

Aus der  
Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
Klinik der Universität München  
Leiter: Prof. Dr. Nikolaus Haas

## **Internationaler Vergleich der Leitlinien des Kawasaki Syndroms**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Laura Sophie Scherler

aus  
Trier

Jahr  
2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Nikolaus Haas  
Mitberichterstatter: PD Dr. Moritz Sinner  
Prof. Dr. Jörg Schelling

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. André Jakob

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2025

# Inhalt

Figurenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Disclaimer .....	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Epidemiologie .....	10
1.2. Ätiologie und Pathophysiologie .....	11
1.3. Fragestellung.....	12
2. Material und Methodik .....	13
2.1. Leitlinien .....	16
3. Ergebnisse.....	17
3.1. Diagnostik.....	17
3.1.1. Komplettes Kawasaki Syndrom.....	17
3.1.2. Inkomplettes und atypisches Kawasaki Syndrom .....	18
3.1.2.1. Definition .....	20
3.2. Erstlinientherapie.....	22
3.2.1. Intravenöse Immunglobuline .....	22
3.2.2. Acetylsalicylsäure.....	23
3.2.3. Kortikosteroide .....	25
3.2.4. Cyclosporin A .....	27
3.3. Vorhersage der IVIG-Resistenz.....	28
3.4. Therapie bei IVIG-Resistenz .....	31
3.4.1. Biologicals.....	31
3.4.2. Zusätzliche Therapiemöglichkeiten .....	34
3.5. Nachsorge .....	36
3.6. Medikamentöse Langzeittherapie.....	39
4. Diskussion .....	41
5. Zusammenfassung und Beurteilung .....	47
6. Literaturverzeichnis .....	50
Danksagung .....	55
Eidesstattliche Versicherung .....	56

Publikationsliste.....57

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PubMed Recherche .....	13
Tabelle 2: nationale Leitlinien .....	16
Tabelle 3: klinische Diagnosekriterien <sup>35</sup> .....	17
Tabelle 4: Definition inkomplettes und atypisches Kawasaki Syndrom .....	21
Tabelle 5: ASS-Therapie .....	24
Tabelle 6: Kortikosteroid-Therapie .....	26
Tabelle 7: Risikofaktoren für IVIG-Resistenz .....	30
Tabelle 8: Biologicals .....	33
Tabelle 9: weitere Therapieoptionen .....	35
Tabelle 10: Risikogruppen gemäß AHA-Leitlinie von 2017 <sup>7</sup> .....	36
Tabelle 11: Risikogruppen gemäß AHA-Leitlinie von 2004 <sup>42</sup> .....	37
Tabelle 12: Risikogruppen gemäß JCS/JSCS-Leitlinie <sup>39</sup> .....	38

## Figurenverzeichnis

Figur 1: Identifizierung der Leitlinie .....	14
Figur 2: Diagnose-Algorithmus inkomplettes KD, AHA <sup>7</sup> .....	19
Figur 3: Diagnose-Algorithmus inkomplettes KD, deutsche Leitlinie <sup>35</sup> .....	19

## Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AR	Argentinien
ASA	Acetylsalicylsäure, Aspirin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzgl.	bezüglich
CAA	Koronararterienaneurysma
CAL	koronararterielle Läsion
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DE	Deutschland
d.h.	das heißt
DK	Dänemark
EKG	Elektrokardiogramm
ES	Spanien
etc.	et cetera
FUO	Fieber unklarer Genese/fever of unknown origin
Hkt	Hämatokrit
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
hpf	high-power field
IFX	Infliximab
ITPKC	Inositol-Trisphosphat-3-Kinase
IT	Italien
IVIG	intravenöse Immunglobuline
IVMP	intravenöses Methylprednisolon
JCS	Japanese Circulation Society
JSCS	Japanese Society for Cardiovascular Surgery
JP	Japan
KD	Kawasaki Syndrom/disease
KDSS	Kawasaki disease shock syndrome
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KK	klinische Kriterien
LL	Leitlinie
MAS	Makrophagenaktivierungssyndrom

mind.	mindestens
o.g.	oben genannt
RCT	randomised controlled trial/ randomisiert kontrollierte Studie
SE	Schweden
SLC11A1	Solute carrier 11A1
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
Tab.	Tabelle
UNW	unerwünschte Nebenwirkungen
US	Vereinigte Staaten von Amerika
Vs.	versus
ZA	Südafrika
z.B.	zum Beispiel

## Disclaimer

Teile dieser Arbeit wurden bereits im European Journal of Pediatrics unter dem Titel „Acute phase of Kawasaki disease: a review of national guideline recommendations“<sup>1</sup> von der Verfasserin dieser Dissertation als Erstautorin veröffentlicht. Gemäß der Creative Commons CC BY wird keine Erlaubnis für die Reproduktion dieses Artikels benötigt<sup>2</sup>.

Um die Lesbarkeit zu verbessern, verzichtet diese Arbeit bewusst auf das Verwenden von genderspezifischer Sprache. Alle männlichen Formen beziehen sich gleichermaßen auf weiblich, divers, etc.

## 1. Einleitung

Das Kawasaki-Syndrom (KD) ist eine generalisierte Vaskulitis, welche hauptsächlich Kinder unter fünf Jahren betrifft. Die Erkrankung zeichnet sich durch mehrtägiges, therapierefraktäres Fieber, konjunktivale Injektionen, Veränderungen von Schleimhaut und Extremitäten, stammbetonte Exantheme sowie eine zervikale Lymphadenopathie aus<sup>3</sup>. Diese Symptome treten nicht zwingend gleichzeitig, sondern in unterschiedlichen Phasen der Erkrankung auf, was die frühzeitige Erkennung der Krankheit erschwert.

Erstmals definiert wurde die Erkrankung 1967 vom japanischen Kinderarzt Dr. Tomisaku Kawasaki. Er beschrieb damals 50 seiner Patienten, die er seit Anfang der 1960er Jahre behandelt hatte. Diese wiesen, wie wir heute wissen, die typischen Symptome des Kawasaki-Syndroms auf. Unter diesen waren ebenfalls fünf Patienten mit einem inkompletten KD<sup>4</sup>. Dr. Kawasaki etablierte die klinischen Diagnosekriterien, welche bis heute Anwendung finden.

Die Inzidenz für die Erkrankung ist weltweit sehr unterschiedlich. So tritt die Erkrankung in asiatischen Ländern sehr viel häufiger als z.B. in den USA auf. In Japan liegt sie bei etwa 265/100 000, in den USA bei 25/100 000 und in Europa bei 5,4-15/100 000 für Kinder unter 5 Jahren<sup>5</sup>.

Obwohl die Vaskulitis den gesamten Körper betreffen kann, zählt die koronare Vaskulitis zu den gefürchtetsten Komplikationen. Sie kann zur Ausbildung von Koronararterienaneurysmen (CAA) und anderen Läsionen der Koronararterien führen. KD ist der häufigste Grund erworbener Fehlbildung an den Koronararterien in den Industriestaaten<sup>6</sup>. Daher ist diese Erkrankung von großer Bedeutung für Kardiologie und Pädiatrie. Diese Aneurysmen können reversibel, aber auch irreversibel sein. Sie können zur Ausbildung von

Thromben und veränderten Fließeigenschaften in den betroffenen Bereichen führen. Daraus können Myokardischämien und -infarkte resultieren. Um die Langzeitfolgen kontrollieren und frühzeitig erkennen zu können, sollten die Patienten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchführen lassen und müssen ggf. lebenslang Medikamente zur Thrombembolieprophylaxe einnehmen. Frequenz und Form der Kontrolluntersuchungen sind hierbei abhängig von der Schwere der Läsionen in der Akutphase der Erkrankung.

Aktuell besteht die Akuttherapie primär aus intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und Acetylsalicylsäure (ASS). Besonders der Einsatz der IVIG seit den achtziger Jahren konnte das Auftreten der kardialen Komplikationen signifikant von 25% auf ca. 4% senken<sup>7</sup>.

Ca. 10-20% der Patienten reagieren nur insuffizient auf diese Therapie<sup>8</sup>. Diese Kinder haben ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Läsionen an den Koronarien. Die Behandlung dieser Kinder stellt den behandelnden Arzt vor einige Herausforderungen. Neben IVIG kommen dabei Kortikosteroide oder Biologicals zum Einsatz. Jedoch fehlt für diese Behandlungen aktuell noch eine gute Evidenz. Die Japaner haben Risiko-Scores entwickelt, welche helfen, die Kinder mit einem erhöhten Risiko für eine IVIG-Resistenz vor Therapiebeginn zu identifizieren. Diese zeigen bei kaukasischen Kindern jedoch nur eine geringe Sensitivität. Das heißt (d.h.), viele Kinder mit einem eigentlich erhöhten Risiko für eine Therapieresistenz werden von den Scores nicht erkannt und können somit nicht von einer initialen Therapieintensivierung profitieren. Wie diese Kinder identifiziert werden können, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Ebenfalls diskutiert wird, wie eine eventuelle Intensivierung der Erstlinientherapie aussehen könnte.

Welche Ursachen zur Erkrankung führen, sind auch heutzutage noch nicht genau bekannt. Es werden verschiedene Theorien mit multifaktoriellem Ansatz diskutiert. Zu den wichtigsten Theorien zählen: Umwelteinflüsse, genetische Prädisposition und Infektionserkrankungen.

Leitlinien (LL) geben dem Kliniker ein evidenzbasiertes Werkzeug für Diagnostik und Management verschiedener Erkrankungen zur Hand. Sie werden meist von Arbeitsgruppen nationaler Fachgesellschaften auf Grundlage aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und Evidenz erarbeitet und in regelmäßigen Abständen auf ihre Aktualität überprüft und reevaluiert. Leitlinien sollten stets als Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis verstanden werden. Durch den behandelnden Arzt muss stets eine kritische Reevaluation der jeweiligen Situation erfolgen.

Da es sich beim KD um eine seltene Erkrankung handelt, wird nicht in allen Ländern eine eigene, nationale Leitlinie erarbeitet. Diese orientieren sich an den Leitlinien anderer Länder wie z.B. den USA oder Japan.

## 1.1. Epidemiologie

Die Epidemiologie des KD weist deutliche regionale und saisonale Unterschiede auf<sup>9</sup>. Mit einem Verhältnis von ungefähr 1,5:1 sind Jungen häufiger von der Erkrankung betroffen als Mädchen<sup>9</sup>. In Japan weist die Inzidenz einen deutlichen Peak während der Wintermonate (Dezember und Januar), sowie einen leichten Peak während der Sommermonate auf<sup>10</sup>. Ähnliche Beobachtungen konnten in den USA (höchste Hospitalisierungsrate im Januar<sup>11</sup>) und Deutschland (höchster Peak im Januar<sup>12</sup>) gemacht werden. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Inzidenz in nordostasiatischen Ländern wie Japan, Südkorea und China 10-30 mal höher ist als z.B. in den USA oder Deutschland<sup>13</sup>. Jedoch gibt es auch in Asien regionale Unterschiede bzgl. der Inzidenz. So lag die Inzidenz in Japan im Jahr 2018 bei 359 pro 100.000 Kinder im Alter zwischen 0 und 4 Jahren<sup>10</sup>. Nachbarland Südkorea weist in der gleichen Altersgruppe eine Inzidenz von 191/100.000 auf<sup>14</sup>. Für die Altersgruppe der unter Fünfjährigen liegt die Inzidenz in Deutschland bei 7,2/100.000<sup>12</sup>, in den USA bei 6,35/100.000<sup>11</sup> und in Italien bei 14,7/100.000<sup>15</sup>. Eine hawaiianische Untersuchung aus dem Jahr 2010 spiegelt diese Inzidenzunterschiede ebenfalls wider. So wiesen japanische Kinder, welche auf Hawaii leben, eine deutlich höhere Inzidenz auf als die dort lebenden kaukasischen Kinder<sup>16</sup>.

## 1.2. Ätiologie und Pathophysiologie

Die genauen Ursachen für das KD sind bis heute ungeklärt. Diskutiert werden verschiedene Faktoren, die bei der Entstehung eine Rolle spielen könnten. Dazu gehören Infektionen, eine genetische Prädisposition sowie Umweltfaktoren. Eine multifaktorielle Ursache ist ebenfalls nicht auszuschließen.

Die saisonale Häufung des KD in Winter und Frühling<sup>12,17</sup> und die Klinik weisen auf eine infektiologische Ursache mit einem bisher unbekanntem Erreger hin. Bisher wurde schon bei einigen bakteriellen<sup>18,19</sup>, fungalen<sup>20</sup> und viralen<sup>21-23</sup> Erregern ein Zusammenhang mit KD vermutet. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch noch nicht bestätigt werden. Einige Forscher vermuten, dass es sich um ein, bisher unbekanntes, RNA-Virus handeln könnte<sup>24</sup>.

In Bezug auf die genetische Prädisposition konnten verschiedene Genpolymorphismen identifiziert werden, welche mit KD assoziiert sind. Diese wurden unter anderem im ITPKC-<sup>25</sup>, VEGF-<sup>26</sup> und SLC11A1-Gen<sup>27</sup> identifiziert. Die unterschiedlichen Inzidenzen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen weltweit unterstützen ebenfalls die Theorie der genetischen Prädisposition. Eine Studie in Japan zeigte, dass Geschwister von KD-PatientInnen ein deutlich erhöhtes Risiko haben, ebenfalls an KD zu erkranken<sup>28</sup>.

Pathophysiologisch zeigt sich beim KD eine generalisierte Vaskulitis, welche vor allem die mittelgroßen Arterien betrifft<sup>29</sup>. Diese Entzündung kann jedoch auch weitere Organe betreffen, wie z.B. Myokard, Pankreas, Leber, das respiratorische System und das Nervensystem<sup>29</sup>. Die Vaskulitis ist durch drei pathologische Prozesse charakterisiert. Eine selbstlimitierende nekrotisierende

Arteriitis, eine subakute Vaskulitis mit Infiltration von Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophilen sowie eine luminale myofibroblastische Proliferation<sup>30,31</sup>. Die dadurch entstehenden Schäden an den Gefäßwänden begünstigen die Entstehung von Aneurysmen. Diese Prozesse können zum Teil über Jahre andauern und so die Langzeitprognose durch eine erhöhte Morbidität entscheidend beeinflussen<sup>30</sup>.

### 1.3. Fragestellung

Diese Arbeit untersucht, in welchen Ländern es eine nationale Leitlinie gibt und welche Fachgesellschaften an der Erstellung beteiligt sind. Anschließend werden verschiedene Aspekte der Leitlinien herausgearbeitet und verglichen.

Diese Aspekte sind:

- Definition und Diagnostik von komplettem und inkomplettem Kawasaki Syndrom
- Erstlinientherapie
- Intensivierung der Erstlinientherapie bei Hochrisikopatienten
- Therapie bei IVIG-Resistenz
- Nachsorge
- Medikamentöse Langzeittherapie

## 2. Material und Methodik

Die Identifizierung der Leitlinien erfolgte schrittweise. Zunächst wurde eine systematische Internetrecherche auf PubMed und Medline durchgeführt. Dabei wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „Kawasaki disease, Mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS), guidelines, scientific statement“. Dadurch konnten zunächst sieben Leitlinien identifiziert werden (siehe Tabelle 1).

*Tabelle 1: PubMed Recherche*

Suchbegriffe	Ergebnis
„Kawasaki[Title] AND guideline[Title]“	Kein
„guidelines[Title] AND Kawasaki[All Fields]“	AR, IT, JP
„guidelines[All Fields] AND Kawasaki[All Fields]“	Kein
„scientific statement[Title] AND Kawasaki[All Fields]“	US
„guidelines[Title] AND MCLS[All Fields]“	IT, JP
„guidelines[All Fields] AND MCLS[All Fields]“	ES
„Kawasaki[All Fields] AND recommendation[Title]“	Kein
„Kawasaki[All Fields] AND recommendations[Title]“	Kein
„Kawasaki[All Fields] AND instruction[Title]“	Kein
„Kawasaki[All Fields] AND instructions[Title]“	kein

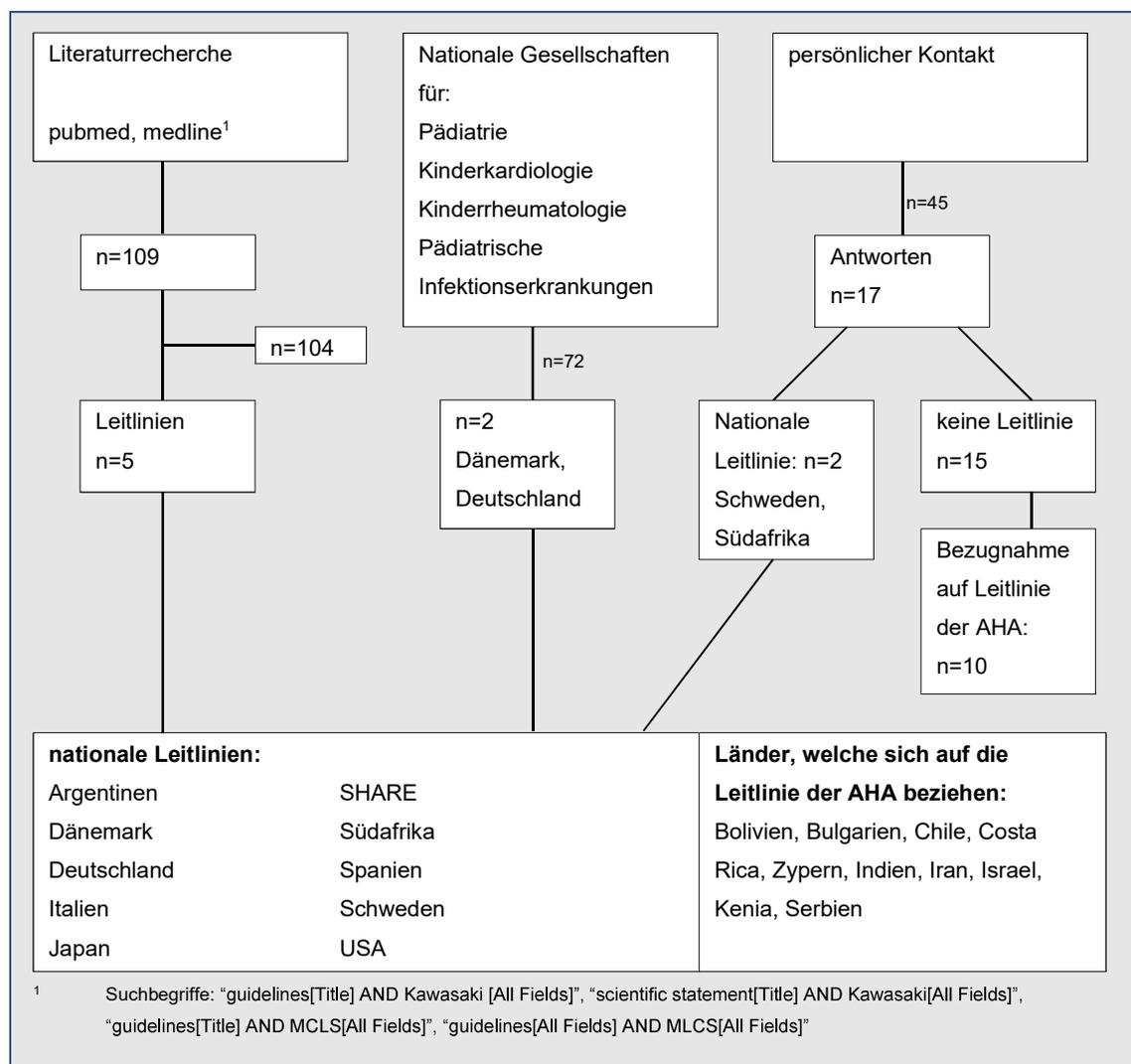
Die deutsche Leitlinie steht über die Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. ([awmf.org](http://awmf.org)) zur Verfügung.

Anschließend wurde eine Stichwortsuche auf den offiziellen Websites nationaler und internationaler pädiatrischer Fachgesellschaften einschließlich Unterspezialisierungen wie Kinderkardiologie, -rheumatologie und pädiatrischer Infektionserkrankungen durchgeführt.

Als nächstes erfolgte die direkte Kontaktaufnahme mit der Direktion der nationalen Gesellschaften, mit der Frage, ob eine nationale Leitlinie betreffend des Kawasaki Syndroms existiere und wenn nicht, welche Leitlinie angewendet wird. (siehe Figur 1).

So konnten insgesamt zwölf nationale und eine europäische Leitlinie identifiziert werden (siehe Tabelle 2). Die italienische Leitlinie ist dabei in zwei Publikationen aufgeteilt.

*Figur 1: Identifizierung der Leitlinie*



Die identifizierten Leitlinien wurden anschließend einer strukturierten Analyse unterzogen. Dabei wurde der Fokus auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten im

Hinblick auf Diagnose, Erstlinientherapie, Behandlung und Identifizierung von High-risk Patienten, Therapieintensivierung, Nachsorge und Langzeittherapie gelegt.

## 2.1. Leitlinien

Tabelle 2: nationale Leitlinien

Land	Fachgesellschaft	Sprache	Publikationsjahr
Argentinien (AR)	Argentinische Gesellschaft für Pädiatrie	Spanisch	2016
	Argentinische Gesellschaft für Kardiologie <sup>32</sup>		
Dänemark (DK)	Dänische pädiatrische Gesellschaft <sup>33</sup>	Dänisch	2020
Europa	SHARE-Initiative <sup>34</sup>	Englisch	2018
Germany (DE)	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie	Deutsch	2020
	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborenen Herzfehler <sup>35</sup>		
Italien (IT)	Italienische Gesellschaft für Pädiatrie <sup>36,37</sup>	Englisch	2018
Japan (JP)	Japanische Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und Herzchirurgie <sup>38</sup>	Englisch	2021
	Japanese Circulation Society <sup>39</sup>	English	2020
	Japan Pediatric Society <sup>40</sup>	English	2020
Spanien (ES)	Spanish Association of Paediatrics <sup>5</sup>	Spanisch	2018
South Afrika (ZA)	Gesundheitsministerium	Englisch	2013
Schweden (SE)	Schwedische Gesellschaft für pädiatrische Rheumatologie <sup>41</sup>	Schwedisch	2018
USA (US)	American Heart Association <sup>7</sup>	Englisch	2017

<sup>1</sup> Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Diagnostik

##### 3.1.1. Komplettes Kawasaki Syndrom

Die Diagnose des Kawasaki Syndroms basiert bis heute auf den von Dr. Kawasaki 1967 beschriebenen klinischen Kriterien (siehe Tabelle 3). Für die Diagnose eines kompletten KD setzen alle Leitlinien das Vorhandensein von  $\geq 5$  Tagen Fieber sowie mindestens 4/5 klinischen Kriterien voraus. Eine Ausnahme bildet dabei die japanische Leitlinie<sup>40</sup>. Diese integrierte Fieber in die klinischen Kriterien, so dass die Diagnose eines KD auch bei afebrilen Patienten gestellt werden kann. Die Diagnose eines kompletten Kawasaki Syndroms kann demnach bei 5/6 klinischen Kriterien oder 4/6 plus koronarer Anomalien gestellt werden.

*Tabelle 3: klinische Diagnosekriterien<sup>35</sup>*

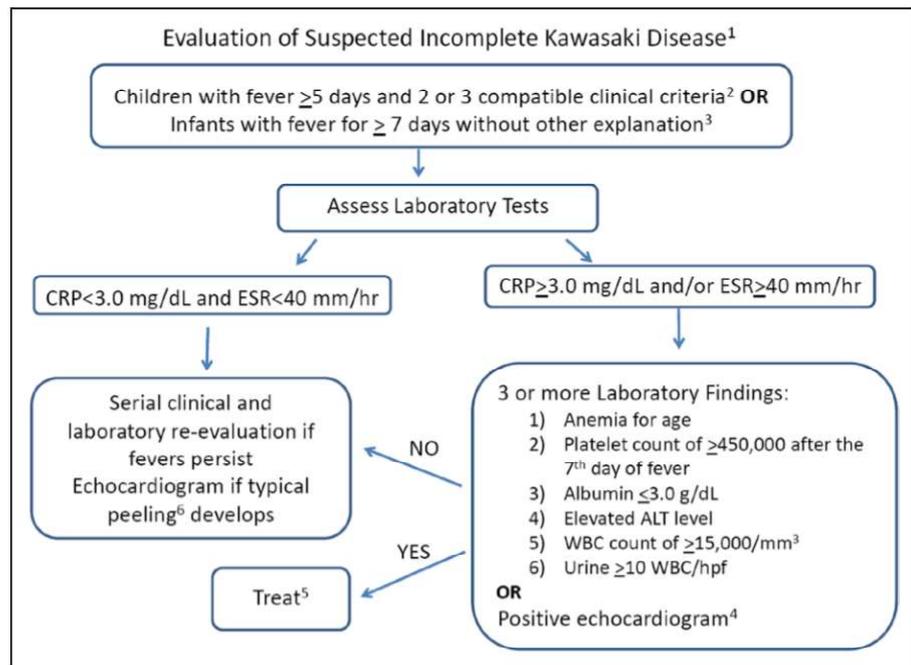
- $\geq 5$  Tage Fieber
- Bilaterale konjunktivale Injektionen ohne Exsudation
- Veränderungen der Schleimhäute im Oropharynx, Lacklippen, trockene rissige Lippen, Erdbeerzunge
- Veränderungen an peripheren Extremitäten  
Akut: Ödeme oder Erythem von Händen und Füßen  
Chronisch: Hautschuppungen, meist an Fingern und Zehen, beginnend in der 2.-3. Woche
- Exanthem, meist stammbetont, polymorph, nicht vesikulär
- Zervikale Lymphadenopathie  $> 1,5\text{cm}$  meist unilateral

### 3.1.2. Inkomplettes und atypisches Kawasaki Syndrom

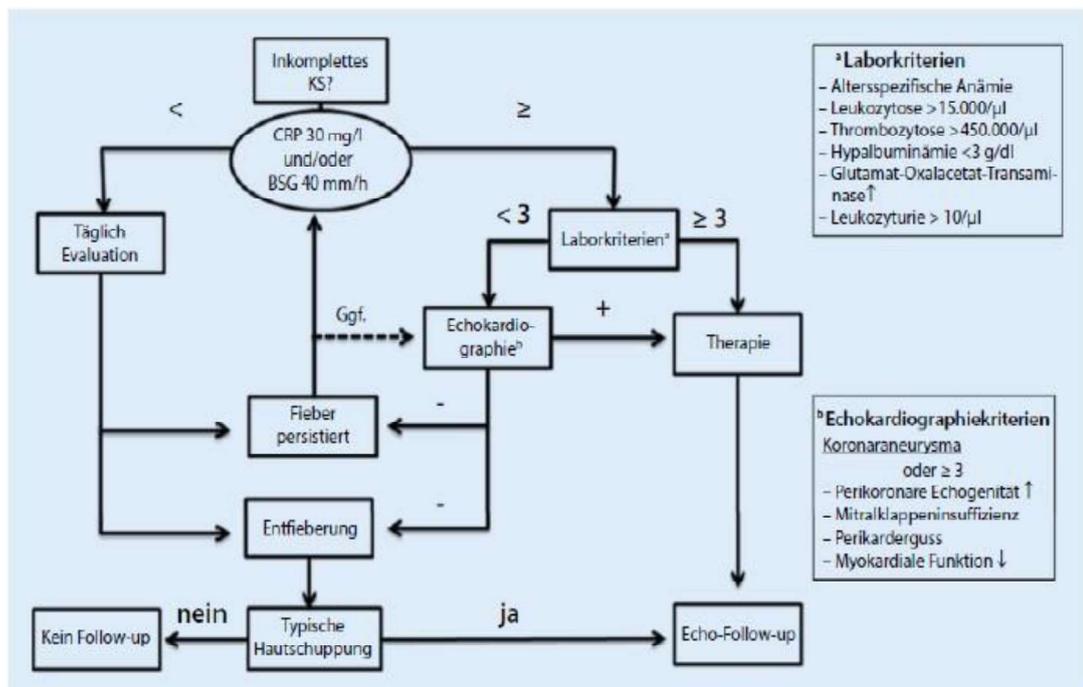
Die zeitnahe Diagnose und damit Einleitung der Therapie ist beim KD entscheidend für die Prognose. Da bisher noch keine spezifischen Biomarker für das KD identifiziert werden konnten, birgt insbesondere das inkomplette KD die Gefahr der verspäteten Diagnosestellung.

Um dem entgegenzuwirken, veröffentlichte die American Heart Association in ihrer Leitlinie von 2004<sup>42</sup> erstmals einen, auf Expertenconsensus basierenden, Diagnose-Algorithmus. Dieser wurde für die neue Leitlinie von 2017 noch einmal überarbeitet und vereinfacht (siehe Figur 2). Dieser Algorithmus soll dabei helfen, eine zeitnahe Therapieindikation zu stellen und Patienten mit Verdacht auf inkomplettes KD von anderen Fiebererkrankungen differenzieren zu können. ES und DK haben diesen Algorithmus ebenfalls in ihre Leitlinien übernommen. Die dänische Leitlinie, in der aktualisierten Version von 2020, arbeitet dabei mit dem alten Schema aus der AHA-Leitlinie von 2004. Die deutsche Leitlinie empfiehlt diesen Diagnose-Algorithmus in ähnlicher Anwendungsweise, jedoch wird die Echokardiographie mehr hervorgehoben (siehe Figur 3). Diese Algorithmen kombinieren Laborparameter und Bildgebung für ein gezieltes klinisches Management.

Figur 2: Diagnose-Algorithmus inkomplettes KD, AHA<sup>7</sup>



Figur 3: Diagnose-Algorithmus inkomplettes KD, deutsche Leitlinie<sup>35</sup>



<sup>a</sup> Labor: Mind. 3 der genannten Laborkriterien mussen vorliegen.

<sup>b</sup> Echokardiografie: Ein positiver Echobefund liegt vor, wenn entweder ein Koronaraneurysma oder mind. 3 der o.g. Befunde vorhanden sind.

### 3.1.2.1. Definition

Nicht alle KD-Patienten weisen die nötige Anzahl klinischer Kriterien für die Diagnose eines kompletten Kawasaki Syndroms auf. Dies wird als inkomplettes Kawasaki Syndrom bezeichnet und tritt in ca. 20% der Fälle auf<sup>10</sup>. Die meisten Leitlinien definieren das inkomplette KD als das Vorhandensein von  $\geq 5$  Tage Fieber unklarer Genese (FUO) und weniger als vier klinischen Kriterien (siehe Tab. 4). Die minimale Anzahl an Kriterien wird nicht in allen Leitlinien festgelegt. Manche Leitlinien schließen das Patientenalter in ihre Definition ein, da junge Patienten ein erhöhtes Risiko haben, sich mit inkomplettem Kawasaki Syndrom zu präsentieren<sup>43</sup>. In manchen Fällen stellt Fieber sogar das einzige Symptom dar.

Zusätzlich zum inkompletten Kawasaki Syndrom definieren AR und IT ein atypisches Kawasaki Syndrom. Diese Patienten präsentieren sich mit „ungewöhnlichen“ Symptomen abseits der klassischen Diagnose-Kriterien, wie z.B. aseptische Meningitis, Krampfanfälle, Fazialisparese, akutes Abdomen, Pankreatitis, Nephritis, kardiogener Schock, Cholestase, Arthritis, Pneumonie, transienter Hörverlust usw. (siehe Tabelle 4)<sup>44-47</sup>.

*Tabelle 4: Definition inkomplettes und atypisches Kawasaki Syndrom*

	<b>Inkomplettes KD</b>	<b>Atypisches KD</b>
<b>Argentinien</b>	≥5d FUO + mind. 2/5 KK Zweifelhafter pathologischer Koronarbefund	KD mit untypischen Symptomen (Nephritis, kardiogener Schock, sekundäres HLH)
<b>Dänemark</b>	≥5d Fieber + <4/5 KK ± Koronaraneurysma	
<b>Deutschland</b>	>5d Fieber + <4/5 KK	
<b>Italien</b>	≥5d Fieber + ≤3/5 KK <i>oder</i> Säugling <6 Monate mit >7d Fieber und systemischer Entzündung unklarer Genese	Typisches Fieber + untypische Symptome (Meningeale Entzündung, Krampfanfälle, Fazialisparese, akutes Abdomen, akute Pankreatitis, cholestatische Gelbsucht, Arthritis, Nierenverletzung, Lungenentzündung, etc.) mit oder ohne CAA
<b>Japan</b>	4/6 KK ohne Koronaraneurysmen <i>oder</i> 3/6 KK + Koronaraneurysma + keine andere Erklärung	
<b>SHARE</b>	≥5d Fieber + 2 oder 3 KK <i>oder</i> ≥7d FUO	
<b>Spanien</b>	≥5d Fieber + 2 o.3 cc <i>oder</i> ≥7d FUO	
<b>Schweden</b>	Säugling <1 Jahr mit ≥7d FUO <i>oder</i> >5d FUO + 2-3 KK	
<b>USA</b>	Verlängertes FUO + <4/5 KK	

## 3.2. Erstlinientherapie

Ziel der Therapie ist es, die akute Gefäßentzündung möglichst rasch zu unterbinden. Diese kann zur Ausbildung von Aneurysmen, insbesondere an den Koronararterien, führen.

Ein rascher Therapiebeginn beeinflusst entscheidend das Outcome des Patienten.

Die Erstlinientherapie erfolgt zunächst mit IVIG und ASS. Im Falle einer Therapierefrakterität, persistentes oder rekurrentes Fieber, kommen weitere Therapeutika wie z.B. Kortikosteroide, Biologicals, Cyclosporin oder Ulinastatin zum Einsatz (siehe Kapitel 3.2.2, 3.2.4 und 3.4).

### 3.2.1. Intravenöse Immunglobuline

Die Empfehlungen zur Therapie des KD mit IVIG sind über alle Leitlinien hinweg konstant. Alle Leitlinien empfehlen eine Erstlinientherapie mit IVIG in einer Dosierung von 2 g/kgKG in Kombination mit ASS (für empfohlene Dosierungen siehe Kapitel 3.2.2). Die empfohlene Infusionsdauer beträgt allgemein 8-12h. Die aktuelle japanische Leitlinie<sup>38</sup> empfiehlt eine Infusionsdauer über 12-24h. Dänemark empfiehlt 6-12h. Im Falle eines drohenden Herzversagens wird eine längere Laufrate von 16-24h von der italienischen und schwedischen Leitlinie empfohlen, um einer Volumenüberlastung vorzubeugen.

Argentinien empfiehlt zusätzlich die Verabreichung von Diphenhydramin (1 mg/kgKG), ein H1-Antihistamin der 1. Generation, als Prämedikation eine Stunde vor Verabreichung der IVIG<sup>32</sup>.

### 3.2.2. Acetylsalicylsäure

Die Dosierungsempfehlungen für ASS variieren zwischen low- (3-5mg/kgKG/d), moderate- (30-50mg/kgKG/d) und high-dose-ASS (80-100mg/kgKG/d) (siehe Tabelle 5). Die USA empfehlen moderate- und high-dose ASS, jedoch ohne klare Priorisierung für eines von beiden. ARG empfiehlt high-dose ASS. DE, DK, IT, ES and SHARE moderate-dose ASS. Alle Leitlinien empfehlen die Reduzierung der Dosis auf low-dose 48-72h nach Entfieberung des Patienten. Als einziges Land empfiehlt SE die Verabreichung der niedrigsten Dosierung (2-5mg/kgKG/d) von Krankheitsbeginn an, schließt jedoch die Kombination mit anderen NSARs oder Paracetamol nicht aus. Die neueste japanische Leitlinie empfiehlt moderate-dose ASS ausschließlich für Patienten mit Fieber. Afebrile Patienten sollten von Anfang an mit niedrig dosiertem ASS behandelt werden. Obwohl die Anwendung von ASS in der Pädiatrie wegen des Risikos eines Reye-Syndroms<sup>48</sup> kritisch gesehen wird, empfiehlt keine Leitlinie eine alternative Medikation.

Tabelle 5: ASS-Therapie

	Dosierung	Dosisreduktion <sup>a</sup>	Behandlungsdauer <sup>b</sup>
Argentinien	80-100mg/kgKG/d (alle 6h)	72h nach Entfieberung	6-8 Wochen
Dänemark	30-50mg/kgKG/d (alle 6h)	48-72h nach Entfieberung	Bis Normalisierung der Thrombozyten, mind. für 2 Monate
Deutschland	30-50mg/kgKG/d	48-72h nach Entfieberung	6-8 Wochen
Italien	30-50mg/kgKG/d (alle 6h)	48h nach Entfieberung	8 Wochen
Japan	30-50mg/kgKG/d <sup>c</sup> oder 5mg/kgKG/d <sup>d</sup>	Wenn Patient nach initialer Behandlung fieberfrei bleibt	2-3 Monate
SHARE	30-50mg/kgKG/d	48h nach Entfieberung, Verbesserung von Klinik und CRP	Keine Angaben
Südafrika	20mg/kgKG/d (alle 6h)	nach 72h oder nach Entfieberung	Bis zur Normalisierung von BSG und Thrombozyten
Spain	30-50mg/kgKG/d (alle 6h)	Entfieberung innerhalb von 36h nach initialer Behandlung, CRP-Senkung, Verbesserung der Klinik und normalem Echo	Mind. 6 Wochen
Schweden	2-5mg/kgKG/d		6-8 Wochen
USA	30-100mg/kgKG/d	Bis Entfieberung	4-6 Wochen nach Krankheitsbeginn
<sup>a</sup> reduzierte Dosis gemäß allen Leitlinien ist 3-5mg/kgKG/d <sup>b</sup> ohne kardiale Beteiligung <sup>c</sup> wenn Fieber vorliegt <sup>d</sup> afebrile Patienten			

### 3.2.3. Kortikosteroide

Die Verabreichung von Kortikosteroiden zusammen mit IVIG in der Erstlinientherapie wird aktuell kontrovers diskutiert.

Ältere Leitlinien (AR, ZA) verzichten komplett auf die Empfehlung von Steroiden. Ebenso spricht sich keine der Leitlinien für eine generelle Verabreichung zusammen mit der ersten Dosis IVIG für alle Patienten aus. Die meisten Länder empfehlen Kortikosteroide in der Erstlinientherapie nur für Patienten mit einem erhöhten Risiko einer initialen IVIG-Resistenz oder der Ausbildung von CAA (siehe Tabelle 6).

Von den Leitlinien werden verschiedene Wirkstoffe und Dosierungen empfohlen. Bei den hoch dosierten Steroiden handelt es sich um intravenös verabreichtes Methylprednisolon (IVMP) als Stoßtherapie (10-30mg/kgKG/d). Bei den niedrig dosierten Steroiden kommen IVMP (0,8-2mg/kgKG/d) und Prednisolon (PSL) (1-2mg/kgKG/d) zur Anwendung. Die niedrig dosierten Steroide werden über einen längeren Zeitraum verabreicht. Nach Rückgang der Krankheits- und Entzündungszeichen werden die Steroide ausgeschlichen. Gemäß den Leitlinien von DK, ES, IT, SE und SHARE kann zunächst mit hochdosiertem IVMP begonnen werden, bevor zu PSL als Erhaltungsdosis gewechselt wird. Japan gibt explizit Prednisolon den Vortritt, nennt jedoch Methylprednisolon als Alternative.

Die amerikanische Leitlinie empfiehlt zwar die Gabe von Kortikosteroiden in der Erstlinientherapie für Hochrisikopatienten, spezifiziert jedoch nicht, wie diese Patienten identifiziert werden sollen oder welches Präparat in welcher Dosis verabreicht werden soll (Details siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Kortikosteroid-Therapie

	In Kombination mit 1. Dosis IVIG (nur High-risk Patienten) <sup>a</sup>	In Kombination mit 2. Dosis IVIG (IVIG-Resistenz)
Argentinien		<b>IVMP:</b> 30 mg/kgKG/d i.v. über 3h für 3d
Dänemark	schwerer Erkrankung <sup>b</sup>	<b>IVMP:</b> 10-30 mg/kgKG/d i.v. für 3d <i>dann</i> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d bis Normalisierung CRP <i>oder</i> <b>PSL:</b> 2 g/kgKG/d, Ausschleichen wenn CRP normal
Deutschland	<b>PSL:</b> 2 mg/kg/d i.v. dann p.o., Ausschleichen wenn CRP normal	<u>Low-risk:</u> <b>PSL:</b> 2 mg/kg/d i.v. dann p.o., Ausschleichen wenn CRP normal  <u>High-risk:</u> <b>IVMP:</b> 10 – 30 mg/kgKG/d i.v. für 3 d
Italien	<b>IVMP:</b> 30 mg/kgKG/d i.v. Puls <i>oder</i> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d i.v., dann p.o., Ausschleichen wenn CRP/ Symptome normal	<u>Low-risk:</u> <b>IVMP:</b> 30mg/kgKG/d i.v. für 3d;  <u>High-risk:</u> <b>IVMP:</b> 30mg/kgKG/d i.v. für 3d, <i>dann</i> <b>PSL:</b> 2 mg/kg/d i.v. dann p.o., Ausschleichen wenn CRP/Symptome normal
Japan	<b>Empfehlung:</b> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d i.v. in 3 Dosen; p.o., Ausschleichen wenn CRP/Symptome normal <i>oder</i> <b>Erwägung:</b> <b>IVMP:</b> 30 mg/kgKG/d Stoß	<b>Erwägung:</b> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d i.v., Ausschleichen wenn CRP normal <i>oder</i> <b>Erwägung:</b> <b>IVMP:</b> 30 mg/kgKG/d i.v. für 1-3d
Schweden	<b>IVMP:</b> 6-30 mg/kgKG/d in 3 Dosen für 3d <i>dann</i> <b>PSL:</b> 1-2 mg/kgKG/d p.o., über 3 Wochen ausschleichen	<b>IVMP:</b> 6-30 mg/kgKG/d in 3 Dosen für 3d <i>dann</i> <b>PSL:</b> 1-2 mg/kgKG/d p.o., über 3 Wochen ausschleichen
SHARE <sup>c</sup>	<u>Schema 1:</u> <b>IVMP:</b> 0.8 mg/kgKG i.v. für 5-7d oder bis Normalisierung CRP <i>dann</i> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d p.o., über 2-3 Wochen ausschleichen  <u>Schema 2:</u> <b>IVMP:</b> 10-30 mg/kgKG (max. 1g/d) i.v. für 3d, <i>dann</i> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d p.o. für 7	<u>Schema 1:</u> <b>IVMP:</b> 0,8 mg/kg i.v. für 5-7d oder bis Normalisierung CRP <i>dann</i> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d p.o., über 2-3 Wochen ausschleichen  <u>Schema 2:</u> <b>IVMP:</b> 10-30 mg/kgKG (max. 1g/d) i.v. für 3d, <i>dann</i> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d p.o. für 7

	d/Normalisierung CRP Über 2-3 Wochen ausschleichen	d/Normalisierung CRP, Über 2-3 Wochen ausschleichen
Südafrika		<b>IVMP:</b> 30 mg/kgKG/Dosis i.v. (Dauer nicht spezifiziert)
Spanien	<u>Schwere Erkrankung (Schema 1)</u> <b>IVMP:</b> 30 mg/kg/d i.v. für 3d <i>dann</i> <b>IVMP/PSL:</b> 2 mg/kg/d i.v./p.o. with normal CRP Über 2-3 Wochen ausschleichen  <u>High-risk (Schema 2)</u> <b>IVMP:</b> 2 mg/kg/d i.v. bis Entfieberung <i>dann</i> <b>IVMP/PSL:</b> siehe Schema 1	<u>Low risk</u> a) bisher keine Steroidtherapie → Schema 2 b) mit Steroidtherapie → Schema 1  <u>Schwere Erkrankung/high risk</u> 1. bisher keine Steroidtherapie → Schema 1 2. mit Steroidtherapie → zusätzliche Therapie siehe Tab. 8: Biologicals
USA	<u>High risk<sup>d</sup></u> Kortikosteroide <sup>e</sup> für 2-3 Wochen	<b>IVMP<sup>f</sup>:</b> 20-30 mg/kgKG i.v. für 3d; <i>+/- dann</i> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d; ausschleichen nach Normalisierung des CRP <i>oder</i> <b>PSL:</b> 2 mg/kgKG/d; ausschleichen nach Normalisierung des CRP
<p><sup>a</sup> high-risk ist definiert als erhöhtes Risiko für IVIG-Resistenz und/oder die Entwicklung von CAA</p> <p><sup>b</sup> Dosierungsschema nicht spezifiziert</p> <p><sup>c</sup> SHARE empfiehlt zwei Schemata, ohne eines davon zu favorisieren</p> <p><sup>d</sup> "Administration of a longer course of corticosteroids [...] may be considered for treatment of high-risk patients with acute KD, when such high risk can be identified in patients before initiation of treatment."<sup>7</sup></p> <p><sup>e</sup> nicht näher spezifiziert, welches Kortikosteroid und in welcher Dosierung</p> <p><sup>f</sup> alternativ zur 2. Dosis IVIG</p>		

### 3.2.4. Cyclosporin A

Bei Cyclosporin A handelt es sich um ein Immunsuppressivum, welches die Proteinphosphatase Calcineurin hemmt.

Die japanische Leitlinie empfiehlt die Verabreichung von Cyclosporin A für High-risk- Patienten und Patienten mit IVIG-Resistenz. Die anderen Leitlinien erwähnen Cyclosporin A lediglich als Therapieoption in therapierefraktären Fällen (siehe Tabelle 9).

### 3.3. Vorhersage der IVIG-Resistenz

Die IVIG-Resistenz erhöht das Risiko für die Ausbildung von CAA. Ca.10-20% der Patienten reagieren insuffizient auf die Erstlinientherapie und benötigen eine Therapieintensivierung<sup>8,49</sup>. In den Leitlinien wird die IVIG-Resistenz als persistierendes oder wiederkehrendes Fieber 24-48h nach Gabe der 1. Dosis IVIG definiert. Als weitere Zeichen für eine IVIG-Resistenz werden eine insuffiziente CRP-Senkung um <50% (AR), sowie persistierende Entzündung und Symptome (SHARE, ZA) genannt.

In Japan werden diese Kinder mit Hilfe verschiedener Risiko-Scores identifiziert, z.B. Kobayashi<sup>50</sup>, Egami<sup>51</sup> oder Sano-Score<sup>52</sup>. Diese werden von den Leitlinien als gleichwertig empfohlen. Bei japanischen Kindern zeigen diese Scores eine gute Validität. Untersuchungen zeigten jedoch, dass diese Scores bei kaukasischen Kindern nur eine geringe Sensitivität aufweisen<sup>53</sup>. Trotzdem verweisen SHARE und die amerikanische Leitlinie auf den Kobayashi-Score. Allerdings empfehlen die Amerikaner, diesen nur für die Risikostratifizierung japanischer Kinder.

Bei den anderen Leitlinien finden diese Scores keine Anwendung für die Risikostratifizierung und damit für die Therapieentscheidung bzgl. einer intensivierten initialen Therapie.

Einige Leitlinien geben eigene Risikofaktoren an, welche auf ein erhöhtes Risiko für eine IVIG-Resistenz hinweisen können. Dazu gehören u.a. Laborwerte, klinische Untersuchungsbefunde, Echokardiographiebefunde, sowie Alter und Geschlecht der Patienten (siehe Tabelle 7).

Patienten mit erhöhtem Risiko für eine IVIG-Resistenz oder die Ausbildung von CAAs werden initial zusätzlich zu IVIG und ASS mit Kortikosteroiden (siehe Kapitel 3.2.3.) oder CsA (JP) (siehe Kapitel 3.2.4) behandelt

Zusätzlich macht JP die Kombinationstherapie davon abhängig, welcher Risikoscore erhöht ist. Patient mit erhöhtem Kobayashi-Score sollten zusätzlich mit PSL (2mg/kgKG/d) oder CsA (5mg/kgKG/d) behandelt werden. PatientInnen mit erhöhtem Egami- oder Sano-Score sollten einmalig einen IVMP-Stoß zur Erstgabe IVIG erhalten.

Tabelle 7: Risikofaktoren für IVIG-Resistenz

	<b>Risikofaktoren, die mit einem höheren Risiko für IVIG-Resistenz und/oder die Entwicklung von CAA verbunden sind und/oder für eine intensivierete Behandlung in Betracht gezogen werden</b>
Argentinien <sup>a</sup>	
Dänemark	<u>schwere Erkrankung:</u> koronare und/oder periphere Aneurysmen; HLH oder Schock; <12 Monate
Deutschland <i>Intensivierte Therapie</i>	<u>Empfehlung<sup>b</sup>:</u> Initialer z-Score >2; ≤1 Jahre; schwere Erkrankung (z.B, MAS, Schock) <u>Überlegung<sup>b</sup>:</u> ≥7 Jahre; männlich; pathologisches Labor (erhöhte Entzündungsparameter, erhöhte Leberenzyme, Hypalbuminämie, Anämie, erniedrigte Natriumwerte); Therapiebeginn ≤4. oder >14. Krankheitstag
Italien <i>Intensivierte Therapie</i>	< 12 Monate; erhöhtes CRP; erhöhte Aminotransferasen; Hypalbuminämie; schwere Anämie bei Krankheitsbeginn; frühe Entwicklung von CAA; Anzeichen von MAS oder Schock
Japan <i>IVIG-Resistenz/ Intensivierte Therapie</i>	Kobayashi-Score <sup>50</sup> , Egami-Score <sup>51</sup> , Sano-Score <sup>52</sup>
Schweden <i>Intensivierte Therapie</i>	Frühe Anomalien in Koronararterien; <1 Jahr mit schwerer Erkrankung <sup>c</sup> ; Entwicklung von/erhöhtes Risiko für MAS
SHARE	Kobayashi-Score ≥5; <12 Monate; pathologisches Labor (erniedrigte Natriumwerte, erhöhte Leberenzyme, Hypalbuminämie, erhöhtes CRP, niedrige Thrombozytenzahl, abfallendes Hämoglobin); Anzeichen von HLH und Schock
Südafrika	Keine Angaben
Spanien	<u>Schwere Erkrankung:</u> Schock; <12 Monate + 2 Risikofaktoren für IVIG-Resistenz; CAA oder andere kardiale Pathologien  <u>High-risk:</u> < 12 Monate; CRP ≥90mg/l; BSG ≥80mm/h; Thrombozytose ≥900 000/mm <sup>3</sup> ; Leberfunktionsstörung; Albumin ≤2.5g/dl; Natrium ≤133mmol/l; Hb >2g/dl unter Altersgrenze
USA	Keine Angaben
<sup>a</sup> Risikofaktoren, die für die Risikostratifizierung erwähnt, aber nicht angewendet wurden <sup>b</sup> PSL sollte bei „Empfehlung“ und kann bei „Überlegung“ verabreicht werden <sup>c</sup> nicht näher spezifiziert	

## 3.4. Therapie bei IVIG-Resistenz

### 3.4.1. Biologicals

Biologicals sind als Drittlinientherapie eine weitere Therapieoption für Patienten mit IVIG-Resistenz. Sie kommen meist zum Einsatz, wenn der Patient auch nach einer 2. Gabe IVIG und Kortikosteroiden keine deutliche Besserung der Symptomatik zeigt. Gemäß den Leitlinien aus DK, ES, SE, US und DE können sie jedoch auch bereits als Alternative zur 2. Dosis IVIG erwogen werden.

Folgende Biologicals werden von den Leitlinien empfohlen (für Indikation und Dosierung siehe Tabelle 8):

- TNF $\alpha$ -Inhibitoren: Infliximab (IFX), Etanercept
- Interleukin 1-Rezeptorantagonist: Anakinra
- Interleukin 1 $\beta$ -Inhibitor: Canakinumab

AR empfiehlt die Verabreichung von Biologicals bei Patienten, welche nicht ausreichend auf die Gabe von zwei Dosen IVIG und/oder IVMP reagieren oder eine schwere kardiale Involvierung zeigen. In diesen Fällen wird die Verabreichung von IFX empfohlen. Etanercept und Anakinra werden als Alternativen für PatientInnen mit Kontraindikationen gegen IFX genannt.

DK empfiehlt IFX ebenfalls als eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit hochgradiger IVIG-Resistenz.

Die deutsche Leitlinie unterscheidet bei den Eskalationsstufen bei IVIG-Resistenz zwischen high-risk und low-risk Patienten. Bei high-risk Patienten kann die Gabe von Biologicals bereits auf der zweiten Eskalationsstufe erfolgen, ggf. in Kombination mit einer zweiten Dosis IVIG. Dabei werden IFX

und Anakinra als gleichwertig betrachtet. Bei low-risk Patienten sollte vor der Gabe von Biologicals zunächst eine zweite Dosis IVIG in Kombination mit PSL versucht werden.

In den Empfehlungen der italienischen Leitlinie stehen Biologicals für low-risk auf der vierten und für high-risk Patienten auf der dritten Eskalationsstufe. Dabei gibt es keine Präferenzierung zwischen IFX, Anakinra oder Canakinumab. IT ist hierbei die einzige Leitlinie, welche die Verabreichung von Canakinumab empfiehlt.

Gemäß der japanischen Leitlinie kann die Gabe von IFX als Zweit- oder Drittlinientherapie erwogen werden, wenn der Patient eine IVIG-Resistenz zeigt. Sollte IFX jedoch als Zweitlinientherapie zum Einsatz gekommen sein, darf die Gabe nicht wiederholt werden.

SE nennt IFX und Anakinra als Behandlungsalternative für Patienten mit IVIG-Resistenz.

SHARE empfiehlt IFX erst nach Therapieversagen von IVIG, ASS und Kortikosteroiden. Sie sprechen sich zusätzlich explizit gegen eine Verabreichung von Anakinra, mit Ausnahme von Einzelfallentscheidungen, aus.

ES empfiehlt die Gabe von IFX und Anakinra für low-risk Patienten nach der Verabreichung einer zweiten Dosis IVIG. High-risk Patienten, die bereits initial eine intensiviertere Therapie mit Kortikosteroiden erhalten haben, sollten bei Nichtansprechen auf die Therapie direkt Biologicals erhalten.

Die amerikanische Leitlinie erwähnt IFX als mögliche Therapiealternative zu einer zweiten Dosis IVIG oder Kortikosteroiden.

**Tabelle 8: Biologicals**

	Infliximab (TNF $\alpha$ Inhibitor)		Etanercept (TNF $\alpha$ Inhibitor)		Anakinra (IL-1 Rezeptor Antagonist)		Canakinumab (IL-1 $\beta$ Inhibitor)	
	Indikation	Dosierung	Indikation	Dosierung	Indikation	Dosierung	Indikation	Dosierung
Argentinien	Resistent gegen 2. Dosen IVIG <i>Und/oder</i> IVMP <i>oder</i> schwere kardiale Erkrankung	5 mg/kgKG i.v. in 2h	IVIG-Resistenz; Kontraindikation für Infliximab; KD + Myokarditis	0,8 mg/kgKG/Woche s.c. in 2 Dosen (max. 50 mg)	Resistent gegen 2. Dosen IVIG <i>Und/oder</i> IVMP Kontraindikationen für andere Biologicals	1mg/kgKG/d s.c.		
Dänemark	IVIG-Resistenz	5 mg/kgKG i.v.						
Deutschland	IVIG-Resistenz	5 mg/kgKG i.v. über 2h einmal pro Woche			IVIG-Resistenz	2-6 mg/kg/d s.c.		
Italien	Resistent gegen 2 Dosen IVIG <i>und</i> Steroide	5 mg/kgKG i.v. über mind. 2h			Resistent gegen 2 Dosen IVIG <i>Und</i> Steroide	4-8 mg/kg/d s.c. für 15d seit Krankheits- beginn	Resistenz gegen 2 Dosen IVIG <i>Und</i> Steroide	4 mg/kg s.c. Einmalgabe (für KG ≤40kg)
Japan	Therapieresistent	5 mg/kgKG i.v. über mind. 2h						
Schweden	IVIG-Resistenz	Keine Angaben			IVIG-Resistenz			
SHARE	Therapieresistenz	Keine Angaben						
Spanien	IVIG-Resistenz	6 mg/kgKG/d i.v. in 2h einmal pro Woche	Therapieresistenz	0,8 mg/kg/dose i.v. einmal pro Woche für 3 Wochen	IVIG-Resistenz	2-6 mg/kgKG/d s.c. für 15d		
USA	IVIG-Resistenz	5mg/kgKG						

### 3.4.2. Zusätzliche Therapiemöglichkeiten

Für hochgradig therapieresistente Patienten, welche weder auf eine zweite Dosis IVIG, noch Kortikosteroide, noch Biologicals ansprechen werden in einigen Leitlinien weitere immunmodulatorische Therapieoptionen (siehe Tabelle 9) erwähnt. Dazu gehören Ciclosporin A (CsA) (siehe auch Kapitel 3.2.4), Methotrexat (MTX), Cyclophosphamid, Ulinastatin (UTI) und Plasmapherese.

Bei CsA handelt es sich um einen Calcineurin-Inhibitor, welcher die Aktivität von T-Zellen hemmt. Sein Einsatz bei therapierefraktärem KD wird von DE, IT, JP, ES und US empfohlen, bzw. als weitere Therapieoption erwähnt.

Die Verwendung von UTI, „human urinary trypsin inhibitor“, wird von der japanischen und italienischen Leitlinie empfohlen. Sein Einsatz kann zusätzlich für die initiale Kombinationstherapie von high-risk PatientInnen in Erwägung gezogen werden.

Gemäß der japanischen Leitlinie, kann MTX ebenfalls für die initiale Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. Entweder in Kombination mit CsA oder alleine.

**Tabelle 9: weitere Therapieoptionen**

	Cyclosporin A (Calcineurin-Inhibitor und hemmt T-Zell-Aktivität)		Ulinastatin (Trypsin-Inhibitor)		Methotrexat		Cyclophosphamid		Plasmapherese
	Indikation	Dosierung	Indikation	Dosierung	Indikation	Dosierung	Indikation	Dosierung	
Deutschland	Erwähnt								Erwähnt
Italien	Therapieresistentes KD	4 mg/kg/d p.o. in 2 Dosen; Bis Normalisierung des CRP oder für 10-14d	Therapieresistentes KD; Erstlinientherapie für high-risk Patienten zusammen mit IVIG und ASS	5000 U/kg i.v. 3-6mal täglich	Therapieresistentes KD	10 mg/m <sup>2</sup> p.o. einmal pro Woche bis Entfieberung			
Japan	In Kombination mit initialer Dosis IVIG für high-risk Patienten; Therapieresistenz	5 mg/kg/d i.v. für 5 Tage	Ggf. in Kombination mit initialer Dosis IVIG für high-risk Patienten	5000 U/kg i.v. 3-6mal täglich (max. 300.000U/d)	erwähnt				Drittlinientherapie: Kontraindikationen für Standardtherapie von IVIG-Resistenz; Komplikationen wie schwere Infektionen oder KDSS
Spanien	Therapieresistenz	3 mg/kg/d i.v. in 2 Dosen oder 4-8 mg/kg/d p.o. in 2 Dosen					Therapieresistenz	2 mg/kg/d i.v. einmalig	Therapieresistenz
USA	Nichtansprechen auf zweite Dosis IVIG, IFX oder Kortikosteroide	Keine Angaben					Therapieresistenz	Keine Angaben	Therapieresistenz

### 3.5. Nachsorge

Eine koronare Beteiligung während der Akutphase der Erkrankung erhöht langfristig das kardiale Risiko der Patienten<sup>6</sup>. Daher richten sich Art, Dauer und Frequenz der Nachsorge bei allen Leitlinien, die eine Empfehlung für die Nachsorge aussprechen, nach dem Ausmaß der koronaren Beteiligung. Zur Nachsorge gehören kardiologische Untersuchungen, wie z.B. EKG, Echokardiographie, ggf. Belastungs-EKG, ggf. Stresstests und ggf. Angiographien, sowie Evaluierung und Management kardialer Risikofaktoren.

Diese Nachsorge ist von besonderer Bedeutung, da nach einer KD-Erkrankung mit kardialer Involvierung das Risiko für z.B. eine ischämische Herzerkrankung, Herzinfarkt oder plötzlichen Herztod steigt<sup>6,54,55</sup>. Denn trotz Normalisierung der Durchmesser der Koronarien können die pathologischen Veränderungen der Gefäßwände bestehen bleiben<sup>30</sup>.

Von allen analysierten Leitlinien sprechen DK, SHARE und ZA keine speziellen Empfehlungen für die Nachsorge von KD-Patienten aus.

Die amerikanische Leitlinie teilt die Patienten gemäß ihrer koronaren Beteiligung in fünf Risikogruppen ein (siehe Tabelle 10).

*Tabelle 10: Risikogruppen gemäß AHA-Leitlinie von 2017<sup>7</sup>*

I	keine koronare Beteiligung (Z-score immer <2)
II	Koronardilatation (Z-score 2 bis 2,5)
III	kleines Koronaraneurysma (Z-score $\geq 2,5$ bis <5)
IV	mittleres Koronaraneurysma (Z-score $\geq 5$ bis <10 und Durchmesser <8mm)
V	großes oder Riesenkoronaraneurysma (Z-score $\geq 10$ oder Durchmesser $\geq 8$ mm)

An diesen Risikogruppen orientieren sich auch die Empfehlungen für die Nachbehandlung. Zusätzlich sind diese noch einmal in Untergruppen unterteilt, abhängig davon, ob und wie weit sich die Veränderungen der Koronarien wieder zurückgebildet haben. Patienten ohne koronare Beteiligung können nach 4-6 Wochen aus der kinder-kardiologischen Behandlung entlassen werden, wemgleich auch eine Untersuchung nach 12 Monaten in Erwägung gezogen werden kann. Bei Patienten mit persistierenden Aneurysmen sollte eine jährliche kardiologische Untersuchung stattfinden.

Die aktuelle Leitlinie aus DE orientiert sich grob an der Einteilung der amerikanischen Leitlinie. Patienten ohne koronare Beteiligung sollten ein Jahr nach Erkrankung eine echokardiographische Abschlusskontrolle erhalten.

AR und IT haben die Risikogruppeneinteilung und Nachsorgeempfehlungen der AHA-Leitlinie von 2004 übernommen (siehe Tabelle 11). Argentinien spricht keine Empfehlungen für Patienten ohne kardiologische Involvierung außerhalb der routinemäßigen pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen aus. Italien empfiehlt für diese Patientengruppe eine kardiologische Abschlussuntersuchung nach einem Jahr.

*Tabelle 11: Risikogruppen gemäß AHA-Leitlinie von 2004<sup>42</sup>*

I	Keine koronare Beteiligung
II	Vorübergehende Koronardilatation, Rückbildung innerhalb der ersten 6-8 Wochen
III	1 kleines bis mittleres Koronaraneurysma
IV	≥1 großes- oder Riesenaneurysma oder mehrere/komplexe Aneurysmen in derselben Koronararterie ohne Stenose
V	Stenose

In Japan gibt es eine eigene, sehr ausführliche Leitlinie der Japanese Circulation Society und der Japanese Society of Cardiovascular Surgery<sup>39</sup>, welche sich explizit mit Diagnose und Behandlung der kardiovaskulären Folgen des KD befasst. Die Einteilung der Patienten erfolgt nach den in Tabelle 12 genannten Risikogruppen. Im Gegensatz zur amerikanischen Leitlinie, empfiehlt die japanische Leitlinie Nachsorgeuntersuchungen selbst bei PatientInnen ohne koronare Beteiligung oder mit vorübergehender Dilatation. Diese sollten in einem Intervall von 1, 2, 6, 12 Monate und 5 Jahre nach Krankheitsbeginn durchgeführt werden.

*Tabelle 12: Risikogruppen gemäß JCS/JSCS-Leitlinie<sup>39</sup>*

I	Keine Dilatation
II	Vorübergehende Dilatation
III	Rückbildung
IV	Persistierendes Koronaraneurysma
V	Stenosierende Läsion der Koronararterien

Die schwedische Leitlinie teilt die Patienten für die Nachsorge in drei Risikogruppen ein. Keine Koronardilatation oder -aneurysma, Koronardilatation und/oder -aneurysma <8mm ohne Stenose, Koronararterienaneurysma >8mm und/oder Stenose. Patienten ohne koronare Beteiligung werden nach einer Abschlusskontrolle, zwei Monate nach Krankheitsbeginn, aus der Versorgung entlassen. Die Patienten der zweiten Gruppe sollten nach 6-12 Monaten nochmals ein EKG und eine Echokardiographie erhalten.

Die spanische Leitlinie hat für ihre Empfehlungen zum Follow-up, die Empfehlungen der AHA-Leitlinie übernommen.

### 3.6. Medikamentöse Langzeittherapie

Die medikamentöse Langzeittherapie ist, ebenso wie die Nachsorge, abhängig von der koronaren Beteiligung während der Akutphase.

Für Patienten ohne koronare Beteiligung empfehlen alle Leitlinien die Verabreichung von low-dose ASS (2-5mg/kgKG/d) für einen Zeitraum von vier Wochen bis zwei Monate oder bis zur Normalisierung der Laborwerte (siehe Tabelle 5).

Die Eskalation der medikamentösen Langzeittherapie richtet sich dabei nach der Risikogruppeneinteilung, an der sich schon die Empfehlungen für die Nachsorge orientieren (siehe Tabelle 10 bis 12). Alle Patienten sollten dabei ASS zur Hemmung der Thrombozytenaggregation erhalten. Dies kann um die Gabe von Antikoagulantien,  $\beta$ -Blocker und Statinen ergänzt werden. Bei persistierenden Koronaraneurysmen/-dilation sollte ASS bis zur Normalisierung weiter verabreicht werden, ggf. lebenslang. Als Alternative zu ASS nach der Akutphase empfehlen einige Leitlinien die Verabreichung von Clopidogrel.

DK, SE, SHARE und ZA sprechen keine spezifischen Empfehlungen für die medikamentöse Langzeittherapie, abgesehen von low-dose ASS, aus.

Die deutsche Leitlinie empfiehlt ab Risikostufe IV (z-Score >5 bis <10, <8mm) eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel sowie ggf. einer zusätzlichen Antikoagulation.

Laut amerikanischer Leitlinie kann, ab Risikostufe III (siehe Tabelle 10), eine zusätzliche Therapie mit Statinen in Erwägung gezogen werden. Eine Antikoagulation mittels Warfarin sollte ab Risikostufe V erfolgen. Der Ziel-INR liegt dabei bei 2-3. Alternativ kann die Verabreichung von niedermolekularem

Heparin erfolgen. Ebenfalls ab Risikostufe V kann eine Therapie mit  $\beta$ -Blockern sowie eine duale Plättchenhemmung erfolgen.

Diese Empfehlungen der AHA wurden ebenfalls von AR und ES in ihre Leitlinien übernommen.

Die italienische Leitlinie empfiehlt eine duale Plättchenhemmung in Kombination mit einer Antikoagulation mittels Warfarin ab Risikogruppe IV (siehe Tabelle 11).

Die Leitlinie der JCS/JSCS spricht ihre Empfehlungen für die medikamentöse Langzeittherapie ebenfalls auf Basis des kardiovaskulären Befundes aus, ohne dabei direkten Bezug auf die Risikogruppeneinteilung zu nehmen. Ebenso wie die Amerikaner empfehlen sie für alle Patienten mit CAL die Verabreichung von Statinen. Zusätzlich sollten diese Patienten ACE-Hemmer oder AT-II-Blocker zur Prävention einer Stenose erhalten. Patienten mit mittlerem oder großen CAA sollten eine duale Plättchenhemmung erhalten. Patienten mit großem CAA zusätzlich eine Antikoagulation mit Warfarin, der Ziel-INR liegt hier bei 2-2,5. Weitere Pharmaka wie  $\beta$ -Blocker, kardiale Vasodilatoren usw. können befundabhängig ebenfalls verabreicht werden.

## 4. Diskussion

Alle Leitlinien orientieren sich für die Diagnose des KD nach wie vor an den klassischen klinischen Kriterien von 1967. Die Empfehlungen für die Diagnostik des inkompletten KD variieren im Hinblick auf Zahl der Symptome und Fiebertage. Das Flow-Chart der AHA (Figur 2), welches von einigen Leitlinien übernommen wurde, soll Ärzten helfen eine Therapieentscheidung bei Patienten mit vermutetem inkomplettem KD zu stellen. Dieses beruht jedoch nur auf Expertenempfehlungen und bietet keine Unterscheidung von KD zu anderen Fiebererkrankungen. Trotz hohem Forschungsaufwand konnte bisher kein valider Biomarker identifiziert werden, der die Diagnostik verbessert. Ferritin im Serum<sup>56</sup> und Prokineticin 2<sup>57</sup> sind dabei nur zwei Beispiele für die bereits untersuchten Marker. Jedoch findet sich in keiner der untersuchten Leitlinien eine Empfehlung für den Einsatz eines Biomarkers.

Die Effektivität der Therapie mit IVIG ist sehr gut untersucht und stützt sich auf eine gute Evidenz<sup>58,59</sup>. Alle Leitlinien empfehlen eine Einzeldosis von 2g/kgKG. Die Infusionszeit variiert zwischen 8 und 24h, um einer Volumenüberlastung und damit einer kardialen Dysfunktion vorzubeugen.

Wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen wird ASS hauptsächlich aus zwei Gründen verabreicht. Zum einen für seinen antiinflammatorischen Effekt (moderate und high-dose) und zum anderen für die Hemmung der Thrombozytenaggregation (low-dose). Ein positiver Effekt von ASS auf die Entwicklung von CAA<sup>60,61</sup> oder die IVIG-Resistenz<sup>62</sup> konnte bisher nicht gezeigt werden. Aufgrund der fehlenden Evidenz und des potenziellen Risikos für die Entwicklung eines Reye-Syndroms<sup>48</sup>, empfehlen die meisten Leitlinien eine Dosierung von 30-50 mg/kgKG/d mit Reduzierung der Dosis nach Entfieberung.

Allein SE empfiehlt von Beginn an die Verabreichung von low-dose ASS. Andere nichtsteroidale Antiphlogistika, wie z.B. Ibuprofen, wären eine weitere Therapieoption. Jedoch hat sich gezeigt, dass diese den Effekt von ASS auf die Thrombozyten schwächen<sup>63</sup>. Für Patienten mit schweren CAA ist der plättchenhemmende Effekt jedoch von großer Wichtigkeit. Keine der Leitlinien empfiehlt daher ASS auszutauschen.

Die Verwendung von Kortikosteroiden bei KD erlebt aktuell ein Revival. Angelehnt an die Behandlung anderer Vaskulitiden wurde auch das KD zu Beginn mit Kortikosteroiden behandelt. Nach einer strittigen Untersuchung von Kato et al.<sup>64</sup>, wonach Steroide möglicherweise das Fortschreiten der koronaren Läsionen verstärken würden, verschwanden diese zunächst aus der Therapie des KD<sup>65</sup>. Im Gegensatz zu den älteren Leitlinien wie AR (2016), DK (2015) und ZA (2013) empfehlen die neueren Leitlinien Kortikosteroide in der Erstlinientherapie für High-risk-Patienten. Dabei werden die Kortikosteroide in zwei Formen empfohlen: Methylprednisolon in einer Dosierung von bis zu 30mg/kgKG/d (entweder als Stoß oder über drei Tage), oder Prednisolon in einer empfohlenen Dosierung von 2 mg/kgKG/d über einen längeren Zeitraum (Ausschleichen nach Normalisierung des CRP und der Symptome). Manche Leitlinien empfehlen mit Methylprednisolon zu starten und dann auf Prednisolon zu wechseln.

Das Behandlungsschema mit Prednisolon basiert auf der RAISE-Studie<sup>66</sup>, der ersten randomisiert kontrollierten Studie (RCT), die beweisen konnte, dass Kortikosteroide in japanischen Kindern die Entzündung reduzieren und einen positiven Effekt auf die CAA haben. Im Gegensatz dazu zeigte eine frühere RCT aus den US<sup>67</sup>, dass eine Einzeldosis Methylprednisolon zusätzlich zu IVIG + ASS keinen signifikanten Einfluss auf das koronare Outcome hat. Diese

unterschiedlichen Ergebnisse könnten der Tatsache geschuldet sein, dass bei RAISE die Steroide über einen längeren Zeitraum verabreicht und nur High-risk-Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. In diesem Kontext sind High-risk-Patienten jene, die ein erhöhtes Risiko haben nicht auf die initiale IVIG-Therapie anzusprechen, was mit einem erhöhten Risiko für koronare Komplikationen einhergeht. Eine große Beobachtungsstudie aus Japan konnte die Ergebnisse der RAISE-Studie noch einmal bestätigen<sup>68</sup>.

Aktuell läuft eine multizentrische Studie in Europa, die „Kawasaki Disease Coronary Artery Aneurysm Prevention trial, (KD-CAAP)“<sup>69</sup>. Diese Studie untersucht die Sicherheit von Kortikosteroiden + Standardtherapie (IVIG+ASS) im Vergleich zur Standardtherapie in europäischen KD-Patienten. Eingeschlossen in die Studie werden dabei nicht nur high-risk Patienten.

Verschiedene Risikoscores wie der Kobayashi-<sup>50</sup>, Egami-<sup>51</sup> und Sano-Score<sup>52</sup> zeigten eine verlässliche Voraussage von IVIG-Resistenz in japanischen Kindern. Leider zeigen diese Scores bei nicht-japanischen Kindern nur eine unzureichende Validität<sup>53,70</sup>. Die japanische Leitlinie empfiehlt alle drei Scores als gleichwertig. Jedoch werden für die Therapie unterschiedliche Konsequenzen gezogen, abhängig davon welcher Scores für die Risikobewertung herangezogen wurde. Von den übrigen Leitlinien werden sie, mit Ausnahme der SHARE-Initiative und den USA, nicht zur allgemeinen Risikostratifizierung empfohlen. SHARE empfiehlt die Anwendung des Kobayashi-Scores, unter dem Vorbehalt einer sehr niedrigen Evidenz. Die amerikanische Leitlinie empfiehlt die Anwendung des Kobayashi-Scores nur bei japanischen Kindern. Um diesem Problem Rechnung zu tragen, stützen die anderen Leitlinien ihre Risikostratifizierung auf verschiedenen Risikofaktoren, welche wiederholt eine Assoziation mit einer IVIG-Resistenz gezeigt habe, um

eine Therapieintensivierung z. B. mit Kortikosteroiden vornehmen zu können. Eine allgemeine Empfehlung, Steroide in die Erstlinientherapie von allen Kawasaki-Patienten aufzunehmen wird von keiner Leitlinie ausgesprochen.

Ebenfalls Gegenstand der aktuellen Forschung sind verschiedene Biomarker, welche auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine IVIG-Resistenz oder kardiale Involvierung hinweisen können. Dazu zählen unter anderem Procalcitonin<sup>71</sup> und NT-proBNP<sup>72</sup>.

Kortikosteroide als Zweitlinientherapie im Falle einer IVIG-Resistenz konnte bisher keinen signifikanten Effekt auf die Senkung der CAA-Rate zeigen<sup>68,73</sup>. In Ermangelung anderer evidenzbasierter Therapieoptionen empfehlen alle Leitlinien die Verabreichung von Kortikosteroiden in dieser Situation, obgleich sich Dosierung und Verabreichungsschema unterscheiden.

Biologicals stellen eine weitere Therapieoption für Kinder mit IVIG-resistentem KD dar. Der Fokus liegt hier auf der Blockierung von Interleukin-1<sup>74,75</sup> und TNF $\alpha$ . Daten von Studien, bei denen die TNF $\alpha$ -Blocker IFX und Etanercept gemeinsam mit IVIG in der Erstlinientherapie verabreicht wurden, zeigen, dass diese zwar signifikant die Dauer der systemischen Entzündung und des Fiebers senken, jedoch keinen Einfluss auf die IVIG-Resistenz haben<sup>76,77</sup>. Die kürzlich veröffentlichte KIDCARE-Studie untersuchte die Wirkung von IFX vs. IVIG bei Patienten mit IVIG-Resistenz. Die IFX-Gruppe zeigte eine signifikant kürzere Dauer von Fieber und Hospitalisierung, einen reduzierten Bedarf an zusätzlichen Therapien und mildere Anämie. Trotzdem scheint es, als habe IFX weder einen positiveren Effekt auf die Entzündungsparameter noch auf das koronare Outcome<sup>78</sup>. Da in der IFX-Gruppe von keinen IVIG-assoziierten unerwünschten Nebenwirkungen (UNW), wie z. B. hämolytische Anämie,

berichtet wurde, spielt dieses in der zukünftigen Therapie womöglich eine größere Rolle.

Die ANAKID-<sup>79</sup> (Anakinra rescue therapy for patients with existing CAA) und die KAWAKINRA-Studie (Anakinra in IVIG-refractory KD patients) untersuchen die Anwendung von Anakinra bei Kindern mit therapieresistentem KD. Daten der KAWAKINRA-Studie zeigen, dass die Therapie sicher und effektiv ist, mit einer raschen Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Entzündung<sup>80,81</sup>. Von der ANAKID-Studie wurden bisher noch keine Daten veröffentlicht. Obwohl die Therapie mit Anakinra bisher noch keine verlässliche Evidenz hat, wird es in einigen Leitlinien bereits equivalent zu den TNF $\alpha$ -Blockern empfohlen. Eine weitere, kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, dass Anakinra als Therapie bei Kindern mit CAA sicher ist, jedoch wurde kein Effekt auf die CAA erwähnt<sup>82</sup>.

UTI ist für die Behandlung von KD bisher nur wenig erforscht. Mehrere Studien zeigten jedoch, dass UTI in Kombination mit der Erstlinientherapie das Auftreten von CAA und IVIG-Resistenz deutlich senkt<sup>83,84</sup>. In Europa hat Ulinastatin bisher nur eine bedingte Zulassung für die Behandlung der akuten Pankreatitis<sup>85</sup>.

Ebenso wie UTI spielt CsA in der Behandlung von KD-PatientInnen eine untergeordnete Rolle. Es wird im Sinne einer „Rescue-Therapie“ bei hochgradig therapierefraktären Patienten angewendet. Lediglich die japanische Leitlinie empfiehlt eine initiale Anwendung bei High-risk-PatientInnen. Eine Studie von Suzuki et al. konnte zeigen, dass die Anwendung bei IVIG-resistenten Kindern sicher ist und gut toleriert wurde<sup>86</sup>. Die KAICA-Studie untersuchte die Effizienz einer Kombinationstherapie aus IVIG + CsA gegenüber einer alleinigen Therapie mit IVIG als Erstlinientherapie<sup>87</sup>. Diese Studie zeigte eine signifikant niedrigere Rate an CAA in der Studiengruppe im Vergleich zu IVIG allein.

Die Nachsorge und medikamentöse Langzeittherapie für Patienten mit KD fokussiert sich hauptsächlich auf die Minimierung des kardialen Langzeitrisikos. Der Grad der kardialen Involvierung in der Akutphase der Erkrankung bildet dabei die Grundlage für die weitere Behandlung. Nicht alle Länder sprechen eine Empfehlung dafür aus. Zur Einteilung in die verschiedenen Risikogruppen nutzen die meisten Länder einen z-Score der Koronararterien. Der z-Score setzt den absoluten Durchmesser der Koronararterien in Bezug zur Körperoberfläche und wird in Standardabweichungen vom Mittelwert angegeben. So entsteht eine bessere Vergleichbarkeit der Koronarien in den verschiedenen Altersgruppen, denn mit dem physiologischen Wachstum von Kindern verändert sich auch der physiologische Durchmesser der Koronarien. So lässt sich z.B. der absolute Durchmesser der Koronarien eines Einjährigen nur schwer mit dem eines Fünfjährigen vergleichen. In einer Studie von Dallaire et al. wurden über 1.000 Echokardiographien von gesunden Kindern im Alter zwischen 2 Monaten und 8 Jahren für die Erarbeitung eines möglichst validen z-Scores ausgewertet<sup>88</sup>.

Für Patienten ohne koronare Beteiligung oder lediglich mit vorübergehender Dilatation empfehlen die meisten Leitlinien eine Abschlussuntersuchung 2-12 Monate nach Krankheitsbeginn. JP empfiehlt jedoch mehrere Untersuchungen bis fünf Jahre nach Krankheitsbeginn. Eine Metaanalyse von Pratap et al.<sup>89</sup> lässt den Schluss zu, dass es, selbst bei Patienten ohne koronare Beteiligung zu einer langfristigen endothelialen Dysfunktion kommt. Daher kann ein längeres Follow-up auch bei Patienten ohne kardiale Beteiligung sinnvoll sein.

## 5. Zusammenfassung und Beurteilung

Das Kawasaki-Syndrom ist eine generalisierte Vaskulitis, welche hauptsächlich bei Kindern unter fünf Jahren auftritt. Seine genaue Ätiologie ist bis heute nicht abschließend geklärt. Infektionen, Umwelteinflüsse oder genetische Prädisposition werden als mögliche Ursache diskutiert. Zur Diagnose werden bis heute die klinischen Kriterien herangezogen, welche erstmals 1967 von Dr. Kawasaki beschrieben wurden.

Diese Arbeit beschäftigte sich mit den Empfehlungen von zwölf Leitlinien, welche von nationalen Fachgesellschaften herausgegeben wurden. Leitlinien spiegeln dabei die Evidenz zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wider und bieten den behandelnden Ärzten eine evidenzbasierte Handlungsempfehlung. Die Übereinstimmungen und Unterschiede in den Empfehlungen der einzelnen Leitlinien spiegeln den aktuellen Kenntnisstand der Forschung wider. Empfehlungen, welche sich auf mehrere große Untersuchungen, z.B. RCTs, stützen, zeigen eine hohe Übereinstimmung. Bei fehlenden großen Studien unterscheiden sich die Empfehlungen.

Aktuell basiert die Diagnostik des KD auf den klinischen Kriterien. Die Tatsache, dass diese Symptome zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Erkrankung auftreten können und sich ebenfalls in häufig auftretenden Infektionskrankheiten des Kindesalters wiederfinden, kann eine frühzeitige Diagnose und somit Therapieeinleitung behindern. Bisherige Untersuchungen für einen validen diagnostischen Biomarker blieben jedoch erfolglos.

Der Einsatz von IVIG für die Erstlinientherapie seit den achtziger Jahren stützt sich auf eine hohe Evidenz. Der positive Einfluss auf Rate an CAA konnte in mehreren Studien gezeigt werden. Daher ist die Empfehlung von IVIG in allen

Leitlinien konsistent. Bevor IVIG ihren Weg in die Therapie des KD fand, war ASS aufgrund seiner antiinflammatorischen Wirkung und der Thrombozytenaggregationshemmung Hauptbestandteil der Therapie. Auch heute noch empfehlen alle Leitlinien den Einsatz von ASS, jedoch unterscheidet sich die empfohlene Dosis stark. So empfiehlt z.B SE die Verabreichung von low-dose ASS. Wohingegen die anderen Länder zunächst moderate- bzw. high-dose ASS mit einer Reduzierung der Dosis im Verlauf empfehlen. Ein positiver Einfluss von ASS auf die Entwicklung von CAA konnte jedoch bisher nicht gezeigt werden.

Ca. 10-20% der Kinder zeigen sich resistent gegenüber der initialen Therapie, diese Kinder haben ein höheres Risiko für eine kardiale Involvierung. Die Therapieresistenz äußert sich meist in einer unzureichenden Entfieberung oder Rückkehr des Fiebers nach der ersten IVIG-Gabe. In den Leitlinien zeigt sich eine gewisse Heterogenität in den Empfehlungen bzgl. initialer Identifizierung und Therapie dieser Kinder. Die in Japan entwickelten Risiko-Scores zeigen leider nur bei japanischen Kindern eine gute Validität. Bei kaukasischen Kindern ist die Sensitivität sehr gering. Die anderen Leitlinien behelfen sich mit eigenen, individuellen Risikofaktoren, die auf Laborwerten, klinischem Untersuchungs-, Echokardiographiebefund, Alter und Geschlecht des Patienten basieren. Diese so genannten „high-risk Patienten“ werden in den meisten Leitlinien einer intensivierten Erstlinientherapie zugeführt. Diese intensivierte Erstlinientherapie besteht meist aus Kortikosteroiden, welche der etablierten Erstlinientherapie hinzugefügt werden.

Bei Kindern mit IVIG-refraktärem KD kommen Biologicals wie Infliximab, Anakinra oder Etanercept als weitere Therapieoptionen zum Einsatz. Bisherige Studien zum Einsatz von Biologicals haben gezeigt, dass diese sicher in ihrer Anwendung sind und von den Patienten gut vertragen werden. Jedoch benötigt es weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv, um eine bessere Aussage bzgl. des Einflusses auf die Ausbildung von CAA treffen zu können.

Die Nachsorge und medikamentöse Langzeittherapie richtet sich nach der Ausprägung der CAA in der Akutphase der Erkrankung. Kinder ohne kardiale Involvierung werden rasch wieder aus der Nachsorge entlassen, auch wenn Untersuchungen eine langfristige Gefäßschädigung hinweisen.

Der Vergleich der Leitlinien in dieser Arbeit zeigt, dass die Empfehlungen der einzelnen Leitlinien in einigen Punkten sehr ähnlich sind, in anderen Punkten jedoch auseinander gehen. Empfehlungen, die sich auf eine große Evidenz stützen finden sich übereinstimmend in allen Leitlinien wieder.

Sicherlich kritisch zu betrachten ist, dass nur drei der untersuchten Leitlinien aus Asien, bzw. Japan stammen. Dies ist ggf. einer möglichen Sprachbarriere geschuldet. Da die Inzidenz des KD in asiatischen Ländern deutlich höher als z.B. in Europa ist, hätten Leitlinien aus z.B. China oder Südkorea weitere interessante Aspekte hinzugefügt.

Diese Arbeit zeigt, dass es weiterer Untersuchungen und Studien für zusätzliche therapeutische Optionen bei IVIG-resistenten Fällen benötigt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Scherler L, Haas NA, Tengler A, Pattathu J, Mandilaras G, Jakob A. Acute phase of Kawasaki disease: a review of national guideline recommendations. *European journal of pediatrics*. Jul 2022;181(7):2563-2573.
2. CCC Rights Link.
3. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013). *Circulation Journal*. 2014;78(10):2521-2562.
4. Burns JCM. Commentary: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatric Infectious Disease Journal* November. 2002;21(11):993-995.
5. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *Anales de Pediatría*. 2018/09/01/ 2018;89(3):188.e181-188.e122.
6. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. Sep 15 1996;94(6):1379-1385.
7. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. Apr 25 2017;135(17):e927-e999.
8. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*. Jun 2000;105(6):E78.
9. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *Journal of epidemiology*. 2012;22(2):79-85.
10. Ae R, Makino N, Kosami K, Kuwabara M, Matsubara Y, Nakamura Y. Epidemiology, Treatments, and Cardiac Complications in Patients with Kawasaki Disease: The Nationwide Survey in Japan, 2017-2018. *The Journal of pediatrics*. Oct 2020;225:23-29.e22.
11. Ghimire LV, Chou FS, Mahotra NB, Sharma SP. An update on the epidemiology, length of stay, and cost of Kawasaki disease hospitalisation in the United States. *Cardiology in the young*. Jun 2019;29(6):828-832.
12. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, et al. Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. *The Pediatric infectious disease journal*. Feb 2016;35(2):129-134.
13. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean journal of pediatrics*. Aug 2019;62(8):292-296.
14. Kim GB, Eun LY, Han JW, et al. Epidemiology of Kawasaki Disease in South Korea: A Nationwide Survey 2015-2017. *The Pediatric infectious disease journal*. Nov 2020;39(11):1012-1016.
15. Cimaz R, Fanti E, Mauro A, Voller F, Rusconi F. Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *European journal of pediatrics*. Aug 2017;176(8):1061-1065.
16. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, et al. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii medical journal*. Aug 2010;69(8):194-197.
17. Burns JC, Herzog L, Fabri O, et al. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PloS one*. 2013;8(9):e74529.
18. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet (London, England)*. Dec 4 1993;342(8884):1385-1388.

19. Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus in Kawasaki disease. *Current opinion in infectious diseases*. Jun 2007;20(3):298-303.
20. Takahashi K, Oharaseki T, Wakayama M, Yokouchi Y, Naoe S, Murata H. Histopathological features of murine systemic vasculitis caused by Candida albicans extract--an animal model of Kawasaki disease. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*. Feb 2004;53(2):72-77.
21. Lee YH. Research trends on causes of Kawasaki disease in the COVID-19 era: focus on viral infections. *Clinical and experimental pediatrics*. Jan 2023;66(1):1-11.
22. Holm JM, Hansen LK, Oxhøj H. Kawasaki disease associated with parvovirus B19 infection. *European journal of pediatrics*. Aug 1995;154(8):633-634.
23. Shirato K, Imada Y, Kawase M, Nakagaki K, Matsuyama S, Taguchi F. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *Journal of medical virology*. Dec 2014;86(12):2146-2153.
24. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:374.
25. Alphonse MP, Duong TT, Shumitsu C, et al. Inositol-Triphosphate 3-Kinase C Mediates Inflammasome Activation and Treatment Response in Kawasaki Disease. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*. Nov 1 2016;197(9):3481-3489.
26. Breunis WB, Biezeveld MH, Geissler J, et al. Vascular endothelial growth factor gene haplotypes in Kawasaki disease. *Arthritis and rheumatism*. May 2006;54(5):1588-1594.
27. Kim KY, Bae YS, Ji W, Shin D, Kim HS, Kim DS. ITPKC and SLC11A1 Gene Polymorphisms and Gene-Gene Interactions in Korean Patients with Kawasaki Disease. *Yonsei medical journal*. Jan 2018;59(1):119-127.
28. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. Oct 1989;84(4):666-669.
29. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta pathologica japonica*. Sep 1980;30(5):681-694.
30. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS one*. 2012;7(6):e38998.
31. Amano S, Hazama F, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease: I. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Japanese circulation journal*. Jul 1979;43(7):633-643.
32. [Kawasaki disease: interdisciplinary and intersocieties consensus (clinical guidelines). Brief version]. *Archivos argentinos de pediatria*. Aug 1 2016;114(4):385-390.
33. Holm M, Hartling U, Glerup M, et al. Kawasaki's sygdom. 2020.
34. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology*. 2019;58(4):672-682.
35. Neudorf U, Jakob A, Lilienthal E, Hospach T. Leitlinie Kawasaki Syndrom. 2019.
36. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(1).
37. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Ital J Pediatr*. Aug 30 2018;44(1):103.
38. Miura M, Ayusawa M, Fukazawa R, et al. Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease (2020 Revised Version). *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 2021;5(1):41-73.
39. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. Jul 22 2020;84(8):1348-1407.

40. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int.* Oct 2020;62(10):1135-1138.
41. Nordenhäll L, Magnusson B. Nationellt PM För Kawasakis Sjukdom. 2018.
42. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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.* Dec 2004;114(6):1708-1733.
43. Çakmak F, Demir F, Çakan M, et al. Is it all about age? Clinical characteristics of Kawasaki disease in the extremely young: PeRA research group experience. *Postgraduate medicine.* Apr 4 2022:1-6.
44. Zulian F, Falcini F, Zancan L, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics.* Jun 2003;142(6):731-735.
45. Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Gottesman G, Wolach B. "Unresolving pneumonia" as the main manifestation of atypical Kawasaki disease. *Archives of disease in childhood.* Oct 2003;88(10):940-942.
46. Knott PD, Orloff LA, Harris JP, Novak RE, Burns JC. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *American journal of otolaryngology.* Sep-Oct 2001;22(5):343-348.
47. Hu F, Shi X, Fan Y, Liu H, Zhou K. Cerebrospinal fluid changes and clinical features of aseptic meningitis in patients with Kawasaki disease. *The Journal of international medical research.* Feb 2021;49(2):300060520980213.
48. Chapman J, Arnold JK. Reye Syndrome. *StatPearls.* Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Justin Arnold declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing  
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
49. 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. *Journal of epidemiology.* 2008;18(4):167-172.
50. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* Jun 6 2006;113(22):2606-2612.
51. Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics.* Aug 2006;149(2):237-240.
52. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *European journal of pediatrics.* Feb 2007;166(2):131-137.
53. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *The Journal of pediatrics.* May 2011;158(5):831-835.e833.
54. Akagi T, Rose V, Benson LN, Newman A, Freedom RM. Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics.* Nov 1992;121(5 Pt 1):689-694.
55. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatric cardiology.* Feb 2010;31(2):242-249.
56. Wen H, Hun M, Zhao M, Han P, He Q. Serum ferritin as a crucial biomarker in the diagnosis and prognosis of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine.* 2022;9:941739.
57. Zeng L, Wang C, Song Z, Liu Q, Chen D, Yu X. Prokineticin 2 as a potential biomarker for the diagnosis of Kawasaki disease. *Clinical and experimental medicine.* May 15 2023.

58. Furusho K, Sato K, Soeda T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet (London, England)*. Dec 10 1983;2(8363):1359.
59. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *The New England journal of medicine*. Aug 7 1986;315(6):341-347.
60. Baumer JH, Love S, Gupta A, Haines L, Maconochie IK, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(4).
61. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *The Journal of pediatrics*. Dec 1997;131(6):888-893.
62. Jia X, Du X, Bie S, Li X, Bao Y, Jiang M. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. Mar 11 2020.
63. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijne N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *The American journal of cardiology*. Apr 1 2008;101(7):1060-1063.
64. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics*. Feb 1979;63(2):175-179.
65. Ishii M, Ebato T, Kato H. History and Future of Treatment for Acute Stage Kawasaki Disease. *Korean Circ J*. Feb 2020;50(2):112-119.
66. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet (London, England)*. Apr 28 2012;379(9826):1613-1620.
67. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *The New England journal of medicine*. Feb 15 2007;356(7):663-675.
68. Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet. Child & adolescent health*. Dec 2018;2(12):855-862.
69. Eleftheriou D, Moraes YC, Purvis C, et al. Multi-centre, randomised, open-label, blinded endpoint assessed, trial of corticosteroids plus intravenous immunoglobulin (IVIg) and aspirin, versus IVIg and aspirin for prevention of coronary artery aneurysms (CAA) in Kawasaki disease (KD): the KD CAA prevention (KD-CAAP) trial protocol. *Trials*. Jan 26 2023;24(1):60.
70. Jakob A, von Kries R, Horstmann J, et al. Failure to Predict High-risk Kawasaki Disease Patients in a Population-based Study Cohort in Germany. *The Pediatric infectious disease journal*. Sep 2018;37(9):850-855.
71. Nakamura N, Muto T, Masuda Y, et al. Procalcitonin as a Biomarker of Unresponsiveness to Intravenous Immunoglobulin for Kawasaki Disease. *The Pediatric infectious disease journal*. May 19 2020.
72. Zheng X, Zhang Y, Liu L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker for predicting coronary artery lesion of Kawasaki disease. *Scientific reports*. Mar 20 2020;10(1):5130.
73. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics*. Dec 1 2016;170(12):1156-1163.
74. Ferrara G, Giani T, Caparello MC, Farella C, Gamalero L, Cimaz R. Anakinra for Treatment-Resistant Kawasaki Disease: Evidence from a Literature Review. *Paediatric drugs*. Sep 3 2020:1-8.
75. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmunity reviews*. Aug 2018;17(8):768-774.

76. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. May 17 2014;383(9930):1731-1738.
77. Portman MA, Dahdah NS, Slee A, et al. Etanercept With IVIg for Acute Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. Jun 2019;143(6).
78. Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *The Lancet. Child & adolescent health*. Oct 26 2021.
79. Tremoulet AH, Jain S, Kim S, et al. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemporary clinical trials*. May 2016;48:70-75.
80. Koné-Paut I, Tellier S, Lambert V, et al. OP0147 KAWAKINRA: A PHASE IIA MULTICENTER TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY, AND SAFETY OF ANAKINRA IN PATIENTS WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN-RESISTANT KAWASAKI DISEASE. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(Suppl 2):149-149.
81. Koné-Paut I, Tellier S, Belot A, et al. Phase II Open Label Study of Anakinra in Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. Jan 2021;73(1):151-161.
82. Yang J, Jain S, Capparelli EV, et al. Anakinra treatment in patients with acute Kawasaki disease with coronary artery aneurysms: A Phase I/IIa trial. *The Journal of pediatrics*. Dec 22 2021.
83. Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, et al. Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation*. Dec 20 2011;124(25):2822-2828.
84. Kawamura Y, Kanai T, Takeshita S, Nonoyama S. [Use of the urinary trypsin inhibitor ulinastatin for acute Kawasaki disease]. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. Sep 2014;72(9):1650-1653.
85. European Medicines Agency. EU/3/14/1318: Orphan designation for the treatment of acute pancreatitis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141318>.
86. Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *The Pediatric infectious disease journal*. Oct 2011;30(10):871-876.
87. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. Mar 16 2019;393(10176):1128-1137.
88. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. Jan 2011;24(1):60-74.
89. Patra PK, Banday AZ, Das RR, Manohari S, Jindal AK, Singh S. Long-term vascular dysfunction in Kawasaki disease: systematic review and meta-analyses. *Cardiology in the young*. Sep 14 2022:1-13.

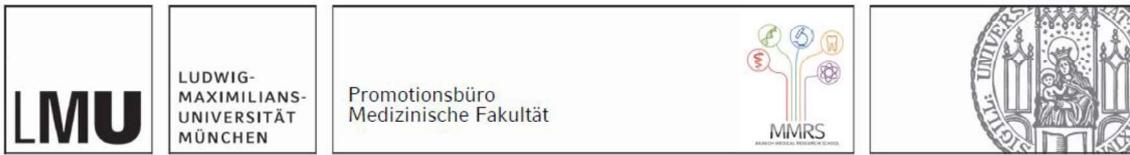
## Danksagung

Besonderer Dank geht an meinen Betreuer PD Dr. André Jakob, der mich stets unterstützt hat. Ohne ihn wäre diese Promotion wohl nie zu einem Abschluss gekommen. Auch danke ich Prof. Dr. Nikolaus Haas für die Ermöglichung dieser Promotion.

Ich danke meinen Freunden und meinem Freund, Tobias, die mir durch so manches Motivationstief geholfen haben.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, Ulrike und Jobst, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen, mich jederzeit unterstützt und meine Selbstzweifel zerstreut haben.

# Eidesstattliche Versicherung



## Eidesstattliche Versicherung

Laura Sophie Scherler

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Internationaler Vergleich der Leitlinien des Kawasaki Syndroms**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 10.02.2025

---

Ort, Datum

Laura Scherler

---

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## Publikationsliste

Scherler L, Haas NA, Tengler A, Pattathu J, Mandilaras G, Jakob A. Acute phase of Kawasaki disease: a review of national guideline recommendations. *European journal of pediatrics*. Jul 2022;181(7):2563-2573.