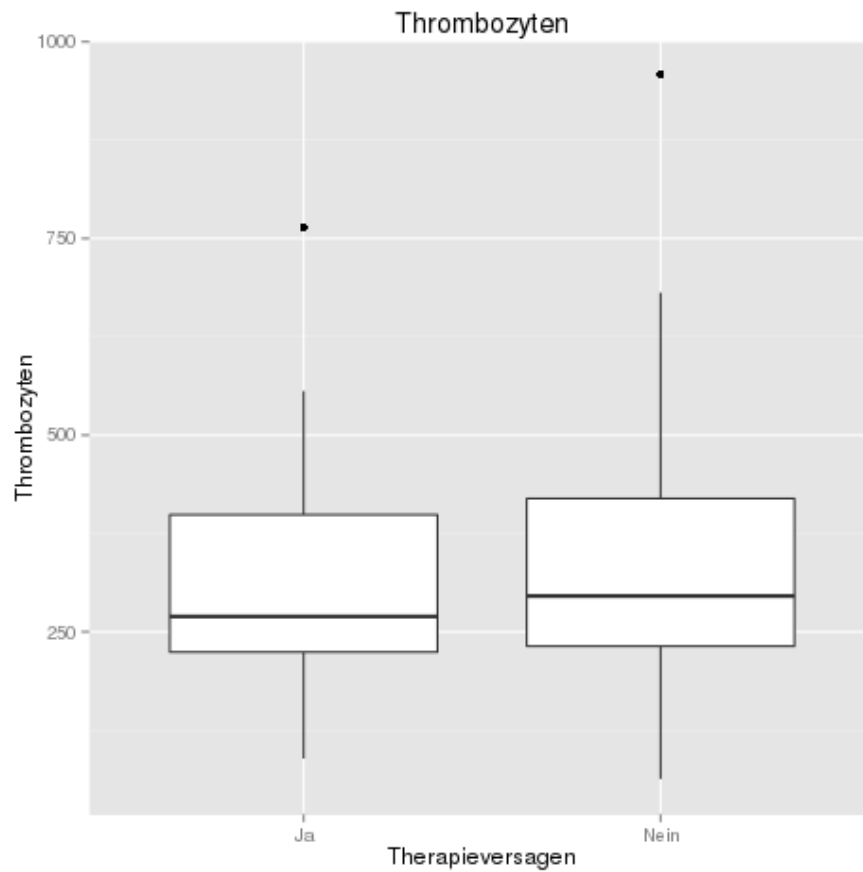
**Abbildung 18: Verteilung der Serum- Natriumwerte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.**

Die Median-Werte des CRP unterschieden sich nicht zwischen der Gruppe mit Therapieversagen (105,6mg/L, Min. 40mg/L – Max. 323mg/L) und der mit Therapieerfolg (108,9mg/L, Min. 10,4mg/L – Max. 282,4mg/L) (p-Wert: 0,9221). (siehe Abb. 19)



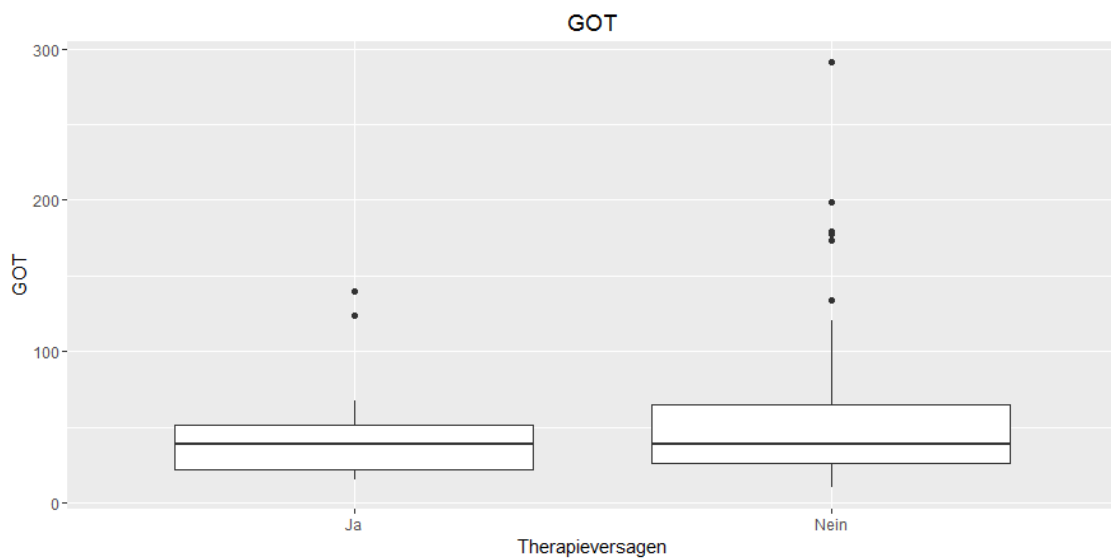
**Abbildung 19: Verteilung der CRP-Werte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.**

In der Gruppe der Therapieversager/Therapieversagerinnen lag der Median-Wert der Thrombozyten mit  $269500/\text{mm}^3$  etwas niedriger als bei denen mit Therapieerfolg mit  $295500/\text{mm}^3$  (p-Wert: 0,7611). (siehe Abb. 20)



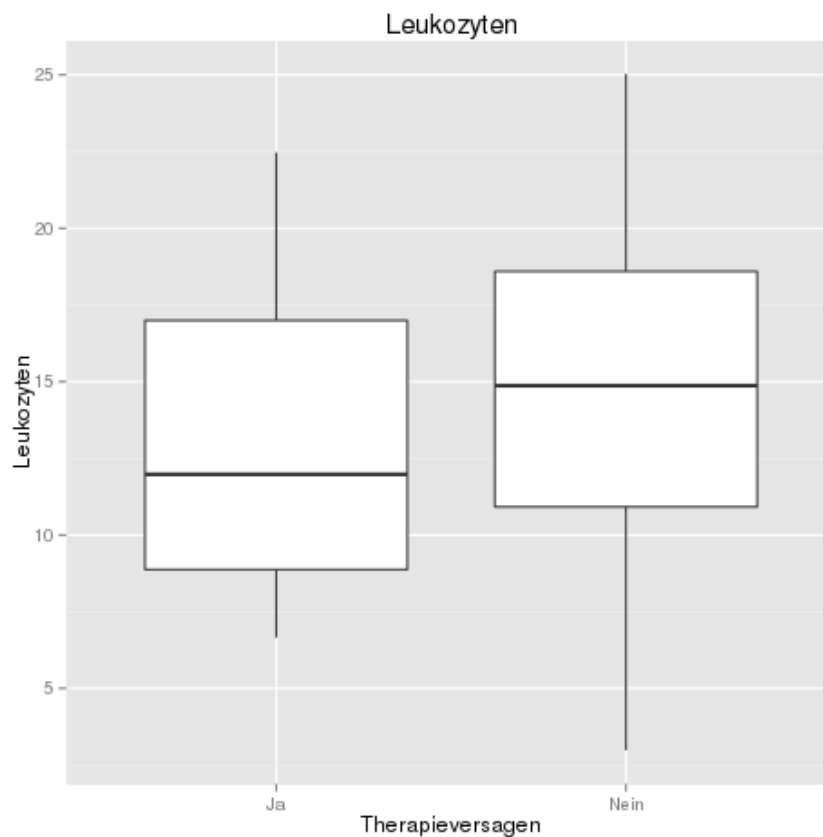
**Abbildung 20: Verteilung der Thrombozytenwerte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.**

Im Bezug auf den Risikofaktor GOT (AST) zeigte sich der Median-Wert in der Gruppe des Therapieversagens mit 39U/L (Min. 15U/L – Max. 140U/L) nur minimal höher, als in der Gruppe des Therapieerfolgs mit 38,5U/L (Min. 10U/L – Max. 291U/L) (p-Wert: 0,6495). (siehe Abb. 21)

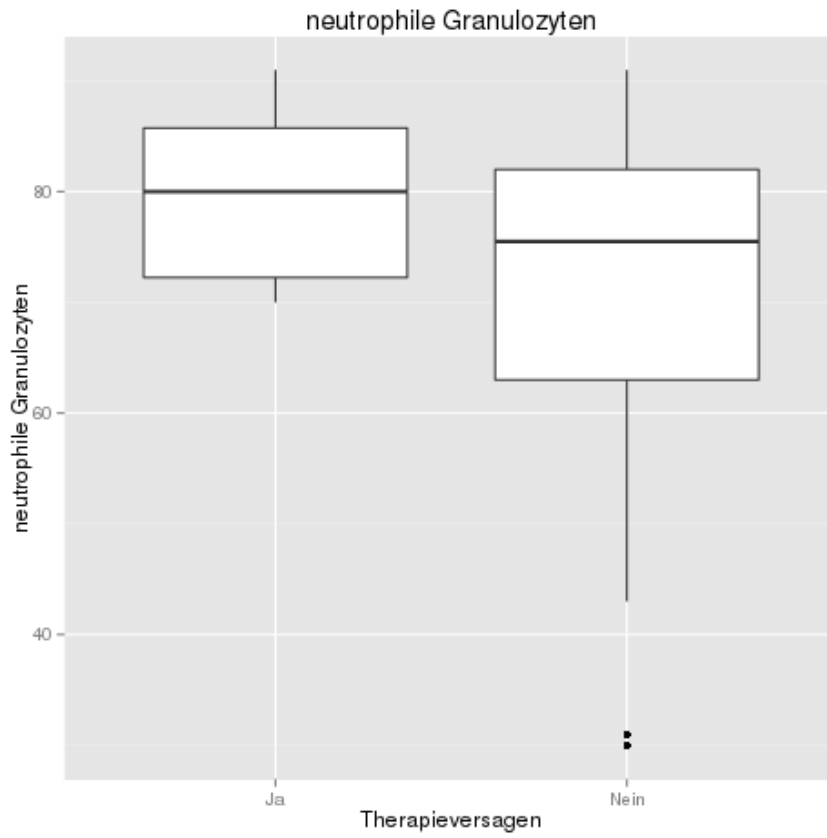


**Abbildung 21: Verteilung der GOT-Werte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.**

Als unspezifische Entzündungsparameter wurden die Gesamtleukozyten und die Granulozyten zwischen den beiden Patientengruppen verglichen. Zwischen denen mit einem Therapieversagen und denen mit einem Therapieerfolg zeigte sich kein wesentlicher Unterschied. Die Median-Werte der Patienten/Patientinnen mit Therapieversagen versus der Patienten/Patientinnen mit Therapieerfolg bei den Leukozyten betragen  $11980/\text{mm}^3$  (Min.  $6600/\text{mm}^3$  - Max.  $22470/\text{mm}^3$ ) versus  $14870/\text{mm}^3$  (Min.  $2990/\text{mm}^3$  - Max.  $25030/\text{mm}^3$ ) (p-Wert: 0,5126) und bei den Granulozyten 80% (Min. 70% - Max. 91%) versus 75,5% (Min. 30% - Max. 91%). (siehe Abb. 22 u.23)



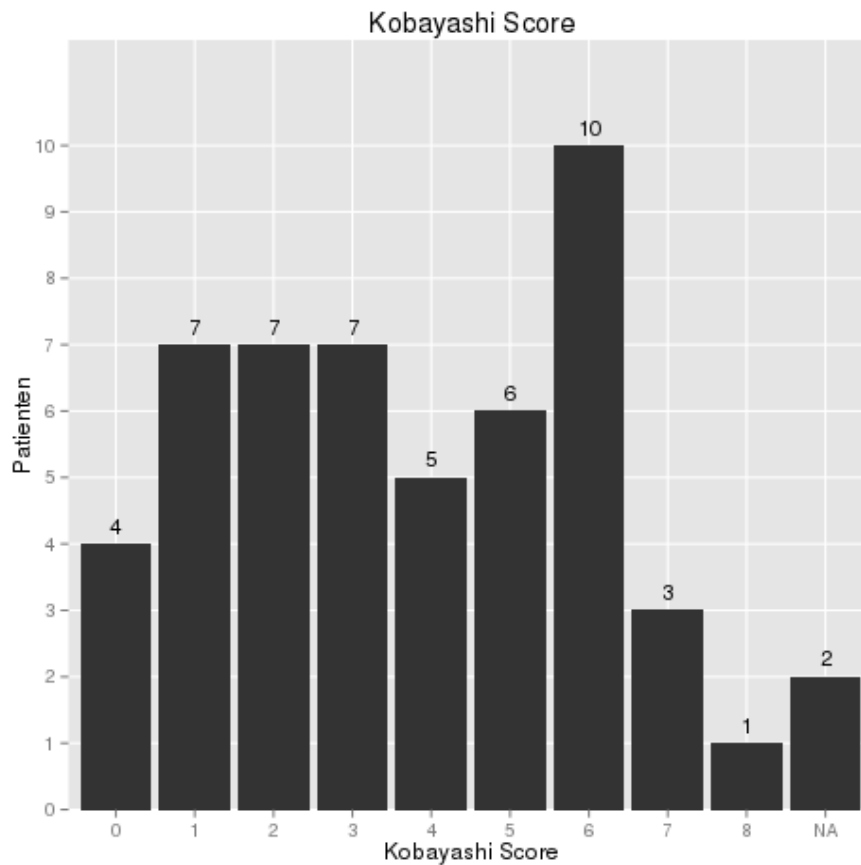
**Abbildung 22: Verteilung der Leukozytenwerte im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.**



**Abbildung 23: Verteilung der neutrophilen Granulozyten im Bezug auf das Therapieversagen und den Therapieerfolg.**

### 3.1.1 Auswertung des Kobayashi-Scores

Der Kobayashi Score konnte bei 50 Patienten/Patientinnen ermittelt werden. Davon hatten 20 einen Kobayashi Score von mindestens 5 Punkten (6 Patienten/Patientinnen 5 Punkte, 10 Patienten/Patientinnen 6 Punkte, 3 Patienten/Patientinnen 7 Punkte, und 1 Patient/Patientin 8 Punkte) und wiesen damit definitionsgemäß auf ein erhöhtes Risiko zu einem Therapieversagen hin. (siehe Abb. 24)



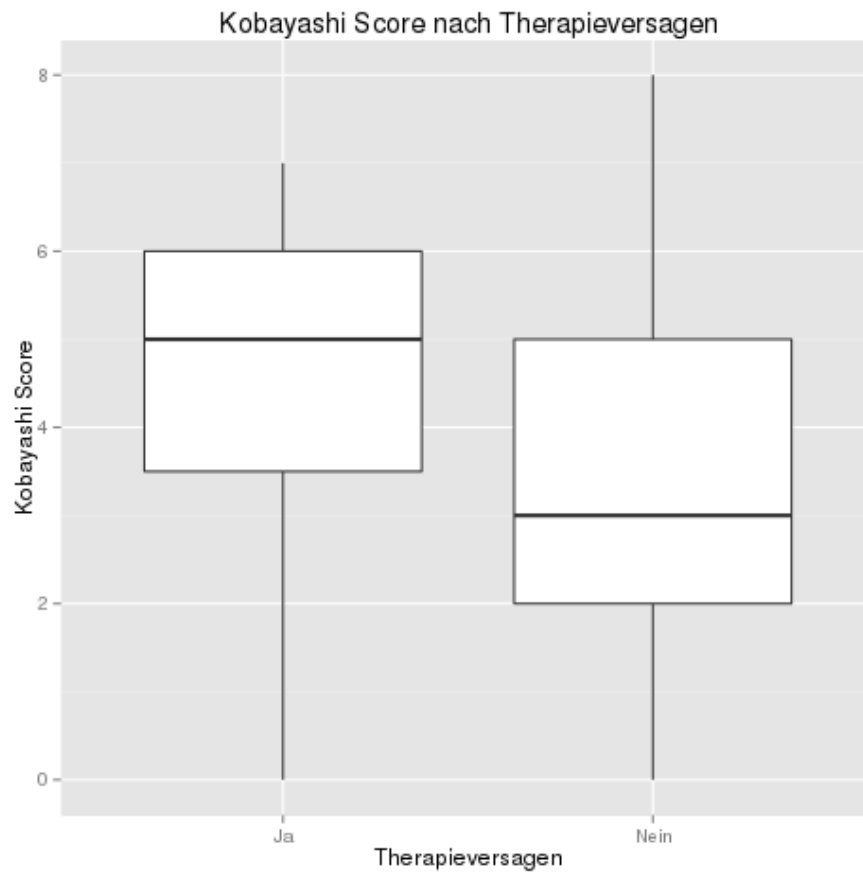
**Abbildung 24: Verteilung des Kobayashi-Scores auf 50 Patienten/Patientinnen mit KS. NA=not available**

Von den 20 Patienten/Patientinnen mit einem Risiko-Score von 5 und mehr Punkten lag bei 7 (35%) ein Therapieversagen vor. Die restlichen 5 Patienten/Patientinnen mit Therapieversagen zeigten einen Score von unter 5 Punkten auf (1 Patient/Patientin 0 Punkte, 1 Patient /Patientin 1 Punkt, 1 Patient/Patientin 2 Punkte und 2 Patienten/Patientinnen 4 Punkte). Das entspricht einer Sensitivität von 58,33%. Bei 25 der 30 Patienten/Patientinnen mit einem Kobayashi Score <5 war die Therapie erfolgreich, entsprechend einer Spezifität von 83,33%. (siehe Abb. 25)



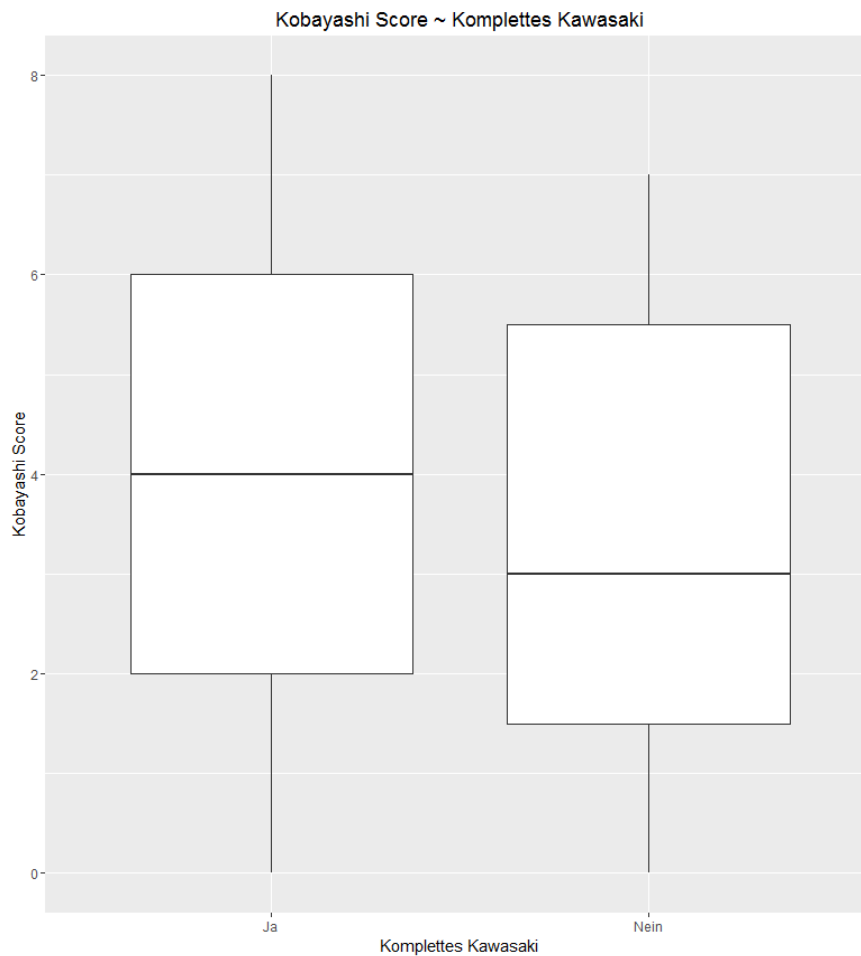
**Abbildung 25: Kobayashi-Score im Bezug auf das Therapieversagen.**

Der Median-Wert des Kobayashi-Scores der Gruppe der Therapieversager/Therapieversagerinnen betrug 5 Punkte, jener der Therapie-Responder/Therapie-Responderinnen 3 Punkte (p-Wert: 0,1517). (siehe Abb. 26)



**Abbildung 26: Median-Wert des Kobayashi-Score bei Therapieversagen (n=12) und Therapieerfolg (n= 38).**

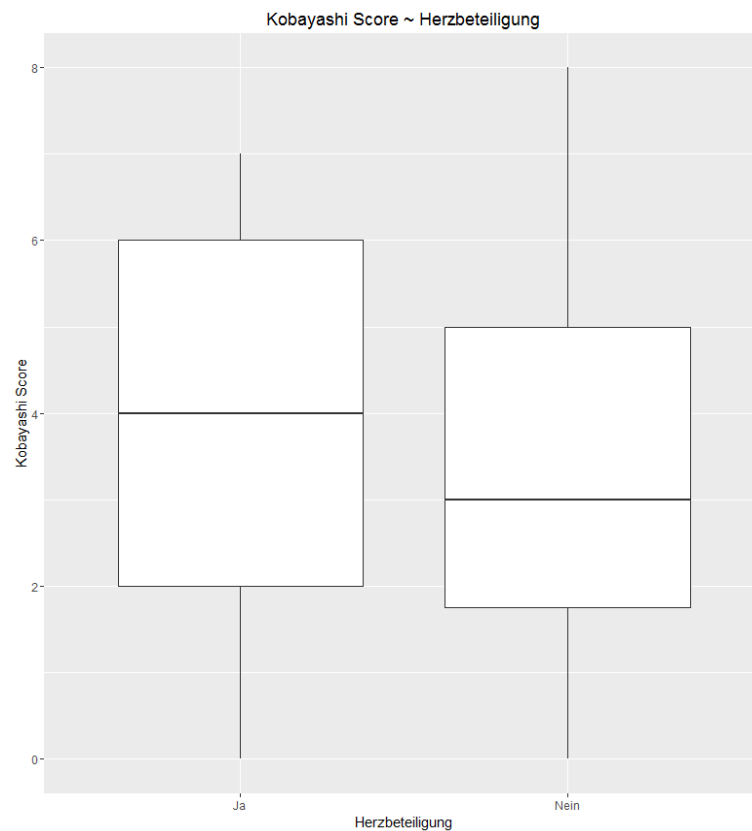
Zusätzlich wurden die Median-Werte des Kobayashi-Score bei Patienten/Patientinnen mit einem kompletten (4 Punkte) und inkompletten KS (3 Punkte) gegenübergestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p$ -Wert: 0,3443). (siehe Abb. 27)



**Abbildung 27: Median-Wert des Kobayashi-Score bei komplettem und inkomplettem KS**

### 3.1.1.1 Herz- und Koronareteiligung

Von den 52 Patienten/Patientinnen konnte bei 23 (44%) echokardiographisch eine geringe kardiale Beteiligung, meist in Form von Perikardergüssen und geringen Klappeninsuffizienzen nachgewiesen werden. Von den 23 Patienten/Patientinnen mit einer kardialen Beteiligung zeigten 5 (21,7%) ein Therapieversagen, während in der Gruppe ohne nachweisbarer kardialer Beteiligung (n=29) 7 (24,1%) Patienten/Patientinnen nicht auf die Therapie ansprachen. Zwölf von 31 (38,7%) Patienten/Patientinnen mit einem kompletten KS und 11 von 21 (52,4%) mit einem inkompletten KS zeigten eine kardiale Beteiligung. Von den 23 Patienten/Patientinnen mit einer Herzbeteiligung waren 12 männlich und 11 weiblich. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei Patienten/Patientinnen mit einer Herzbeteiligung unterschied sich der Median-Wert des Kobayashi-Score mit 4 Punkten nicht signifikant von jenen ohne Herzbeteiligung mit 3 Punkten (p-Wert: 0,36) (siehe Abb. 28). Von den 3 (5,8%) Patienten/Patientinnen mit KAA wiesen 2 ein Therapieversagen auf. Einer dieser 3 Patienten/Patientinnen präsentierte sich mit einem inkompletten KS.



**Abbildung 28: Median-Wert des Kobayashi-Score bei Patienten/Patientinnen mit und ohne eine Herzbeteiligung**

## 4 Diskussion

Patienten/Patientinnen mit einem KS zeigen in 10-20 % der Fälle eine Therapieresistenz auf die etablierte Standardtherapie mit IVIG und ASS [1]. Bei diesen Personen ist das Risiko KAA zu entwickeln erhöht [2] [3] [4]. Es ist daher wichtig, ein mögliches Therapieversagen früh zu erkennen, um die Entzündung mit zusätzlichen Medikamenten zu hemmen und die daraus resultierenden Spätfolgen zu verringern [5].

Um die Risikogruppe der Therapieversager/Therapieversagerinnen zu identifizieren entwickelten Kobayashi T. et al. [5] in Japan einen Score, der anhand bestimmter Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens abschätzen soll. In unserer Studie betrug das Therapieversagen 23% und lag damit etwas höher als in anderen durchgeführten Studien, bei denen ein Therapieversagen von 10-20% beschrieben wurde [5] [12] [6]. Hinsichtlich möglicher im Kobayashi-Score angegebenen Risikofaktoren (Alter, Anzahl der Fiebertage vor Therapiebeginn, Serum-Natrium, CRP, Thrombozyten, GOT, Leukozyten und neutrophile Granulozyten) konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede der Median-Werte zwischen den Therapieversagern/Therapieversagerinnen und den Therapie-Respondern/Therapie-Responderinnen ermittelt werden.

Der Kobayashi-Score fand zunächst in den asiatischen Ländern Anklang, schien sich sodann aber auch in einigen europäischen und amerikanischen Therapierichtlinien zu etablieren [4]. Die Anwendbarkeit dieses Scores wurde in mehreren Studien außerhalb Japans hinterfragt und es stellte sich heraus, dass der Kobayashi-Score für Patienten/Patientinnen nichtasiatischer Herkunft nicht gleichermaßen aussagekräftig ist [6] [8] [7] [9]. Nichtsdestotrotz wurde der Score in neue Empfehlungen der deutschen Rheumatologischen Gesellschaft [59] sowie in anderen großen Zentren [4] aufgenommen. Der Score ist jedoch sehr umstritten und wird nicht überall akzeptiert [60].

Der Kobayashi-Score erreichte in unserer Studie eine Sensitivität von 58,33%, was einer niedrigen Sensitivität entspricht. Die Spezifität hingegen war mit 83,33% mäßig bis hoch. Diese Ergebnisse zeigen, dass viele Therapieversager/Therapieversagerinnen mit dem Score nicht erfasst werden und somit eine adäquate Therapie mit zusätzlichen Medikamenten versäumt wird. Auf der anderen Seite erfasst der Score falsch positive

Therapieversager/Therapieversagerinnen, welche die Zusatztherapie nicht benötigen. Unsere Studie deckt sich mit der britischen Studie, welche von Davies S. et al. [60] im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde. Hier erzielte man eine annähernd zu unserer Studie identische Sensitivität von 58,33%. Die Spezifität lag mit 35% jedoch deutlich niedriger.

Sleeper et al. [6] führten in Nordamerika ebenfalls eine Studie über die Anwendbarkeit des Kobayashi-Scores durch. Hier lag die Sensitivität des Kobayashi-Scores mit 33-42% etwas niedriger. Die Spezifität mit 85-87% war annähernd gleich. Zusätzlich versuchten sie in ihrer Studie Korrelate der IVIG-Resistenz zu identifizieren, um besser verstehen zu können, warum die bestehenden japanischen Scores in der nordamerikanischen Bevölkerung nicht die gleiche Aussagekraft zeigten. Sie identifizierten zwei unabhängige Risikofaktoren: das männliche Geschlecht und niedriges Albumin. Keiner dieser Faktoren ist jedoch in den japanischen Scores inkludiert [6]. Das Albumin konnte in unserer Studie nicht berücksichtigt werden, da es im Rahmen der Primärabklärung häufig nicht routinemäßig beurteilt wurde. In unserer Untersuchung konnte das Geschlecht nicht als Risikofaktor bestätigt werden, die Therapieresistenzrate beider Geschlechter war annähernd gleich (23,3% und 22,7%). Laut Sleeper et al. [6] ist es möglich, dass die IVIG-Resistenz ein geschlechtsbezogenes Merkmal ist und dass die widersprüchliche Bedeutung vom Geschlecht als Risikofaktor zwischen japanischen und nordamerikanischen Studien genetische Unterschiede widerspiegelt. [6]

In unserer Studie zeigte sich auch kein Unterschied im Alter zwischen Patienten/Patientinnen mit einem kompletten KS und jenen mit einem inkompletten KS. Im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Daten [40] zeigte sich keine Häufung des inkompletten KS bei Säuglingen.

KAA traten bei drei Erkrankten auf (5,8% von 52 Personen). Davon präsentierten sich 2 mit einem kompletten KS (6,5%) und 1 mit einem inkompletten KS (4,8%). In dieser Studie konnte daher keine Assoziation von KAA mit einem inkompletten KS bestätigt werden.

Wie vorbekannt ist eine Therapieresistenz gegenüber einer etablierten Standardtherapie mit IVIG und ASS mit einem höheren Risiko für KAA assoziiert [2] [3] [4]. In unserer Gruppe

präsentierten sich 2 der 3 Patienten/Patientinnen mit KAA mit einem Therapieversagen. Aus der Gruppe der Therapieversager zeigten somit 2 der 10 Behandelten (16,6%) diese schwerwiegende Herzbeteiligung. Demgegenüber hatte nur 1 von 40 Patienten/Patientinnen (2,5%) aus der Gruppe mit primärem Therapieerfolg KAA. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die Anzahl der Patienten/Patientinnen mit Koronararterienveränderungen zu gering ist, um eine generell gültige Aussage treffen zu können.

Der Krankheitsverlauf der 3 Patienten mit KAA wurde genauer analysiert um eventuelle Gemeinsamkeiten, welche mögliche Risikofaktoren sein könnten zu identifizieren: Alle 3 Patienten waren männlichen Geschlechts mit einem Erkrankungsalter von 2,5, 5 und 6 Jahren. Der Kobayashi-Score war bei 2 Patienten mit 5 bzw. 6 Punkten positiv, bei 1 Patient betrug der Kobayashi Score nur 1 Punkt. Alle 3 Patienten erhielten zu Beginn die gleiche Standardtherapie mit IVIG und ASS. Die Therapie wurde am 3., 6. und am 12. Fiebertag eingeleitet. Bei 2 Patienten (jene mit einem Kobayashi-Score von 1 und 6 Punkten) musste wegen Therapieversagens ein 2. IVIG-Zyklus erfolgen. Einer dieser beiden Patienten benötigte zusätzlich eine Methyl-Prednisolontherapie (jener mit einem Kobayashi-Score von 1 Punkt). Der Zeitpunkt des Nachweises der KAA war in allen 3 Fällen sehr unterschiedlich: Bei einem Patient wurden die Aneurysmen bereits am 12. Fiebertag und bei den anderen beiden Patienten 1 Monat und sogar erst 2 Jahre nach Erkrankungsbeginn nachgewiesen. In Summe lässt sich sagen, dass es bei den Patienten mit nachgewiesenen KAA bis auf das männliche Geschlecht keine Gemeinsamkeiten gab und somit auch keine zusätzliche Aussage über mögliche Risikofaktoren getroffen werden kann.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie, mit derer lediglich die Erstellung von Hypothesen möglich ist. Da das KS eine seltene Erkrankung ist und in dieser Studie nur Patienten/Patientinnen mit vollständiger Datenerfassung einbezogen wurden, könnte dies das Gesamtbild beeinflusst haben. Aufgrund der sich daraus ergebenden geringen Anzahl von untersuchten Patienten/Patientinnen ist keine allgemein gültige Aussage über diese Untersuchung hinaus machbar.

## 5 Schlussfolgerung

In unserer retrospektiven Studie von 52 Patienten/Patientinnen mit KS stellen wir fest, dass der Kobayashi-Score nur unzuverlässig zur Abschätzung einer IVIG-Resistenz verwendet werden kann. Bei unseren Patienten/Patientinnen weist er eine Sensitivität von 58,33% und eine Spezifität von 83,33% auf. Obwohl die Therapieentscheidung, ob zur Standardtherapie noch zusätzlich andere Medikamente eingesetzt werden sollen, immer individuell getroffen werden sollte, kann dieser Score als zusätzliche Entscheidungshilfe im klinischen Alltag hilfreich sein. Mittels der erhobenen Parameter konnten keine zusätzlichen Risikofaktoren, wie Geschlecht und Alter, herausgefiltert werden. Es werden weitere Studien bei nicht japanischen Patienten/Patientinnen nötig sein, um eigene Risikofaktoren zu identifizieren und entsprechende Scores zu entwickeln.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Wallace C, French J, Kahn S, Sherry D. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2000.
2. Burns J, Capparelli E, Brown J, Newburger J, Glode M. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998.
3. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003.
4. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein N, Brogan P. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014.
5. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. *Circulation- Journal of the American Heart Association*. 2006.
6. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki Disease Risk Scoring Systems for Intravenous Immunoglobulin Resistance. *J Pediatr*. 2011 May.
7. Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki. *J Pediatr*. 2008.
8. Tremoulet A, Best B, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield J, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2008.
9. Hyo MP, Dong WL, Myung CH, Sang BL. Predictors of nonresponse to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2013 Februar.
10. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children [in Japanese]. *Arerugi*. 1967 März.
11. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A Single Intravenous Infusion of Gamma Globulin as Compared with Four Infusions in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1991 Jun.
12. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004.
13. Gardner-Medwin J, Dolezalova P, Cummins C. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*. 2002.
14. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ*. 2002.
15. Nakamaru Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005–2006. *J Epidemiol*. 2008.
16. Holman R, Curns A, Belay E. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States; 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003.
17. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan.

- Pediatrics. 1998.
18. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr.* 2001.
  19. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics.* 1989 Oktober.
  20. Harada F, Sada M, Kamiya T, Kawasaki T, Sasazuki T. Genetic analysis of Kawasaki syndrome. *Am J Hum Genet.* 1986 Oktober.
  21. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996.
  22. Dajani A, Taubert K, Gerber M, Shulman S, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation.* 1993.
  23. Burns J, Glode M, Clarke S, Wiggins JJ, Hathaway W. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *J Pediatr.* 1984 August.
  24. Burns J, Shike H, Gordon J, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 1996.
  25. Neudorf U. Kawasaki- Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2011 Oct.
  26. Dillon M, Eleftheriou D, Brogan P. Medium-size-vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2010.
  27. Yeung R. Kawasaki disease: Update on pathogenesis. *Curr Opin Rheum.* 2010.
  28. Rowley A, Eckerley C, Jack H, Shulman S, Baker S. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome. *J Immunol.* 1997.
  29. Rowley A, Shulman S, Spike B, Mask C, Baker S. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol.* 2001.
  30. Rowley A, Shulman S, Mask C. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2000.
  31. Newburger J, Taubert K, Shulman S, Rowley A, Gewitz M, Takahashi M, et al. Summary and abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium: December 4-7, 2001, Hakone, Japan. *Pediatr Res.* 2003 Jänner.
  32. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr.* 2003.
  33. Bruckheimer E, Bulbul Z, McCarthy P, Madri J, Friedman A, Hellenbrand W. Images in cardiovascular medicine: Kawasaki disease: coronary aneurysms in mother and son. *Circulation.* 1998.
  34. Kaneko K, Obinata K, Katsumata K, Tawa T, Hosaka A, Yamashiro Y. Kawasaki disease in a father and daughter. *Acta Paediatr.* 1999.
  35. Apitz C, Apitz J, Baden W, Barth H, Breuer J. Pädiatrische Kardiologie- Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden Apitz J, editor.: Steinkopf-Darmstadt; 2002.
  36. Naoe S, Takahashi K, Masuda H, Tanaka N. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn.* 1991.
  37. Neudorf U, Lilienthal E. Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und

- Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Vaskulitiden – Kawasaki-Syndrom. AWMF. 2013.
38. Burmas , Skrabl-Baumgartner , Grangl , Nagel , Köstenberger , Gamillscheg. Kawasaki Syndrom Diagnose, Therapie & Follow-up. Graz: Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde Graz; 2015.
  39. Shulman S. Hemolysis in Kawasaki disease. *Transfusion*. 1991.
  40. Burns J, Wiggins JJ, Toews W. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr*. 1986.
  41. Matsuura H, Ishikita T, Yamamoto S. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of myocarditis in the acute phase of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome): the usefulness of single photon emission computed tomography. *Br Heart J*. 1987.
  42. Anderson T, Meyer R, Kaplan S. Long-term echocardiographic evaluation of cardiac size and function in patients with Kawasaki disease. *Am Heart J*. 1985.
  43. Moran A, Newburger J, Sanders S. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J*. 2000.
  44. Gidding S. Late onset valvular dysfunction in Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res*. 1987.
  45. Nakano H, Nojima K, Saito A, Ueda K. High incidence of aortic regurgitation following Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1985.
  46. Bezold L, Lewin M, Vick GI, Pignatelli R. Update on new technologies in pediatric echocardiography. *Tex Heart Inst J*. 1997.
  47. Muta H, Ishii M, Egami K. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr*. 2004.
  48. Fong N, Hui Y, Li C, Chiu M. Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness. *Pediatr Cardiol*. 2004.
  49. Durongpisitkul K, Gururaj V, Park J, Martin C. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 1995.
  50. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics*. 1979.
  51. Nonaka Z, Maekawa K, Okabe T, Eto Y, Kubo M. Randomized controlled study of intravenous prednisolone and gamma globulin treatment in 100 cases with Kawasaki disease. NY: Elsevier Science. 1995.
  52. Zaitso M, Hamasaki Y, Tashiro K, Matsuo M, Ichimaru T, Fujita I, et al. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in Kawasaki disease.. *J Infect Dis*. 2000.
  53. Williams R, Wilke V, Tani L, Minich L. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics*. 2002.
  54. Weiss J, Eberhard B, Chowdhury D, Gottlieb B. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol*. 2004.
  55. Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Size of coronary aneurysm as a determinant factor of the prognosis in Kawasaki disease: clinicopathologic study of coronary aneurysms. *Prog Clin Biol Res*. 1987.
  56. Takahashi M, Mason W, Lewis A. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation*. 1987.

57. Kamiya T, Suzuki A, Ono Y. Angiographic follow-up study of coronary artery lesion in the cases with a history of Kawasaki disease—with a focus on the follow-up more than ten years after the onset of the disease. In: Kato H, ed. *Kawasaki Disease. Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium*. 1995.
58. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr*. 1986.
59. Hospach A, Neudorf U, Kallinich T, Haas JP, Nossal R, Uhlemann F, et al. Initiale Glukokortikoidtherapie beim Kawasaki-Syndrom. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2013 Nov.
60. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2015 Feb.
61. Ravekes W, Colan S, Gauvreau K. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 2001.
62. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol*. 1986.
63. Kawasaki T. Skin lesion of Kawasaki syndrome. *Proceedings of the 4th International Pediatric Dermatology*. 1986.