

Kawasaki-Syndrom

Diagnose der seltenen Vaskulitiden bei Kindern bleibt eine Herausforderung

Mehr als 50 Jahre nach der Erstbeschreibung des Kawasaki-Syndroms (KD) durch den japanischen Pädiater Dr. Tomisaku Kawasaki widmet das „International Journal of Rheumatic Diseases“ die Januar-Ausgabe 2018 vollständig den seltenen systemischen Vaskulitiden (1). Die Diagnose der Erkrankung, die in der Regel im Kindesalter beginnt und deren Häufigkeit derzeit vor allem in einigen Entwicklungsländern zunimmt, bleibt eine Herausforderung. Es gibt nach wie vor keinen Labortest zum sicheren Nachweis der Erkrankung.

Der vierjährige Junge – der im Januar 1961 erkrankt war und heute als erster KD-Fall gilt – erholte sich damals spontan von der Erkrankung und wurde letztlich mit „Diagnose unbekannt“ aus der Kinderklinik entlassen, berichtet Kawasaki im Editorial des Journals. „Ich hatte aber damals schon keine Zweifel, dass die Konstellation der beobachteten Symptome zur Entdeckung eines neuen Syndroms führen würde“, so der Pädiater aus Tokio. Ein Jahr später beobachtete Kawasaki bei einem einjährigen Jungen ähnliche Symptome. Bereits im Jahr 1967 veröffentlichte er eine Fallserie zu 50 Kindern mit einer neuen Erkrankung, die er als „mukokutanes Lymphknotensyndrom“ beschrieb.

Die später als Kawasaki-Syndrom bezeichnete Erkrankung, die inzwischen bei Patienten in mehr als 60 Ländern weltweit beschrieben worden ist, gibt auch heute noch einige Rätsel auf. Am häufigsten ist KD in Japan mit einer jährlichen Inzidenz von fast 300 pro 100.000 bei Kindern unter vier Jahren. Die Gründe für die Häufung in diesem Land ist unklar. KD ist die häufigste Vaskulitis im Kindesalter und in einigen asiatischen Ländern (z. B. Japan, Korea, Taiwan), Europa, Nordamerika und Australien die häufigste

Ursache für eine erworbene Herzanomalie bei Kindern. Die Häufigkeit der Erkrankung steigt derzeit vor allem in Entwicklungs- und Schwellenländern, z. B. in China und Indien. Sorgen bereiten die häufigen Fehldiagnosen. Bei 20 bis 25 Prozent der Betroffenen, wird geschätzt, bleibt die Erkrankung unerkannt und unbehandelt.

Die Ursachen einer KD sind unklar. Zweifellos gibt es eine genetische Komponente – Geschwister von Erkrankten haben ein zehnfach erhöhtes Erkrankungsrisiko, selbst zu erkranken. Diskutiert wird auch eine Infektion als potenzieller Trigger der Erkrankung bei empfänglichen Kindern. Die internationalen Kriterien zur Diagnose einer KD sind nicht einheitlich. Zu den Kardinalkriterien der Erkrankung zählen sowohl in den japanischen als auch US-amerikanischen Leitlinien Veränderungen an Extremitäten (z. B. Erytheme an Handflächen und Fußsohlen), an Lippen und Mundschleimhaut sowie beidseitige Konjunktivitis und zervikale Lymphadenopathie. Fieber über mehr als fünf Tage wird nur in der Leitlinie der American Heart Association (AHA) als essenzielles Diagnosekriterium genannt. Bei einigen Kindern gibt es auch atypische Formen einer KD, die die Diagno-

se erschweren, wird im Diagnostikteil zur Erkrankung betont (2).

Laut der kürzlich aktualisierten AHA-Leitlinie aus dem Jahr 2017 sollte vor allem bei Kleinkindern und Kindern mit verlängerten Fieberepisoden in Kombination mit unerklärlichen Schockanzeichen, aseptischer Meningitis oder zervikaler Lymphadenitis oder pharyngealen Phlegemen, bei denen Antibiotika nicht wirksam sind, an KD gedacht werden. Kein Laborbiomarker (z. B. Interleukin-6, -17 und -20, TNF-alpha, NT-proBNP) hat sich bisher als aussagekräftiger als die klinischen Kriterien erwiesen. Eine Echokardiographie ist nötig zur Diagnose kardialer Komplikationen der Erkrankung, eignet sich aber nicht zum Ausschluss einer KD. Therapiestandard bei KD-Patienten ist die Gabe intravenöser Immunglobuline (IVIg) zur Entzündungskontrolle. Die Frühdiagnose der Erkrankung ist sehr wichtig, da mit der IVIg-Therapie möglichst innerhalb von 7 bis 10 Tagen nach Ausbruch der Erkrankung begonnen werden sollte. Einige Patienten sprechen jedoch auf diese Behandlung nicht an. Sie haben ein erhöhtes Risiko für Läsionen in den Koronarien. Bei diesen Patienten werden Glukokortikoide als Rescue-Therapie eingesetzt. Auch bei Patienten mit schweren KD-Formen werden Glukokortikoide erprobt. Weitere Studien bei Patienten mit refraktärer KD laufen mit TNF-alpha-Blockern, mit Cyclosporin sowie mit Statinen.

▾ QUELLEN

- Special Issue - Kawasaki Disease. International Journal of Rheumatic Disease, January 2018, Volume 21, Issue 1: Pages 1–356
- Singh S et al., Int J Rheum Dis 2018; 21: 36-44

Frühe rheumatoide Arthritis (RA)**Niedrig dosierte Glukokortikoide sind auch langfristig sicher**

Der Einsatz von Glukokortikoiden (GC) bei Patienten mit RA ist umstritten. Empfohlen wird ihr Einsatz in Leitlinien nur über die kürzest mögliche Zeitspanne in einer Dosis so niedrig wie möglich. In der Praxis werden GC allerdings häufig sehr viel breiter eingesetzt. Beruhigend sind in dieser Hinsicht Daten einer französischen Kohortenstudie bei rund 600 Patienten mit früher RA. Eine sehr niedrig dosierte GC-Therapie erwies sich auch langfristig als sicher. Knapp zwei Drittel der Studienteilnehmer wurden mit niedrig dosiertem Prednison (im Mittel 3,1 mg täglich) behandelt über einen Zeitraum von im Schnitt mehr als 1.000 Tagen. Begonnen wurde mit der Therapie in der Regel in den ersten sechs Monaten nach Diagnose der Erkrankung. Im Beobachtungszeitraum von insgesamt sieben Jahren wurden zwar in der GC-Gruppe etwas mehr Ereignisse (Todesfälle, kardiovaskuläre Erkrankungen, schwere Infektionen, Frakturen) registriert als bei Patienten ohne GC-Einsatz (44 vs. 21), aber die Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,520$). Infektionen waren in der GC-Gruppe ebenfalls nur tendenziell häufiger ($p=0,09$), schreiben die französischen Rheumatologen. Patienten mit GC-Therapie hatten in der Regel eine aktivere Erkrankung als die Vergleichsgruppe, sie hatten außerdem höhere Spiegel von C-reaktivem Protein (CRP) und Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Proteine (CCP) und wurden häufiger mit NSAR und DMARDs (synthetische und biologische) behandelt.

▾ QUELLE

- Roubille C, Rincheval N, Dougados M, et al.: Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1797–1802

Verordnung**Biosimilars als zuverlässige Therapiealternativen**

Seit 2006 stehen für die Therapie zahlreicher Erkrankungen auch Biosimilars zur Verfügung, die hinsichtlich Qualität, biologischer Aktivität, Wirksamkeit und Sicherheit den Erstanbieterprodukten entsprechen. Die zum Teil noch beobachtete Zurückhaltung bei Verschreibung dieser meist kostengünstigeren Substanzen ist weitgehend unbegründet, wie in den „Empfehlungen der AkdÄ zur Behandlung mit Biosimilars“ (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Stand: Juli 2017) dargestellt wird: Wer bei gegebener Indikation eines der aktuell zugelassenen Biosimilars verordnet, kann sich darauf verlassen, dass sein Patient ein Medikament erhält, für das im Rahmen eines standardisierten Zulassungsverfahrens eine gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit belegt ist.

Die Aussage, dass die Biosimilars „ähnlich, aber nicht identisch“ mit den Erstanbieterprodukten sind, hat zum Teil zu Verunsicherungen in der Ärzteschaft und auch bei Patienten geführt. Diese Mikroheterogenität ist aber Kennzeichen aller biologischen Arzneimittel, wie von der AkdÄ betont wird. Auch jede neue Charge eines Biologikums wird nie völlig identisch mit der vorherigen Charge sein – insbesondere bei Veränderungen im Produktionsablauf. Grundsätzlich ist die Heterogenität zwischen Biosimilar und Referenzarzneimittel nicht größer als zwischen verschiedenen Chargen eines Biologikums. Die damit verbundenen Unterschiede sind funktionell nicht relevant.

Es gibt auch keine Hinweise, dass eine Behandlung mit „ähnlichen“ Versionen eines Wirkstoffs – egal ob unterschiedliche Chargen des Referenzarzneimittels oder eines Biosimilars – zu einer Zunahme immunologisch bedingter Nebenwirkungen führt: Seit Zulassung

der ersten Biosimilars sind bei keinem einzigen Biosimilar Sicherheitsprobleme (wie schwere Nebenwirkungen) aufgetreten, die nicht auch schon vom Referenzarzneimittel bekannt waren. Zudem konnte in zahlreichen Switch-Studien belegt werden, dass der Wechsel vom Referenzarzneimittel zum Biosimilar zu keiner Wirkeindeckung oder vermehrten Nebenwirkungen führt.

Das im Rahmen der Zulassung gewählte Verfahren der Extrapolation auf andere Indikationen ist keine Sonderregelung für Biosimilars, sondern entspricht der schon länger geltenden Regelung für Referenzarzneimittel nach Änderung des Produktionsprozesses. Aus Sicht der AkdÄ können Biosimilars daher grundsätzlich gleichwertig zu Referenzarzneimitteln in allen zugelassenen Indikationen verordnet werden.

Epidemiologie**Vermehrt Demenz bei Rheuma-Patienten?**

Patienten mit rheumatischen Erkrankungen haben nach dem Ergebnis einer Fall-Kontroll-Studie in Taiwan ein signifikant erhöhtes Risiko, an Demenz zu erkranken. In der Studie wurden im Zeitraum 2000 bis 2010 Daten von mehr als 10.000 Patienten mit Demenz und mehr als 60.000 Kontrollpersonen ausgewertet. Frauen mit Sjögren-Syndrom (SS), mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) und mit Arthrose sowie Männer mit SS, mit Psoriasis-Arthritis und mit Arthrose erkrankten gehäuft an Demenz, berichten die Autoren. Als mögliche Gründe für den Zusammenhang nennen sie Entzündungsfaktoren sowie die eingesetzten Medikamente.

▾ QUELLE

- Chen KT et al.: Rheumatic diseases are associated with a higher risk of dementia: A nation-wide, population-based, case-control study. *Int J Rheum Dis* 2018; 21(2): 373–380,

Primäre Vaskulitiden**EULAR-Empfehlungen zum Einsatz bildgebender Verfahren bei Vaskulitiden in großen Gefäßen**

Der Stellenwert bildgebender Verfahren im Management von Patienten mit Vaskulitiden in großen Gefäßen – in erster Linie Riesenzellerarteritis (RZA) und Takayasu-Arteritis (TAK) – ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. Die Bildgebung erweitert die diagnostischen Möglichkeiten und kann bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität, eventuell auch der Vorhersage der Prognose helfen. Die European League Against Rheumatism (EULAR) hat nun zwölf Empfehlungen zum Einsatz der verschiedenen bildgebenden Verfahren erarbeitet.

RZA und TAK sind die häufigsten Formen primären Vaskulitiden in großen Gefäßen (LVV). Über Jahrzehnte stellen die konventionelle Angiographie und die Temporalarterienbiopsie den Standard zur Diagnose von LVV dar, schreibt die EULAR-Expertengruppe. Bildgebende Verfahren bieten die Vorteile der geringeren Invasivität und höheren Sensitivität sowie der schnellen Verfügbarkeit und ermöglichen sowohl die Beurteilung von kranialen als auch extrakranialen Arterien. Auf Basis von Literaturdaten stellen die insgesamt 20 Teilnehmer der Expertengruppe aus zehn Ländern ihre Empfehlungen zum Einsatz der Bildgebung in der klinischen Praxis vor:

1. Bei Patienten mit Verdacht auf RZA wird zur Unterstützung der klinischen Diagnosekriterien eine frühzeitige Bildgebung empfohlen, vorausgesetzt die Methoden stehen sofort zur Verfügung und es gibt die entsprechende Expertise (Evidenzlevel 1). Erste Wahl sind Ultraschall und MRT, Alternativen CT oder PET. Die Bildgebung sollte nicht den Behandlungsbeginn verzögern, wird betont. Ist ad hoc keine Bildgebung verfügbar, sollte die Biopsie bevorzugt werden.
2. Bei starken klinischen Hinweisen für eine RZA und einer positiven bildgebenden Untersuchung kann die Diagnose ohne weitere Tests gestellt werden. Bei Patienten mit geringer klinischer Wahrscheinlichkeit und negativer Bildgebung gilt eine RZA als unwahrscheinlich, in anderen

Fällen sind weitere Tests erforderlich (Evidenzlevel 2).

3. Bei vermutlich vorherrschender kranialer RZA wird als erstes Verfahren eine Ultraschalluntersuchung der temporalen und/oder axillären Arterien empfohlen. Ein „Halo“-Zeichen bei der Untersuchung gilt als stärkerer Hinweis für eine RZA (Level 1).
4. Als Alternative zur RZA-Diagnose kommt ein hochauflösendes MRT zum Nachweis einer Entzündung in der Gefäßwand infrage (wenn Ultraschall nicht verfügbar oder der Befund nicht eindeutig ist) (Level 2).
5. CT und PET werden zur Beurteilung der Entzündung in kranialen Arterien nicht empfohlen (Level 5).
6. CT oder PET (Level 3) sowie MRT oder Ultraschall (Level 5) können zum Nachweis einer muralen Entzündung in extrakranialen Arterien genutzt werden. Zur Beurteilung einer Aortitis ist Ultraschall nur von begrenztem Nutzen.
7. Bei Patienten mit Verdacht auf TAK wird als erste bildgebende Methode ein MRT zum Nachweis einer muralen Gefäßentzündung oder luminalen Veränderungen empfohlen. Voraussetzung auch hier: Das Verfahren steht sofort zur Verfügung (Level 3).
8. CT (Level 3), PET oder Ultraschall (Level 5) sind alternative Methoden bei Verdacht einer TAK. Ultraschall ist zur Beurteilung der thorakalen Aorta weniger geeignet.
9. Eine konventionelle Angiographie wird zur Diagnose von RZA und TAK nicht mehr empfohlen, weil die

bildgebenden Verfahren besser geeignet sind (Level 5).

10. Bei LVV-Patienten mit Hinweisen auf einen Flare kann eine Bildgebung zum Beleg oder zum Ausschluss hilfreich sein. Eine routinemäßige Bildgebung wird bei Patienten in klinischer oder biochemischer Remission nicht empfohlen (Level 5).
11. Eine MR- oder CT-Angiographie oder Ultraschall können zum Langzeit-Monitoring struktureller Gefäßschäden eingesetzt werden. Häufigkeit des Screenings und Methode sollten individuell gewählt werden (Level 5).
12. Die bildgebenden Methoden sollten von erfahrenen Untersuchern mit modernen Geräten vorgenommen werden. Durch ein spezifisches Training können die Ergebnisse verbessert werden (Level 5).

QUELLE

- Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al.: EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheum Dis 2018, doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649

Impressum**Herausgeber und Verlag**

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg
E-Mail: info@rheumaguide.de

Redaktion

RAin, FAin StR Franziska David (Chefredakteurin),
Dipl.-Biologe Roland Fath (Schriftleiter),
Dr. Stephan Voß M.A. (Stv. Chefredakteur, verantwortlich)

Lieferung

Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

Hexal AG

Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen
Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hinweis

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugsweise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.