



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE
UND ANGEBORENE HERZFEHLER e.V.**



Leitlinie Kawasaki Syndrom (S2k Leitlinie)

Autoren:

Ulrich Neudorf (Essen, GKJR, DGPK), André Jakob (München, DGPK),
Eggert Lilienthal (Bochum, GKJR), Toni Hospach (Stuttgart, GKJR)

Beschlossen vom Vorstand der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
am 9. Oktober 2020

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und
angeborene Herzfehler am 14. Dezember 2020

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin am
5. November 2020

Beteiligte Fachgesellschaften / Organisationen	Vertreter / Experte
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie	Dr. Ulrich Neudorf Dr. Toni Hospach Dr. Eggert Lilienthal Dr. Prasad Oommen Prof. Dr. med. Jochen Weil PD Dr. med. Harald Bertram Prof. Dr. med. Robert Dalla Pozza Dr. med. Karl-Otto Dubowy PD Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann Prof. Dr. med. Angelika Lindinger Prof. Dr. med. Ina Michel-Behnke Prof. Dr. med. Renate Oberhoffer Prof. Dr. med. Thomas Paul Prof. Dr. med. Carsten Rickers Prof. Dr. med. Mathias Gorenflo Dr. Andre Jakob
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	Prof. Dr. Tim Niehues Dr. Michael Kästner
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Deutsche Gesellschaft für Kardiologie Deutsche Gesellschaft für Perinatal- und Geburtsmedizin	PD. Dr. med. Andre Rüffer Prof. Dr. med. Oliver Dewald Dr. med. Peter Murin Prof. Dr. med. Gerhart Diller Prof. Dr. med. Renate Oberhoffer
Bundesverbandes Herzkranker Kinder e.V.	Dr. med. Raphael Dorka Dipl.-Psych. Prof. Dr. Elisabeth Sticker
Arbeitsgemeinschaft Niedergelassener Kinderkardiologen	Dr. med. Bahlmann Dr. med. Karl-Robert Schirmer Dr. med. Marc Schlez
Arbeitsgemeinschaft der an allgemein-pädiatrischen Kliniken tätigen pädiatrischen Kardiologen	Dr. med. Liane Kändler Dr. med. Christoph Hanke Dr. med. Hassan Issa
Deutsche Herzstiftung e. V.	Kai Ruenbrink
Moderation	Prof. Prof. h. c. Dr. med. Achim Andreas Schmaltz

1. Geltungsbereich: Kawasaki-Syndrom im Kindes- und Jugendalter bis ins junge Erwachsenenalter

2. Definition (Klassifikation – Basisinformation)

Das Kawasaki-Syndrom (KS) wird als akute systemische Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße eingruppiert (1,2). Betroffen sind vornehmlich arterielle Gefäße mit direktem Abgang aus der Aorta, insbesondere die Koronararterien. Selten ist auch die Aorta selbst betroffen.

Die genaue Ursache ist nicht geklärt. Viele pathogenetische Faktoren werden diskutiert. Es gibt keine beweisende Untersuchungsmethode; die Diagnose wird klinisch gestellt. Die Erkrankung verläuft akut.

Die klassischen Symptome sind:

- Fieber über 5 Tage und 4 der 5 folgenden Kriterien
 1. Konjunktivitis
 2. Enanthem
 3. Extremitätenbeteiligung mit Schwellung bzw. Rötung der Hände und Füße.
 4. Exanthem
 5. Zervikale Lymphadenopathie (3, 4, 5, 6).

Ein sogenanntes inkomplettes KS liegt vor, wenn neben Fieber weniger als 4 der klinischen Symptome auftreten. Bei Säuglingen können alle klassischen Symptome fehlen (Abb. 1 und 2). Weitere unspezifische Symptome und Befunde können assoziiert sein (Abb. 2). Morbidität und Mortalität der Erkrankung werden wesentlich durch die Herz- und Koronararterienbeteiligung bestimmt. Es kann dabei zur Ausbildung von Koronaraneurysmen und im Verlauf zu Koronarstenosen kommen (7, 8, 9, 10).

Kernaussage 1: Leitlinie Kawasaki-Syndrom

Definition

Das Kawasaki-Syndrom ist eine akute systemische Vaskulitis.
Betroffen sind vor allem mittelgroße nicht-parenchymatöse Arterien, die direkt aus der Aorta entspringen, insbesondere die Koronararterien.

3. Epidemiologie

Die Krankheit ist weltweit beschrieben, mit erheblichen Unterschieden in der Inzidenz und Prävalenz. 80 % der betroffenen Kinder sind unter 5 Jahre alt. Die höchste Inzidenz wird aus Japan im Jahr 2012 mit 264,8 Fällen auf 100.000 Kinder im Alter von unter 5 Jahren berichtet (5). Die Daten einer Surveillance Studie über die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) wiesen in der gleichen Altersgruppe einen Anteil von 7,2 auf 100 000 Kinder auf (11). Es gibt einen saisonalen Unterschied mit signifikant mehr Fällen in den Wintermonaten (11). Rezidive sind selten; sie werden in Japan in bis zu 3%, in den USA mit 1,7 % registriert (5). Die Letalität in der Akutphase ist gering. In der ESPED-Erhebung lag diese über die Jahre 2011-2014 bei 0,2% (11). Das KS kann sehr selten als Primärerkrankung auch im Erwachsenenalter auftreten. Ferner kann im Erwachsenenalter die vorangegangene koronare Beteiligung nach einem durchgemachten kindlichen KS noch eine späte myokardiale Ischämie nach sich ziehen (7,12).

Kernaussage 2: Leitlinie Kawasaki-Syndrom

Epidemiologie

Das Kawasaki Syndrom hat abhängig von der ethnischen Herkunft eine variable Inzidenz.
Es neigt selten zu Rezidiven und hat in Deutschland eine sehr geringe Letalität.

4. Pathogenese/Pathophysiologie/Hämodynamik

Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht geklärt. Gewisse Voraussetzungen scheinen eine Rolle zu spielen:

1. Infektionen als Triggermechanismus
2. Genetische Prädisposition
3. Externe Faktoren

Vielen Erregern bakterieller, viraler und fungaler Herkunft wird eine Assoziation zum KS nachgesagt, letztendlich aber ist es nicht bewiesen. Polymorphismen in unterschiedlichen Genregionen wurden vereinzelt bei Patienten mit KS gefunden, vornehmlich in Genen, die für die Immunregulation verantwortlich sind. Größter Fokus liegt auf dem ITPKC-Protein (Inositol 1,4,5-triphosphat 3 Kinase), welches u.a. für die T-Zell-Regulation verantwortlich ist (13). Vitamin D und Stillen scheinen einen protektiven Effekt zu haben (14).

In der akuten Phase liegt eine nekrotisierende Vaskulitis mit Präsenz von neutrophilen Zellen in der Gefäßwand vor. Im Verlauf ist der Prozess eher subakut und zeichnet sich durch Infiltration durch Lymphozyten, Plasmazellen, Eosinophilen und Makrophagen aus. Entscheidend ist das Ausmaß des Schadens.

Gefäßdilatationen und kleinere Aneurysmen können sich zurückbilden.

Dies gilt meist nicht für die großen, sogenannten Riesenaneurysmen der Koronararterien (>8 mm oder Z-Score >10) (15).

Patienten mit Riesenaneurysmen der Koronararterien haben sowohl in der Akutphase als auch im Verlauf ein besonders hohes Risiko einer myokardialen Ischämie. Es besteht die Gefahr der Gefäßruptur und der Thrombosebildung. Im Verlauf ist die Ausbildung von Stenosen an diesen Stellen möglich. Myokardinfarkte sind sowohl in der Akutphase als auch im späteren Verlauf möglich.

Auch nicht-kardiale Gefäße können im Rahmen der Vaskulitis beteiligt sein, insbesondere bei jüngeren Kindern. Die Häufigkeit wird mit bis zu 2 % angegeben.

Die Brachialarterien und die A. iliaca interna sind am häufigsten betroffen. (16).

Extrakardiale Aneurysmen verhalten sich im Verlauf wie die von Koronararterien.

In der Akutphase kann zusätzlich eine Pankarditis auftreten. Durch eine Endokardbeteiligung entsteht eine Valvulitis, die am häufigsten die Mitralklappe, seltener die Aortenklappe betrifft. Eine zusätzlich transiente myokardiale Funktionseinschränkung sowie sehr selten eine Infarzierung eines linksventrikulären Papillarmuskels kann die Mitralklappeninsuffizienz verstärken. Ein Perikarderguss ist

Ausdruck einer schweren kardialen Entzündung. Er ist hinsichtlich des Ausprägungsgrades meist gering und zeigt nur selten eine hämodynamische Relevanz (9,17).

Kernaussage 3: Leitlinie Kawasaki-Syndrom

Pathogenese/Pathophysiologie/Hämodynamik

- Die Ätiologie des KS scheint multifaktoriell zu sein.
- Im Rahmen der Vaskulitis können neben den Koronararterien auch weitere arterielle Gefäße involviert sein.
- Die kardialen Manifestationen können alle Herzschichten betreffen und treten meist in der Akutphase auf.
- Residuelle Veränderungen der Koronararterien sind entscheidend für die Langzeitprognose.

5. Körperliche Befunde und Leitsymptome

Das Leitsymptom ist hohes Fieber nicht selten über 40 °C, oftmals als kontinuierliches Fieber. Antipyretische Maßnahmen sprechen schlecht an, eine suffiziente Fiebersenkung schließt jedoch ein KS nicht aus.

Die Konjunktivitis tritt meist mit oder kurz nach Fieberbeginn auf und kann nur flüchtig vorhanden sein. Sie ist nicht-eitrig, in der Regel beidseits. Das zumeist stammbetonte Exanthem tritt häufig etwas später, aber innerhalb von 5 Tagen nach Fieberbeginn auf. Es kann polymorph in Erscheinung treten, häufig makulo-papulös, nie vesikulär. Perineal, insbesondere bei Säuglingen, ist es besonders ausgeprägt. Hier können bereits im Akutstadium der Erkrankung leichte Schuppungen auftreten. An den Extremitäten zeigt sich ein Plantar- und Palmarerythem, welches manchmal schmerzhaft induriert ist. Typischerweise treten nach 2 bis 3 Wochen periunguale Schuppungen auf, die sich auf die Hand- und Fußinnenflächen ausdehnen können. Die Schleimhäute sind gerötet und es zeigt sich das Bild der sog. „Erdbeerzunge“. Die Lippen können gerötet, geschwollen und sehr trocken sowie z. T. mit Fissuren übersät sein. Die Schwellung der Halslymphknoten ist meist einseitig, im Durchmesser über 1,5 cm und nicht abszedierend.

Die Häufigkeit der einzelnen klinischen Hauptkriterien ist in Abb. 1 dargestellt. Unspezifische Symptome können parallel auftreten und dürfen von der Verdachtsdiagnose nicht ablenken. So können z.B. Säuglinge begleitend eine

Durchfallssymptomatik haben (Abb. 2). Eine sterile Meningitis und ein Gallenblasenhydrops können auftreten. Besonders schwere Verläufe werden als Kawasaki-Schock-Syndrom beschrieben oder können sich als Makrophagenaktivierungssyndrom manifestieren (18).

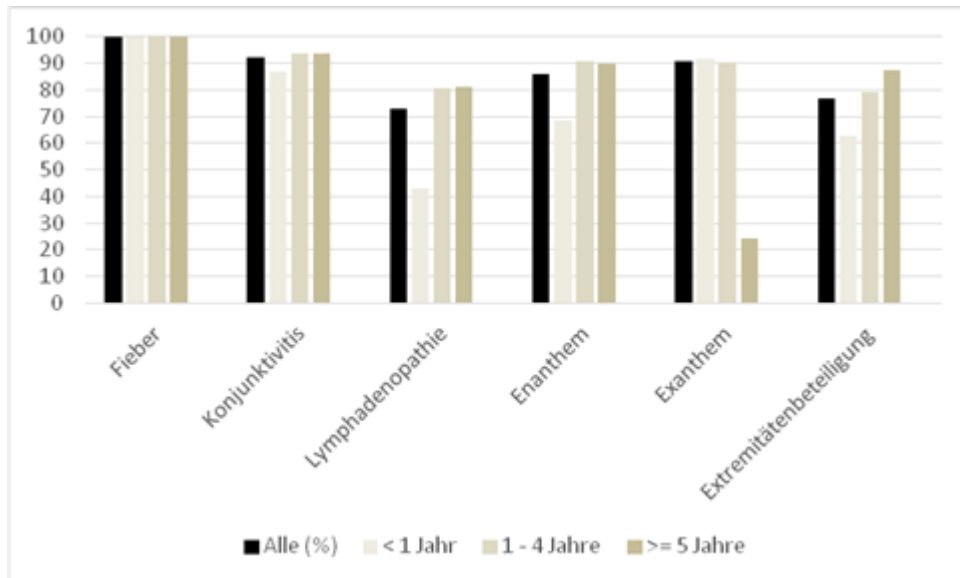


Abb. 1: Häufigkeit der klinischen Hauptkriterien in Abhängigkeit vom Alter (ESPED Erhebung Kawasaki Syndrom 2011- 2014 nach 11)

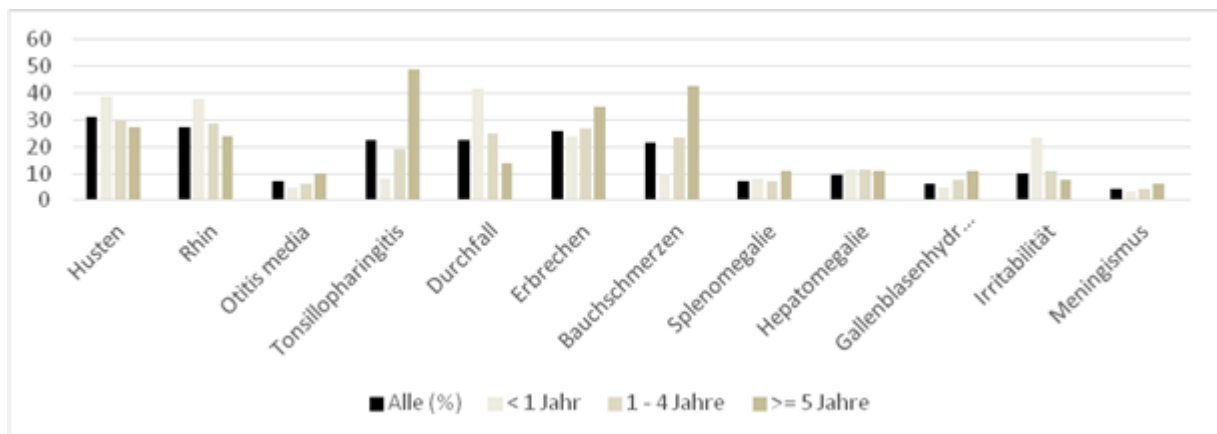


Abb. 2: Häufigkeit unspezifischer Befunde bei Kindern mit Kawasaki Syndrom abhängig vom Alter (ESPED Erhebung Kawasaki Syndrom 2011-2014 nach 11)

© André Jakob für Abb. 1 und 2

Kernaussage 4: Leitlinie Kawasaki-Syndrom

Körperliche Befunde und Leitsymptome

- Das Kawasaki Syndrom hat neben Fieber 5 klinische Symptome als Hauptkriterien.
- Die Symptome können zeitlich versetzt auftreten.
- Weitere unspezifische körperliche Befunde und Symptome können begleitend vorliegen.

6. Diagnostik

6.1 Klinische Diagnosestellung

Ziel ist die frühzeitige Diagnosestellung. Dazu dienen die klinischen Kriterien:

Tab. 1: Klinische Diagnose-Kriterien für das Kawasaki-Syndrom

Klinische Diagnose-Kriterien für das Kawasaki-Syndrom

Fieber über 5 Tage und zusätzlich 4 der 5 folgenden Kriterien

1. Bilaterale konjunktivale Injektion ohne Exsudation
2. Veränderungen der Schleimhäute im Oropharynx, Lacklippen, trockene rissige Lippen, Erdbeerzunge
3. 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
4. Exanthem, meist am Stamm, polymorph, nicht vesikulär
5. Zervikale Lymphadenopathie > 1,5 cm, meist unilateral

Es ist zu beachten, dass die Symptome nicht zeitgleich, sondern auch sequentiell auftreten können. Patienten, bei denen die ausreichende Zahl an klinischen Kriterien nicht erfüllt ist, werden als inkomplette Verläufe beschrieben. In dieser Situation ist die frühe Diagnosestellung erheblich erschwert; dies ist besonders häufig bei Säuglingen der Fall. Strategien für den Umgang mit dieser Situation, die darauf abzielen, eine rechtzeitige Therapie durchzuführen, sind in Abb. 3 dargestellt.

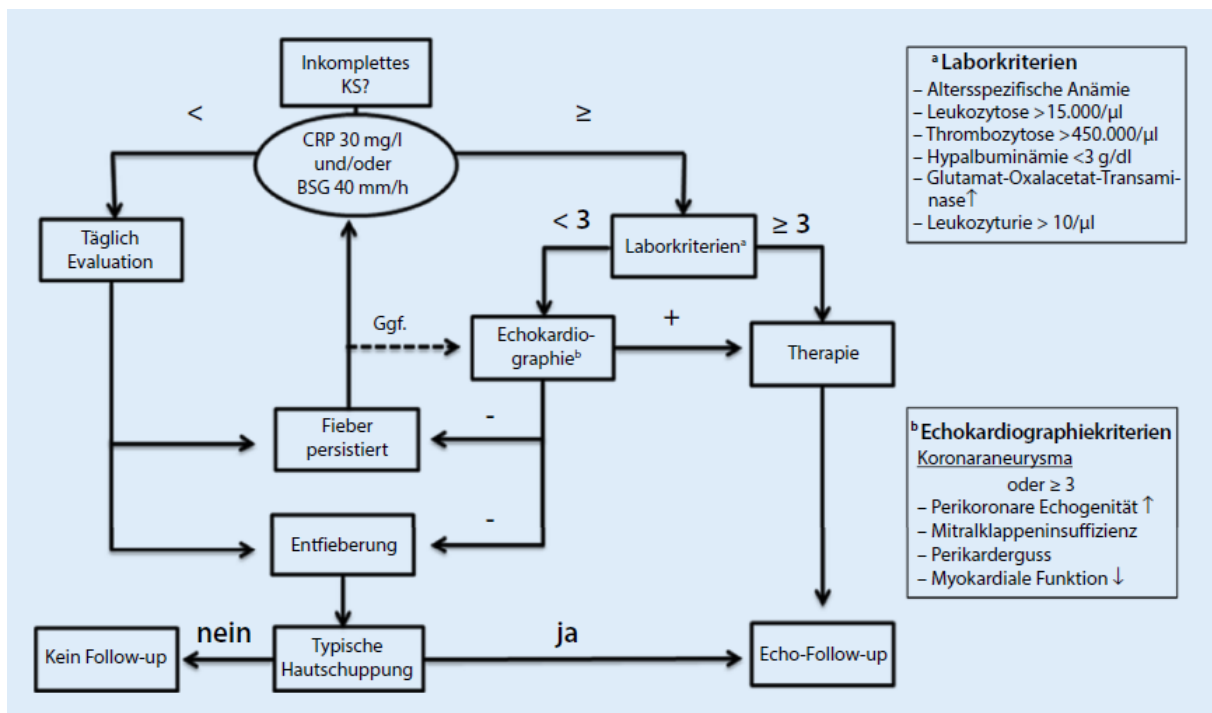


Abb. 3: Indikation zur Therapie bei Kindern mit Verdacht auf ein inkomplettes Kawasaki-Syndrom (modifiziert nach 5)

Dieser Algorithmus soll unter folgenden Bedingungen Anwendung finden:

1. Kinder > 6 Monate: mindestens 2 klinische Kriterien und Fieberdauer ≥ 5 Tage
2. Kinder < 6 Monate: unklares Fieber ≥ 7 Tage

^a Labor: Mindestens 3 der genannten Laborkriterien müssen vorliegen.

^b Echokardiografie: Ein positiver echokardiografischer Befund liegt vor, wenn entweder ein Koronaraneurysma oder mindestens 3 der o.g. Befunde vorhanden sind.

Der Algorithmus hilft bei unklaren Fällen eine KS spezifische Therapie einzuleiten. Die Abgrenzung gegenüber anderen Fiebererkrankungen bleibt unsicher.

Kernaussage 5: Leitlinie Kawasaki-Syndrom

Diagnostik

Es gibt Verläufe des Kawasaki-Syndroms, bei denen weniger als 4 der klinischen Kriterien erfüllt sind.

Diese sogenannten **inkompletten Formen** treten vor allem bei Säuglingen auf.

6.2 Laboruntersuchungen und apparative Diagnostik

6.2.1. Labor

Laboruntersuchungen sind erforderlich, um das Ausmaß der Inflammation sowie die begleitenden Probleme und Risiken zu quantifizieren.

- CRP/BSG: Das CRP eignet sich zum Therapiemonitoring, wohingegen die BSG durch die Gabe von IVIG verändert sein kann und nicht als Parameter des Therapieansprechens herangezogen werden sollte.
- Differential-Blutbild: Eine Leukozytose mit Linksverschiebung und eine Anämie, oftmals mit normalen Erythrozytenindizes, sind typisch. Eine Thrombozytose ist charakteristisch. Die Thrombozytenwerte erreichen ihr Maximum jedoch erst 1 bis 2 Wochen nach Erkrankungsbeginn und können bis $> 1 \text{ Mio./}\mu\text{l}$ steigen. Eine Thrombozytopenie ist selten, kann jedoch Ausdruck einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (*DIC*) sein.
- Leberwerte: Erhöhte Leberenzyme (GOT und GPT) sind häufig und ein Bilirubinspiegelanstieg gelegentlich vorhanden.
- eine Hypalbuminämie ist ebenfalls charakteristisch.
- Kardiale Marker: Troponin I und Kreatininkinase (CK-MB) können ebenso wie die natriuretischen Peptide (BNP, Nt-proBNP) auch ohne Anhalt für eine Koronarischämie in der Akutphase ansteigen (19,20).
- Elektrolyte: Eine Hyponatriämie wird in Assoziation zu „Riesenaneurysmen“ gesehen (21).
- Urinstatus: Differentialdiagnostisch obligat; typisch ist eine aseptische Leukozyturie.
- Lumbalpunktion: Kann zur differentialdiagnostischen Abgrenzung notwendig werden. Darüber hinaus ist eine Pleozytose häufig mit einem KS assoziiert und sollte nicht zum Ausschluss der Erkrankung führen.
- Mikrobiologie: Blutkulturen und ggf. Virusserologie sind zur differentialdiagnostischen Abgrenzung erforderlich.

- Es gibt keinen spezifischen Labortest für die Diagnose des KS! Eine bestimmte Labor constellation kann jedoch bei einem Kind mit Verdacht auf ein inkomplettes KS als Therapieentscheidungshilfe dienen (Abb.3). Nach einer Woche Fieber mit normwertigen Entzündungswerten wird die Diagnose KS unwahrscheinlich.

Audiogramm

Hörstörungen sind nicht selten. In einer systematischen Übersichtsarbeit zeigte sich, dass 36% aller KS Patienten im Verlauf von 30 Tagen eine Einschränkung der Hörfähigkeit hatten, davon 73% bilateral. Diese Einschränkungen persistierten bei 14 % bis zum follow-up Termin, der zwischen 8 Tagen bis 6 Jahren berichtet wurde (22). Da diese Hörstörungen jederzeit während der Krankheitsphase auftreten können, wurde ein Audiogramm initial bei Diagnosestellung und 6 Wochen später empfohlen (23).

Augenärztliche Untersuchung

Eine Photophobie innerhalb der ersten Krankheitswoche tritt bei bis zu $\frac{3}{4}$ der Patienten auf, als Folge einer anterioren Uveitis (24). Diese sistiert in der Regel im Krankheitsverlauf. Da aber in Einzelfällen auch Folgeschäden auftreten können (hintere Synechierungen, sklerale Vernarbungen (25), konjunktivale Vernarbungen (26) und Spätschäden an Netzhaut und Glaskörper (27) bis hin zur Erblindung (28), ist eine augenärztliche Untersuchung mit Spaltlampe nach Abklingen der akuten Beschwerden zu empfehlen (24).

6.2.2. Echokardiografie

Die Echokardiografie stellt eine entscheidende diagnostische Methode zur Beurteilung der Herzbeteiligung dar. Solange bei einem Kind mit unklarem Fieber die Differentialdiagnose KS erwogen wird, muss wiederholt eine Echokardiografie durchgeführt werden. Wird die Diagnose KS gestellt, müssen je nach koronararteriellem Befund z.T. engmaschige Kontrollen erfolgen.

Koronararterien:

Erforderlich ist die genaue Darstellung der Koronararterien (5). Die proximalen Anteile lassen sich am besten in der parasternal kurzen Achse auf Höhe der Aortenklappe darstellen. Durch leichte Rotations- und Kippbewegungen sollten in dieser Einstellung die Koronararterien soweit wie möglich bis in die Peripherie

verfolgt werden. Die Aufzweigung des linken Hauptstammes (LCA) in den Ramus interventrikularis anterior (RIVA bzw. left anterior descending (LAD)) und Ramus circumflexus (LCX) sollten aufgesucht werden. Weiter distal gelegene Abschnitte können in unterschiedlichen Blickwinkeln zur Darstellung kommen. Die absoluten Durchmesser sollten vom jeweiligen Innenrand des Gefäßlumens gemessen werden und zudem anhand von Z-Scores, bezogen auf die Körperoberfläche, validiert werden. Das Berechnungsmodell von Dallaire et al. (15) gibt Werte für die LCX an und wurde an Kindern unterschiedlicher Ethnien validiert (29). Über folgende online Maske kann der Z-Score zu der entsprechenden Koronararterie berechnet werden (<http://parameterz.blogspot.com/2010/11/montreal-coronary-artery-z-scores.html>). Je nach Größe werden die Koronarveränderungen wie folgt eingeteilt.

Kleines Aneurysma	Z-Score $\geq 2,5$ bis < 5
Mittleres Aneurysma	Z-Score ≥ 5 bis < 10 , absolut < 8 mm
Großes Aneurysma/Giant Aneurysma	Z-Score ≥ 10 oder absolut ≥ 8 mm

Koronaraneurysmen treten vor allem in den proximalen Gefäßabschnitten auf. Distale Aneurysmen sind selten und haben zudem eine höhere Rückbildungstendenz (30). Können in den proximalen Koronarabschnitten Aneurysmen ausgeschlossen werden, muss kein weiteres bildgebendes Verfahren zur Darstellung distaler Koronarabschnitte erfolgen.

Herzklappen

Es ist wichtig, die Herzklappen farbdopplersonografisch darzustellen, um Insuffizienzen zu identifizieren, die insbesondere an der Mitralklappe auftreten.

Herzfunktion

Eine myokardiale Beteiligung mit Funktionseinschränkung ist insbesondere in der Anfangsphase häufig, so dass die Messung der Herzfunktion Teil der kardialen Evaluation ist.

Perikard- und Pleuraergüsse sollen ausgeschlossen werden.

Kernaussage 6: Leitlinie Kawasaki-Syndrom

Diagnostik

- Die kardiale Abklärung mittels Echokardiografie ist unverzichtbar und soll bei Verdacht auf ein Kawasaki-Syndrom umgehend und wiederholt erfolgen. Dabei müssen vor allem die Koronararterien untersucht werden.
- Die Laborparameter helfen bei der Quantifizierung der Inflammation und geben Hinweise auf eine kardiale Beteiligung.

6.2.3. EKG

Das EKG ist wichtig zur Erfassung von ST-Strecken-Veränderungen und Rhythmusstörungen.

6.2.4. Sonstige Bildgebung

Sonografie: Eine konventionelle Ultraschalldiagnostik ist sinnvoll, z.B. zum Nachweis eines Gallenblasenhydrops, zur Beurteilung der Lymphknoten (fehlende Abszedierung), Serositis, Hepatosplenomegalie und Darstellung der aus der Aorta abgehenden Arterien. Aneurysmen dieser Arterien sind selten, können aber insbesondere bei Kindern mit Koronaraneurysmen vorkommen.

Herzkatheteruntersuchung: Bei noch bestehender Inflammation stellt nur eine akute Koronarischämie die Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung mit Interventionsintention dar. Im Rahmen der Nachsorge kann jedoch eine Koronarangiografie indiziert sein (Tab. 4). Mit verbesserter Koronardarstellung sowohl im CT als auch MRT gerät die diagnostische Angiografie zunehmend in den Hintergrund. Bei Kindern mit großen Aneurysmen, vor allem bei kleinen Kindern, soll 6 - 12 Monaten nach Akuterkrankung eine Bildgebung der Koronararterien (kathetergesteuerte Angiografie, bei größeren Kindern CT) durchgeführt werden (31,32,33).

MRT und CT:

MRT- und CT-Untersuchungen gehören nicht zur Basisdiagnostik im Rahmen der Abklärung eines KS. Sie sind jedoch von Bedeutung zum Nachweis von extrakardialen Aneurysmen, ferner im Langzeitverlauf zur Diagnostik der Koronarbeteiligung (Myokardischämie, Stenosen, Verkalkungen).

Kernaussage 7: Leitlinie Kawasaki-Syndrom

Diagnostik

- Zur Darstellung der Koronararterien sind die kathetergesteuerte Angiografie und das CT geeignet; das MRT kann Auskunft über Myokardischämien geben.

6.3 Differenzialdiagnosen

Ausgeschlossen werden müssen Infektionen oder andere Systemerkrankungen, die – je nach aktueller klinischer Präsentation - mit hohem Fieber einhergehen. Positive bakterielle, aber insbesondere auch virologische Tests bei diesen Kindern (z.B. Adenovirus) sollten nicht von der Verdachtsdiagnose ablenken, sondern können ein möglicher Trigger sein. Auch im Rahmen von systemischen Inflammationserkrankungen kann es zu einer transienten Koronarerweiterung kommen.

Tab. 2: Differentialdiagnosen des Kawasaki-Syndroms (Auswahl)

Infektionserkrankungen	Systemische Erkrankungen:
<i>Virale z.B.:</i> Adenovirus, Enterovirus, EBV HHV6 Masernvirus Parvo B19 Hantaviren	<ul style="list-style-type: none">- Stevens - Johnson- Syndrom- Toxic-shock-Syndrom- systemischer Verlauf der juvenilen idiopathischen Arthritis- Makrophagenaktivierungssyndrom (durch anderen Trigger)- Staphylokokken induziertes scaled skin syndrome- andere Vaskulitiden- andere autoinflammatorische Erkrankungen
<i>Bakteriell z.B.:</i> Streptokokken Leptospiren Mykoplasmen	

Kernaussage 8: Leitlinie Kawasaki-Syndrom

Diagnostik

- Entscheidend ist die klinische Einschätzung des Krankheitsbildes.
- Die wichtigste apparative Untersuchung ist die Echokardiografie. Sie muss bei Verdacht auf KS umgehend und wiederholt erfolgen. Dabei müssen vor allem die Koronararterien untersucht werden, aber auch nach einer Beteiligung des Myokards oder der Klappen gesucht werden.
- Die Laborparameter helfen bei der Quantifizierung der Inflammation und geben Hinweise auf eine kardiale Beteiligung.
- Normale Laborwerte schließen ein KS praktisch aus.
- Das KS ist Teil der Differenzialdiagnose unklaren Fiebers.

7. Therapie

Akuttherapie: Ziel ist ein rascher Behandlungsbeginn, um die Inflammation zu kontrollieren und eine Thrombozytenaggregation zu vermindern. Eine kausale Therapie fehlt. Das Regime für die Akuttherapie unterscheidet sich von der Dauertherapie.

7.1. Akuttherapie: Initial

Initial sollen gegeben werden:

1. iv-Immunglobuline (IVIG)
2. ASS
3. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (Empfehlung 1) sollen zusätzlich Glukokortikoide gegeben werden (Abb.4):

IVIG: Einmalige Gabe von 2g/kg/KG über 10 bis 12 Stunden (34,35).

Bei früher Diagnosestellung vor dem 5. Krankheitstag sollte nicht mit der Gabe von IVIG gewartet werden. Bei einer sehr frühen Gabe kann evtl. eine weitere erforderlich sein. Auch bei später Diagnosestellung (>10 Tage) ist bei Inflamationszeichen, Fieber und koronaren Auffälligkeiten eine IVIG Applikation noch sinnvoll (5, 36).

ASS: 30 – 50 mg/kgKG/Tag (34,37,38,39).

Nach 48 bis 72 Stunden Fieberfreiheit soll auf die Dosis der Thrombozytenaggregationshemmung (3-5 mg/kgKG/d) gewechselt werden.

Adjuvante Glukocorticoidtherapie:

Bei Vorliegen von einem der folgenden –hochevidenten- Risikofaktoren soll Prednisolon 2 mg/kg pro Tag (initial iv, dann oral, jeweils in 3 ED bis zur Normalisierung des CRPs, danach alle 5 Tage halbierend ausschleichend) verabreicht werden: 1. Initiale Koronararterienbeteiligung, 2. Auftreten im ersten Lebensjahr, 3. Schwerer Verlauf (z.B. Makrophagenaktivierungssyndrom oder Schock).

Bei Vorliegen von mindestens einem der –weniger evidenten- Risikokriterien (siehe Empfehlung 1) kann Prednisolon 2 mg/kg/Tag gegeben werden. Die Therapie beginnt somit auf der 2. Stufe wie in Abb. 4 dargelegt.

Hintergrund: Die antiinflammatorische Wirkung der Glukocorticoide ist unbestritten. Die „aneurysmaprotektive“ Wirkung von Prednisolon wurde sowohl in einer randomisierten Studie als auch mehreren großen Metaanalysen nachgewiesen (40, 41, 42, 43, 44, 45). Dabei wurden keine Nebenwirkungen einer adjuvanten Steroidtherapie berichtet. Zu beachten ist, dass die japanischen „Risiko-Scores“ kaukasische Patienten nicht mit ausreichender Sensitivität detektieren und somit Hochrisikopatienten nicht ausreichend identifizieren (44,46,47,48,49, 50).

Empfehlung 1: Leitlinie Kawasaki-Syndrom	
Therapie bei Risikofaktoren	
<ul style="list-style-type: none">• Bei Vorliegen von einem oder mehreren der folgenden Kriterien soll eine Steroidgabe erfolgen:<ul style="list-style-type: none">➤ Initial vergrößerte Koronararterien (Z-score > 2)➤ Alter ≤ 1 Jahr➤ Schwerer Krankheitsverlauf (z.B. Makrophagenaktivierungssyndrom, Schock)	
<ul style="list-style-type: none">• Bei Vorliegen von einem oder mehreren der folgenden Kriterien kann eine Steroidgabe erfolgen:<ul style="list-style-type: none">➤ Alter ≥ 7 Jahre➤ männliches Geschlecht➤ pathologische Laborwerte (deutlich erhöhte Inflammationsparameter, Leberenzymerrhöhung, Hypalbuminämie, Anämie, Hyponatriämie)➤ Krankheitsdauer bis zum Therapiebeginn ≤ 4 oder > 14 Tage	

7.2. Akuttherapie: Bei Therapieresistenz

Bei Persistenz des Fiebers länger als 36 Std. nach einer IVIG Gabe spricht man von Therapieresistenz. Alle Patienten sollen in dieser Situation eine 2. Gabe IVIG erhalten und zusätzlich Prednisolon 2mg/kg in 3 ED pro Tag (40,41,43). Die hohe Dosis ASS soll beibehalten werden (45).

Bei weiterhin fehlender Entfieberung kann additiv alternativ eine Therapie mit einem Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor (z.B. Infliximab 5mg/kg einmalig, iv), einem Interleukin-1 Hemmer (Anakinra 2 – max. 10 mg/kg/Tag) oder Methylprednisolonpulsen (MPP) 10-30 mg/kg iv Einzeldosis pro Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden. Das Prednison wird – außer während der MPP Pause- weitergeführt, ASS wird ebenfalls fortgeführt (5,6,45,51,52,53,54) (Tab. 3). Eine Verlegung an ein Zentrum mit entsprechender Erfahrung ist bei dieser Therapieeskalation anzuraten.

Beschrieben sind zudem therapeutische Interventionen wie die Gabe von CSA oder Plasmaseparation (5), die einer individuellen Abwägung bedürfen.

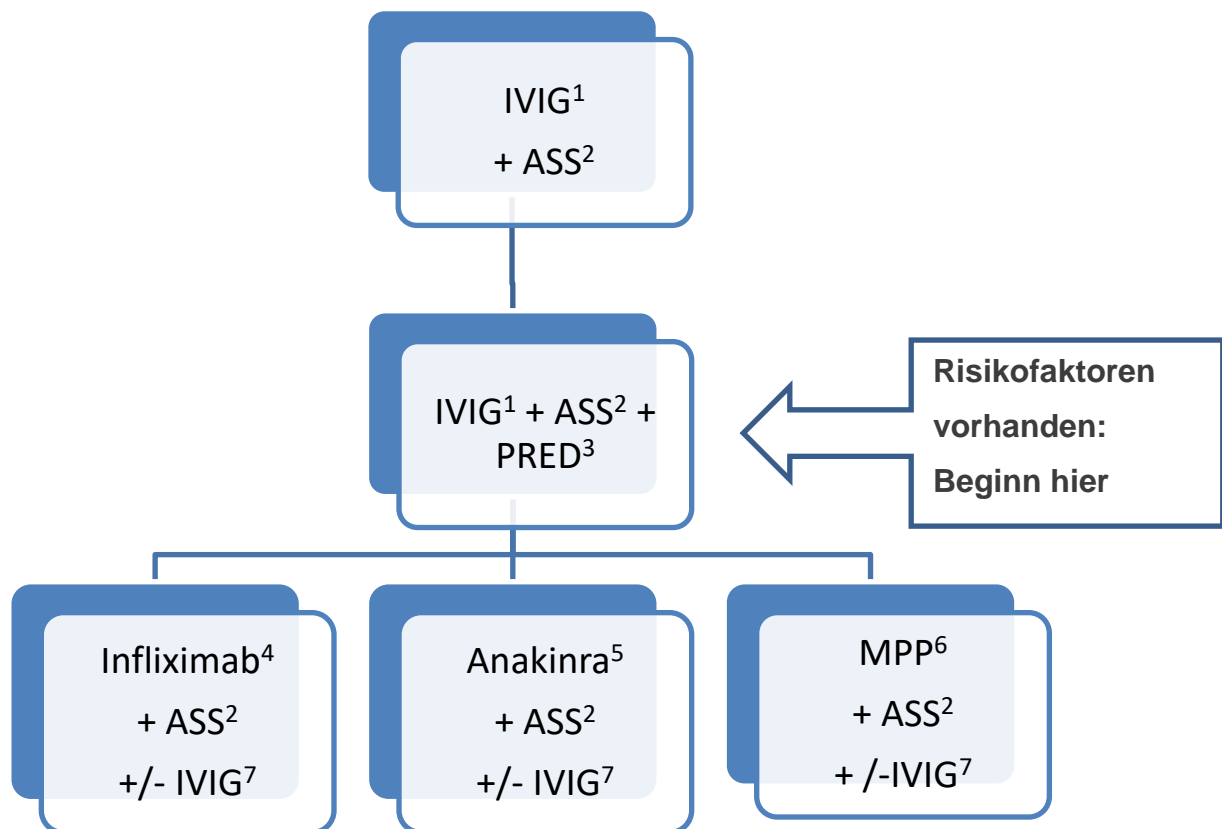


Abb.: 4: Akuttherapie des KS

Therapieeskalierung jeweils bei fehlender Entfieberung ≥ 36 Stunden nach Ende der IVIG Gabe.

¹ IVIG-Gabe = 2 g/kg über 10-12 Stunden

² 30-50 mg/kg

³ Prednisolon 2mg/kg auf 3 ED

⁴ 5 mg/kg einmalig

⁵ 2-max 10 mg/kg/Tag

⁶ Methylprednisolonpuls 10-30 mg/kg (max 1 g/Tag) für 3 Tage

⁷ Zwei IVIG Gaben im Therapieablauf werden als hinreichend betrachtet. Patienten ohne Risikofaktoren sollten keine 3 Gaben erhalten.

7.3. Dauertherapie

Dauertherapie: Die Dauertherapie ist in Art und Dauer abhängig vom Befund der Koronararterien und wird entsprechend einer Risikostratifizierung durchgeführt (Tab.4). Neben einer Thrombozytenaggregationshemmung kann zusätzlich eine Gerinnungshemmung notwendig sein. Sie besteht in der Gabe von ASS: Dosis 3-5 mg/kg/Tag po. Eine Alternative zu ASS oder auch als duale-Plättchenhemmung ist Clopidogrel 0,2 - 1mg/kg/Tag po. Bei Cumarinderivaten sollte ein Ziel-INR von 2-2,5 angestrebt werden. Bei Kontraindikation für Cumarinderivate kann niedermolekulares Heparin gegeben werden.

Bei Verschluss oder drohendem Verschluss einer Koronararterie kommt eine aorto-koronare.Bypassoperation oder eine Ballondilatation, Rotablation oder Stentimplantation in Betracht (55). Die koronare Bypass-Operation mit der Arteria mammaria scheint langfristig die besseren Ergebnisse zu haben. Eine ausgeprägte ischämische Kardiopathie kann zur Notwendigkeit einer Herztransplantation führen (56).

Empfehlung 2: Leitlinie Kawasaki-Syndrom	
Therapie	
<ul style="list-style-type: none"> Als primäre medikamentöse Therapie des Kawasaki-Syndroms soll die Gabe von iv-Immunglobulinen und ASS erfolgen. 	
<ul style="list-style-type: none"> Bei Vorliegen von Risikofaktoren (siehe Empfehlung 1) sollen Glukokortikoide zum Einsatz kommen. 	
<ul style="list-style-type: none"> Bei Versagen dieser Therapieoptionen können Biologika (Infliximab als TNFalpha -Blocker oder Anakinra als IL 1-Blocker) verabreicht werden. 	

8. Verlauf

Nachsorge

Die Nachsorge wird im Wesentlichen von der koronaren Beteiligung bestimmt. In Anlehnung an die Empfehlung der AHA 2017 (5) lassen sich 5 Risikostufen wie folgt zusammenfassen (Tab. 4).

Auch wenn insbesondere für Risikostufe I ein erhöhtes kardiovaskuläres Langzeitrisiko nicht eindeutig belegt ist, sollte bei allen Patienten über vermeidbare zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Übergewicht, Nikotinabusus) aufgeklärt werden.

Risikostufe I: keine nachweisbaren Koronaranomalien

Die Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS (3–5 mg/kgKG täglich) kann nach 6 bis 8 Wochen abgesetzt werden. Eine weitere echokardiografische Verlaufskontrolle ist abschließend ein Jahr nach der Erkrankung indiziert. Im nachfolgenden Zeitraum entwickeln sich Koronararterienaneurysmen äußerst selten.

Risikostufe II: Koronarektasie: Z-Score > 2 bis < 2,5

Grundsätzliche Vorgehensweise wie in Risikostufe I.

Sollte bei der echokardiografischen Kontrolle 6 – 8 Wochen nach Akuterkrankung immer noch eine Koronarektasie vorliegen, kann ASS (3-5 mg/kgKG) bis zur Normalisierung weiter gegeben werden. Solange ASS indiziert wird, sollten diese Kinder in kinder-kardiologischer Nachsorge bleiben. Eine Ischämiediagnostik oder weiterführende Koronarbildgebung ist bei diesen Kindern in der Regel nicht notwendig.

Risikostufe III: Kleines Koronaraneurysma: Z-Score >2,5 bis < 5

Ab dieser Risikostufe ist ein erhöhtes Langzeitrisiko bezüglich einer koronaren Herzerkrankung belegt. Verlaufskontrollen sollten häufiger und langfristig durchgeführt werden. Die Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS sollte bis zum dokumentierten Rückgang des Aneurysmas weitergeführt werden. Bei langfristiger ASS-Notwendigkeit sollte gegen Influenza und Varizellen geimpft werden, auch wenn die Assoziation zum Reye-Syndrom umstritten bleibt. Eine Ischämiediagnostik sollte regelmäßig im 3-Jahresintervall durchgeführt werden, eine weiterführende Koronarbildgebung nur bei positiver Ischämiediagnostik.

Risikostufe IV: Mittelgroßes Koronaraneurysma: Z-Score > 5 bis < 10, absolut < 8 mm:

Diese Kinder bedürfen einer intensiveren kinder-kardiologischen Nachsorge. Bei persistierenden Koronaraneurysmen kann neben der Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS sowohl eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel als auch eine zusätzliche Antikoagulation diskutiert werden. Eine Ischämiediagnostik und eine weiterführende Koronarbildgebung sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Risikostufe V: Großes Koronaraneurysma: Z-Score >10 oder absolut > 8 mm

Diese Patienten haben bereits in der Akutphase ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Koronarverschluss. Neben ASS kann Clopidogrel als duale Plättchenhemmung angewendet werden. Eine Antikoagulation sollte umgehend begonnen werden. Statine scheinen den Vaskulitisprozess ebenfalls direkt zu hemmen und ihr Einsatz kann bei Kindern über 10 Jahren erwogen werden.

Neben den routinemäßigen kinder-kardiologischen Verlaufskontrollen sollen eine regelmäßige Ischämiediagnostik (mit physischer oder pharmakologischer Belastung)

und eine weiterführende Koronardarstellung durchgeführt werden. Eine invasive Koronarangiografie wird von den Autoren 6 - 12 Monate nach der Akuterkrankung sowie wie bei jeglichen Hinweisen auf Koronarischämie empfohlen (s. unter Tab.5).

Sport, Belastbarkeit und Reise

Grundsätzlich sind körperliche Aktivitäten empfohlen. Bei Patienten nach akutem KS bestehen evtl. Einschränkungen in Zusammenhang mit der Koronararterienpathologie oder der Art der Antikoagulation. Da spezifische Daten zum KS fehlen, wird diesbezüglich auf Empfehlungen für angeborene Herzfehler oder andere kardiovaskuläre Befunde verwiesen (57,58,59).

Erwachsenenalter, Schwangerschaft, Kontrazeption

Im Erwachsenenalter und bei bleibendem kardiovaskulären Risiko kann die Betreuung von internistischen Kardiologen übernommen werden.

Es gibt keine spezifischen Empfehlungen zur Handhabung bzgl. Schwangerschaft und Kontrazeption. Vor geplanter Schwangerschaft soll der Status der Koronararterien bekannt sein. Es gibt nur wenige Evidenz-basierte Daten zu Schwangeren mit KS.

Die Verlaufskontrolle wird anhand von 3 Gruppen beschrieben (50).

1. *Kein Koronaraneurysma*, auch nicht in der akuten Erkrankungsphase: Eine kardiale Untersuchung ist nicht notwendig.
2. *Bekanntes Koronaraneurysma* (vorübergehend/persistierend): Vor geplanter Schwangerschaft sollten diese Patientinnen je nach vorliegender Risikogruppe nachuntersucht werden (Siehe Tabelle 4).
3. *Unklarer kardiovaskulärer Status*: Bei KS Patientinnen mit gänzlich unbekannter Anamnese hinsichtlich der Koronararterien sollte vor geplanter Schwangerschaft eine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden. Auch ein Koronar-CT (mit Suche nach Koronarkalk) ist zu erwägen.

Hinsichtlich der Kontrazeption bei kardiovaskulären Besonderheiten werden bei Thromboserisiko Gestagenpräparate empfohlen oder Medikamente mit niedrigem Östrogenanteil. Wenn eine Antikoagulation erfolgt, muss dies bei der Planung und Beratung von Schwangerschaften berücksichtigt werden (60).

Kernaussage 9: Leitlinie Kawasaki-Syndrom

Verlauf

- Die Art der Residuen durch die Beteiligung der Koronararterien bestimmt die Intensität der Nachsorge und die Art der Antikoagulation.
- Bei sehr großen Aneurysmen, sog. „Riesenaneurysmen“, ist eine komplette restitutio ad integrum sehr unwahrscheinlich. Diese Patienten bedürfen einer besonders intensiven und lebenslangen kardialen Nachsorge.

9. Durchführung von Diagnostik und Therapie

Die Erkrankung erfordert gute Kenntnisse in der Differentialdiagnose des unklaren Fiebers. Die Betreuung wird in der Regel durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit gewährleistet. Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin, Ärzte mit der Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie sowie Ärzte für Kinder- und Jugendrheumatologie werden in ihrer Kompetenz gefordert sein.

Wichtiges Ziel ist es, eine prognoserelevante Therapieverzögerung zu vermeiden.

10. Literatur

1. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936-941.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11
3. Saji BT, Newburger JW, Burns JC, Takahashi (Hrsg.). *Kawasaki Disease 2017*. Springer, Japan
4. Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; 140: 742-746.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e927-e999.
6. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. 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. *Circulation* 2004;110: 2747-2771.
7. 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* 1996; 94: 1379-1385.
 8. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-347.
 9. Yutani C, Go S, Kamiya T, Onishi S. Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Path Lab Med* 1981; 105: 470-473.
 10. Agaki T, Kato H, Inoue O, Sato N, Imamura K. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: Incidence and natural history. *Am Heart J* 1990; 120: 366-372.
 11. Jakob A, Whelan J, Kordecki M et al. Kawasaki Disease in Germany - A prospective, population-based study adjusted for underreporting. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 129-134.
 12. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986; 108: 923-927.
 13. Alphonse MP. Inositol-Triphosphate 3-Kinase C mediates Inflammasome activation and treatment response in Kawasaki Disease. *J Immunol* 2016; 197: 3481-3489.
 14. Meyer K, Volkmann A, Hufnagel M et al. Breastfeeding and vitamin D supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a German population-based case-control study. *BMC Pediatr* 2019; 19: 66.
 15. Dallaire F. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 60-74.
 16. Hoshino J *Pediatrics* 2015 Hoshino S, Tsuda E, Yamada O. Characteristics and Fate of Systemic Artery Aneurysm after Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2015;167: 108-112.
 17. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW et al. Pediatric Heart Network Investigators. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *JACC* 2011; 57: 86–92.
 18. Lin Y, Shi L, Deng YJ, Liu Y, Zhang HW. Kawasaki disease shock syndrome complicated with macrophage activation syndrome in a 5-month old boy: A case report. *Medicine* 2019; 98: e14203.
 19. Kim M, Kim K. Elevation of cardiac troponin I in the acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 184–188.
 20. Lin KH, Chang SS, Yu CW et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and metaanalysis. *BMJOpen* 2015; 5: e3006703.
 21. Watanabe T, Abe Y, Sato S. Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 778–781.
 22. Smith KA, Yunker WK. Kawasaki disease is associated with sensorineural hearing loss : a systematic review. *Int J Otorhinolaryngeol* 2014 ; 78 : 1216-1220.
 23. Aggarwal V, Etinger V, Orjuela AF. Sensorineural hearing loss in Kawasaki disease. *Ann Pediatr Cardiol* 2016 ; 9 : 87-89.
 24. Smith LB, Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome and the eye. *Ped Infect Dis J* 1989 ; 8 : 116-118.
 25. Barron KS. Kawasaki disease : etiology, pathogenesis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2002 ; 69
 26. Ryan EH, Walton DS. Conjunctival scarring in Kawasaki disease : a new finding ? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1983 ; 20 : 106-108
 27. Jacob JL. Ocular manifestations in Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node disease. *Can J Ophthalmol* 1982 ; 17 : 199-202

28. Farvardin M. Sudden unilater blindness in a girl with Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007 ; 44 : 303-304
29. Ogata S, Tremoulet AH, Sato Y et al. Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3825-3828.
30. Takahashi M, Mason W, Lewis AB. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987; 75: 387–394.
31. Dietz SM, Tacke CE, Kuipers IM, et al. Cardiovascular imaging in children and adults following Kawasaki disease. *Insights Imaging* 2015; 6: 697-705
32. van Stijn-Bringas Dimitriades D, Planken RN, Groenink M et al. Coronary artery assessment in Kawasaki disease with dual-source CT angiography to uncover vascular pathology. *Eur Radiol.* 2019; 19: 1-10.
33. Fares M, Critser PJ, Arruda MJ et al. Pharmacologic stress cardiovascular magnetic resonance in the pediatric population: A review of the literature, proposed protocol, and two examples in patients with Kawasaki disease. *Congenit Heart Dis.* 2019; doi: 10.1111/chd.12840.
34. Brogan PA, Bose A, Burgner D et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002; 86: 286-290.
35. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-1639.
36. Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D et al. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol* 1991; 68: 796-797.
37. Terrai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997; 131: 888-893.
38. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014; 99: 74-83.
39. Shulman ST, De Inocencio J, Hirsch R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1205-1222
40. Kobayashi T, Saji T, Otani T et al. RAISE study group investigators. 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* 2012; 379: 1613-1620.
41. Chen, S. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart* 2013; 99: 76-82.
42. Chen S. Coronary artery complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 1156-1163
43. Wardle AJ; Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD011188.
44. 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. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 850-855.
45. Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 2013; 163: 521-526.
46. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM et al; Pediatric Heart Network Investigators. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011; 158: 831-835.

47. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T et al; Gunma Kawasaki Disease Study Group. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003; 143: 363-367.
48. Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker AL et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics* 2009; 124: 1-8.
49. Davies S, Sutton N, Blackstock S et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2015; 100: 366-368.
50. Song D, Yeo Y, Ha K et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1315-1321.
51. Shirley D, Stephens I. Primary treatment of incomplete Kawasaki disease with infliximab and methylprednisolone in a patient with a contraindication to intravenous immune globulin. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 978-979.
52. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 768-774.
53. 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. *Ital J Pediatr*. 2018; 44:102.
54. 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*. 2018; 44: 103.
55. Peters TF, Parikh SR, Pinkerton CA. Rotational ablation and stent placement for severe calcific coronary artery stenosis after Kawasaki disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56: 549-552.
56. Kitamura S. Surgical management for cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Cardiol Young* 1991; 1: 240-253.
57. Kavey RE, Allada V, Daniels SR; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006; 114: 2710-2738.
58. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American College of Sports Medicine. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007; 115: 2358-2368.
59. Takken T, Giardini A, Reybrouck T et al. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European

Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19:1034-1065.

60. Gordon CT, Jimenez-Fernandez S, Daniels LB et al. Pregnancy in women with a history of Kawasaki disease: management and outcomes. *BJOG.* 2014; 121: 1431-1438.

ANHANG

Tab.3: Vorschlag zum Langzeitmanagement von Patienten mit Kawasaki Syndrom (nach 5)

Risikogruppe <i>Koronare Beteiligung</i>	Häufigkeit kardiologische Untersuchung	Ischämie- diagnostik *)	Angiografie, Angio CT/MRT	Abfrage kardiovask. Risiken	Beratung bzgl. Be- lastbarkeit	Schwanger- schaft
1. nie	nach 1 Jahr	nein	nein	nach 1 Jahr	ja	altersabhängig
2. Koronar- dilatation	nach 1 Jahr, dann 2-5 Jahre	nein	nein	nach 1 Jahr	ja	altersabhängig
3. kleines A.	nach 6 Monaten, dann jährlich	alle 3 Jahre	bei Ischämie	nach 1 Jahr	ja	altersabhängig
4. mittleres A. 4.1. persistent	3,6,12 Monate dann jährlich	alle 2-3 Jahre	evtl. alle 3-5 Jahre	nach 1 Jahr	ja, Kontakt- Sport vermeiden	Kontrazeption, Schwangerschaft: individuelle Risikoberatung
4.2 mittleres -> kleinem A.	jährlich	alle 2-3 Jahre	evtl. alle 3-5 Jahre	jährlich	wie 4.1	wie 4.1
4.3 mittleres A. -> normal	alle 1-2 Jahre	alle 6-12 Monate	bei Ischämie	alle 2 Jahre	wie 4.1	wie 4.1
5 Großes/ Giant A. 5.1 persistiert	alle 3 Monate	alle 6-12 Monate	6 Monate, dann 1-5 Jahre	alle 6-12 Monate	wie 4.1	wie 4.1
5.2 Regression zu mittelgr. A.	alle 6-12 Monate	alle 6-12 Monate	evtl. alle 2-5 Jahre	jährlich	wie 4.1	wie 4.1
5.3 Regression zu kleinem A.	alle 6-12 Monate	alle 1-2 Jahre	evtl. alle 2-5 Jahre	jährlich	wie 4.1	wie 4.1
5.4 Regression zu normal	alle 6 Monate (Autoren- meinung)	jährlich (Autoren- meinung)	evtl. alle 2-5 Jahre	jährlich	wie 4.1	wie 4.1
A=Aneurysma						

*) physische/pharmakologische Belastungsuntersuchung

Tab.4: Vorschlag zur Antikoagulation von Patienten mit Kawasaki Syndrom (nach 5)

Risikogruppe Koronare Beteiligung	ASS (3-5 mg/kg/d)	Warfarin (INR 2-2,5) oder LMWH (Faktor X a Aktivität 0,4-0,7)	Duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel)
1. nie	6-8 Wochen	nein	nein
2. Dilatation	evtl. fortführen	nein	nein
3. kleines A.	ja	nein	nein
4. mittleres A. 4.1. persistent	ja	zu überlegen	zusätzlich möglich alternativ möglich
4.2 mittleres zu kleinem A.	ja	nein	alternativ möglich
4.3 mittleres A. zu normal	ja	nein	alternativ möglich
5 Groß/Giant A. 5.1 persistiert	ja	ja	zusätzlich möglich
5.2 Regression zu mittelgr. A.	ja	ja	möglich als Alternative
5.3 Regression zu kleinem A.	ja	zu überlegen	möglich als Alternative
5.4 Regression zu normal	ja	nein	möglich als Alternative
A=Aneurysma			



Abb. 5: Schuppungen an den Zehen bei KS Ende der 2. Krankheitswoche

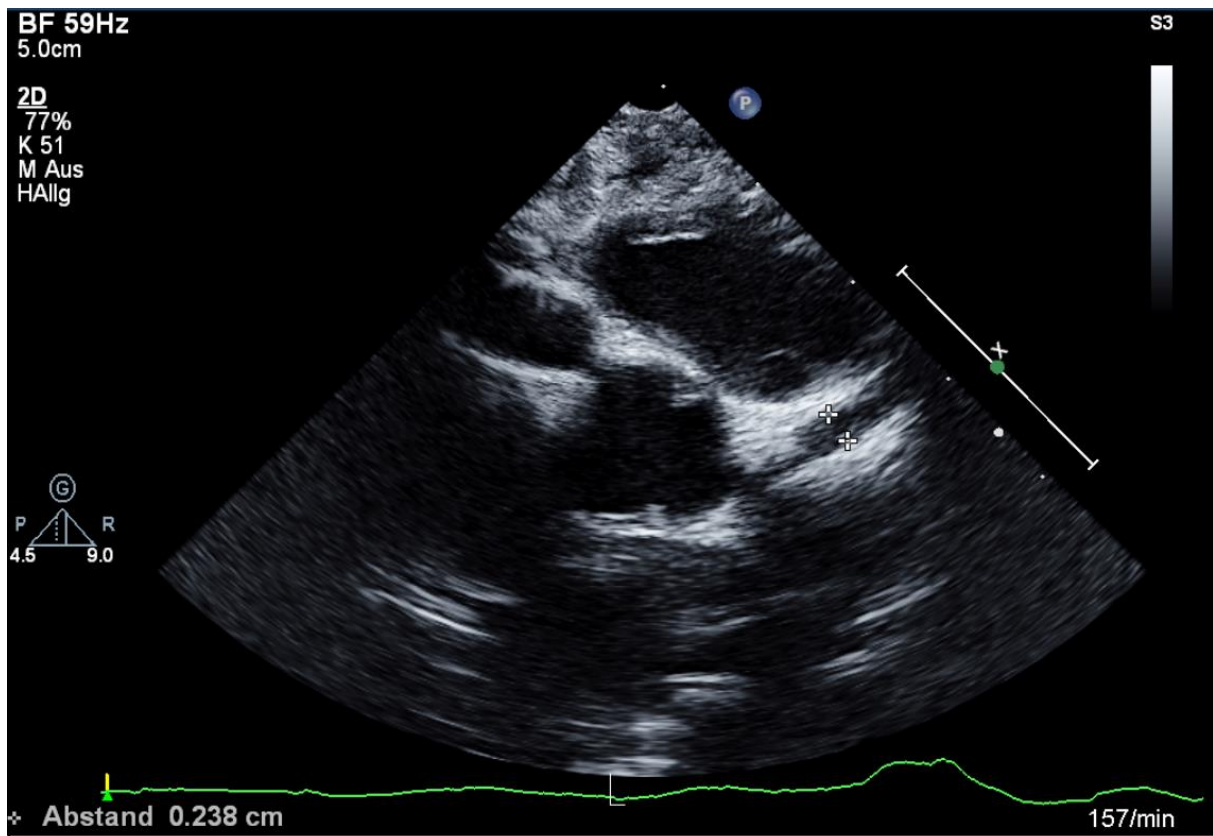


Abb. 6: Echokardiografie, kurze Achse: Darstellung des proximalen Bereiches beider Koronararterien: LAD mit Ektasie und Riesen-Aneurysma der rechten Koronararterie

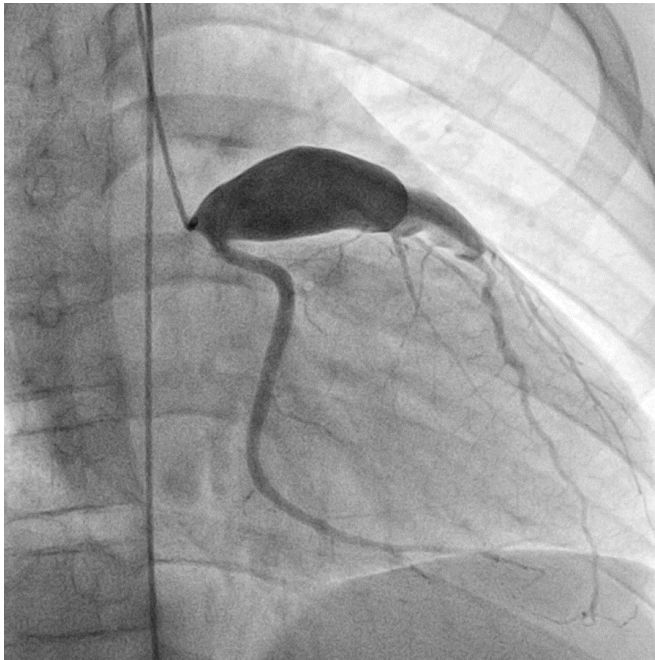


Abb. 7: Koronarangiografie: Selektive Darstellung der linken Koronararterie mit Riesenaneurysma am Abgang der LAD

Versions-Nummer: 2.0

**Erstveröffentlichung Version 1.0 unter
AWMF-Register-Nr. 027-063:** 01/2013

Überarbeitung von: 12/2020

Nächste Überprüfung geplant: 12/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online