

Zeitschriftenreview

Kommentare: Mustapha Mazouni, Lausanne
Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

1. Management of Kawasaki disease.

Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Arch Dis Child 2014; 99: 74–83.

Abstract

Kawasaki disease (KD) is an acute self-limiting inflammatory disorder, associated with vasculitis, affecting predominantly medium-sized arteries, particularly the coronary arteries. In developed countries KD is the commonest cause of acquired heart disease in childhood. The aetiology of KD remains unknown, and it is currently believed that one or more as yet unidentified infectious agents induce an intense inflammatory host response in genetically susceptible individuals. Genetic studies have identified several susceptibility genes for KD and its sequelae in different ethnic populations, including FCGR2A, CD40, ITPKC, FAM167A-BLK and CASP3, as well as genes influencing response to intravenous immunoglobulin (IVIG) and aneurysm formation such as FCGR3B, and transforming growth factor (TGF) β pathway genes. IVIG and aspirin are effective therapeutically, but recent clinical trials and meta-analyses have demonstrated that the addition of corticosteroids to IVIG is beneficial for the prevention of coronary artery aneurysms (CAA) in severe cases with highest risk of IVIG resistance. Outside of Japan, however, clinical scores to predict IVIG resistance perform suboptimally. Furthermore, the evidence base does not provide clear guidance on which corticosteroid regimen is most effective. Other therapies, including anti-TNF α , could also have a role for IVIG-resistant KD. Irrespective of these caveats, it is clear that therapy that reduces inflammation in acute KD, improves outcome.

This paper summarises recent advances in the understanding of KD pathogenesis and therapeutics, and provides an approach for managing KD patients in the UK in the light of these advances.

Kommentar

In dieser Arbeit werden die neuesten Erkenntnisse in Verständnis und Behandlung des

Kawasaki-Syndroms (KS) zusammengefasst. Es wird auch ein auf diesen neuen Daten beruhender Ansatz zur Betreuung dieser Patienten in Grossbritannien vorgeschlagen.

Die Ätiologie der Krankheit bleibt nach wie vor ungeklärt. Zahlreiche Studien untersuchen pathogene Viren und Bakterien (Epstein-Barr, Coronaviren, Staphylokokken- und Streptokokken-Superantigene u. a.) als auslösende Faktoren des KS, jedoch ohne abschliessende Ergebnisse. Im Zentrum der Diskussion um eine infektiöse Ursache als auslösender Mechanismus steht derzeit eine mögliche Immunaktivierung durch ein konventionelles oder ein Superantigen. Es gibt noch keine klare Antwort, aber es ist wahrscheinlich, dass ein oder mehrere Keime bei einem genetisch prädisponierten Wirt eine pathogene Reaktion auslösen. Dieser genetische Aspekt des KS beruht auf der Beobachtung des hohen Erkrankungsrisikos asiatischer, insbesondere japanischer und koreanischer Kinder; ein Risiko, das weiterbesteht, auch wenn sie in ein anderes Land auswandern. Die Autoren geben die Resultate der wichtigsten Arbeiten wieder, welche in verschiedenen ethnischen Gruppen die Gene identifiziert haben, die für die Auslösung eines KS und für die Resistenz gegen die intravenöse Behandlung mit Gammaglobulinen verantwortlich sein können.

Die Autoren sind auch den aktuellen therapeutischen Möglichkeiten nachgegangen: Klassischerweise werden Gammaglobuline iv und Aspirin verwendet; bei Resistenz auf Gammaglobuline, und damit erhöhtem Koronaraneurysma-Risiko, stellen Steroide eine wirksame Ergänzung dar; anti-TNF α wird in gewissen Fällen von Resistenz auf Gammaglobuline angewendet.

Die unmittelbare Betreuung beruht insbesondere auf der Identifikation der schweren, therapieresistenten Fälle. Zwar gibt es dazu Risikoscores (z. B. Kobayashi-Score), die jedoch leider nur für die asiatische Bevölkerung Gültigkeit haben. Die Autoren empfehlen deshalb eine Palette an Zeichen, die es erlauben sollen, diese Risikofälle zu identifizieren: **Frühzeitiges Versagen der iv-Behandlung mit Gammaglobulinen; Alter < 12 Jahren; Hypoalbuminämie und Anämie; Schockzei-**

chen bei Immunglobulintherapie; frühzeitiger Befall der Koronararterien; Kobayashi-Score > 5. In einem detaillierten Algorithmus schlagen sie zwei Arten der Betreuung vor:

Bei **Fehlen dieser Zeichen** klassische Behandlung des KS: Gammaglobuline als einmalige Dosis iv (2 g/kg über 12 Std.) und Aspirin (30–50 mg/kg/d) in 4 Einzeldosen während der akuten Phase; Herzultraschall und EKG so früh als möglich. Kommt es nach 48 Std. zu klinischer Besserung sowie Abfall von Fieber und CRP, wird Aspirin auf 3–5 mg/kg/d während 6 Wochen reduziert. War der erste Ultraschall unauffällig und hat sich das C-reaktive Protein normalisiert, wird die Ultraschalluntersuchung nach 2 und 6 Wochen wiederholt. Bei normalem Befund Behandlungsabbruch und klinische Überwachung während 12 Monaten. Wird keine Besserung erreicht, empfiehlt sich die Überweisung an einen Kinderkardiologen. Sind die erwähnten **Zeichen vorhanden**, empfehlen die Autoren, den Patienten direkt an den Kinderkardiologen zu überweisen. Das Betreuungsschema wird im Algorithmus zusammengefasst.

Für die langfristige Betreuung der Patienten mit Herzbefall verweisen die Autoren auf die Publikation der *American Heart Association* (Circulation 2004; 110: 2747–71) bezüglich akutes rheumatisches Fieber, Endokarditis und KS. Es werden in einer Tabelle fünf Risikostufen mit entsprechenden Empfehlungen aufgeführt, ärztliche Behandlung, körperliche Aktivität, Nachkontrollen sowie diagnostische (eventuell invasive) Untersuchungen umfassend. Diese Tabelle wird von den Autoren als derzeit gültiger Plan für die langfristige Betreuung des KS betrachtet.

2. Apport de la procalcitonine dans le diagnostic de l'infection bactérienne materno-foetale précoce – Role of procalcitonin in the diagnosis of early neonatal infection.

Faverge B, Attou D, Caherec A, Dookna P, Forler J, Ticus I, Desvignes P. Archives de Pédiatrie 2014; 21: 184–186.

Summary

Objective

To limit the regulation of antibiotherapy in neonatal early infections, by improving the tracking and the diagnosis of infected newborns.

Patients and method

First part: analysis of procalcitonin (PCT) in the cord. Method of tracking: 87 cases. Cut-

off PCT = 0.5 ng/ml. Measurement of CRP at 24 h if PCT > 0.5 ng/ml. Second part: analysis of the PCT between 4 h and 6 h in the event of infectious risk; 47 cases over 6 months. Cut-off PCT = 2 ng/ml. Measurement of CRP at 12 h and/or 24 h.

Results

In 2012, there were 10 antibiotherapies prescribed per 1000 births versus 30/1000 in 2011. A reduction in two thirds of the indications was seen.

Conclusion

Markers of inflammation, i.e. the PCT (good specificity and good negative predictive value from 0 to 6 h of life) and CRP (good sensitivity and good positive predictive value from 12 to 24 of life), should be combined in time.

Kommentar

Auf Grund der 2002 in Frankreich publizierten epidemiologischen Daten, werden die Inzidenz der neonatalen Infekte auf 4/1000, die Mortalität auf 10% und bleibende Schäden auf 20% geschätzt. Zurzeit erhalten 5% aller Neugeborenen in Frankreich eine antibiotische Behandlung, die sich jedoch in 9 von 10 Fällen als unnötig erweist und nach 48 Std. abgebrochen wird. Dieses Vorgehen trägt einerseits zum Erscheinen antibiotikaresistenter Keime und zum Risiko allergischer Sensibilisierung dar, weist aber vor allem auf die Schwierigkeiten hin, bakterielle Infekte beim Neugeborenen zu diagnostizieren. In den vergangenen Jahren haben zahlreiche Studien versucht, diagnostische Vorgehen auszuarbeiten, jedoch ohne zu klaren Ergebnissen zu kommen. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigt hingegen, dass die Bestimmung von Procalcitonin (PCT) im Nabelschnurblut eine Spezifität von 98.5% und einen negativ prädiktiven Wert (NPW) von 99% hat. Die Autoren führten in einer ersten Studie, über eine Dauer von 2 Wochen, ein Screening neonataler Infekte mittels PCT-Bestimmung im Nabelschnurblut (Cut-off <0.5 ng/ml) durch; es ergab sich eine Spezifität von 97% und ein NPW von 100%, jedoch wurde kein einziger neonataler Infekt diagnostiziert. In einer zweiten Studie wurde die Diagnose neonataler Infekt abgestützt auf das Vorhandensein eines entzündlichen Syndroms (PCT, dessen Produktion bei Neugeborenen von der Darmkolonisation abhängig ist + C-reaktives Protein CRP) und auf die Kinetik dieser Proteine: PCT-Höchstwert im Alter von 6 bis 72 Std. und CRP-Höchstwert im Alter von 12 bis 48

Std. Die bisherigen Ergebnisse sind erfolgversprechend, müssen aber durch prospektive Studien bestätigt werden.

3. Alimentation en crèche: des menus équilibrés ne présagent pas d'apports nutritionnels adéquats – Child care settings: Adequate menus do not necessary mean adequate nutritional intakes.

Kruseman M, Bucher Della Torre S., Eyer C, Piguët D, Maier A. Cahiers de Nutrition et de Diététique 2013; 48: 240–247.

Summary

Children day care centers should provide nutritious food and offer an environment contributing to adequate eating behaviours. Our study objective was to evaluate the food environment of corporate children day care with respect to recommendations. Twenty days menus were analysed, and weighted nutritional intake were compared to recommendations. Educators' attitudes and day care environment were evaluated by questionnaire and direct observation respectively. Menus were in accordance with recommendations and the environment was favorable. Among children aged more than 1 year, protein intake exceeded recommendations by more 200% and sodium by 15 to 27%. Excess protein intake has been related to increased risk of obesity and sodium has been identified as a risk for hypertension, even among very young children. The study prompted the corporation to bring some changes to improve dietary offer.

Kommentar

Trotz der geringen Zahl Probanden ist diese Studie dank der Genauigkeit der durchgeführten Messungen bemerkenswert. Die den Kindern angebotene und dann auch tatsächlich eingenommene Nahrung wurde genau untersucht und gewogen. Dies führte zur Feststellung, dass qualitativ ausgeglichene und den Ernährungskriterien für Kleinkinder genügende Mahlzeiten die Empfehlungen bezüglich Eiweiss- und Salzzufuhr überschreiten können; sie stellen damit ein ernsthaftes Problem dar. Die Autoren verweisen auf eine 2007 publizierte Arbeit aus Deutschland, die nachwies, dass eine übermässige Eiweisszufuhr im Alter von 12 und 18–24 Monaten mit erhöhtem Body-Mass-Index und Körperfettanteil im Alter von 7 Jahren einhergeht. Die Autoren vermuten, dass die übermässige Salzzufuhr im frühen Kindesalter zu einer

Gewöhnung an salzigen Geschmack führt und damit zum derzeit in Frankreich beobachteten übertriebenen Salzkonsum beiträgt. Die Autoren erwähnen auch eine in diesem Zusammenhang 2006 publizierte Metaanalyse über 10 Interventionsstudien, die ergibt, dass eine selbst mässige Salzeinschränkung in der Nahrung 18-monatiger Kinder zu einem unmittelbaren Abfall des Blutdruckes führt. Eine angenehme Atmosphäre bei Tisch und die Gegenwart der Erzieher begünstigte die Entdeckung neuer Esswaren, beeinflusste jedoch nicht die eingenommene Menge. Den Kindern wurde es freigestellt, ihren Teller zu leeren. Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass Mahlzeiten, die den gültigen Empfehlungen entsprechen, nicht unbedingt eine adäquate Ernährung garantieren.

4. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics.

Labarque V, Van Geet C. Eur J Pediatr 2014; 173: 163–172.

Abstract

Immune thrombocytopenia (ITP) is a disease affecting both children and adults. It is defined as acquired isolated thrombocytopenia caused by the autoimmune production of anti-platelet antibodies. Childhood ITP most frequently occurs in young children who have been previously well, although a viral respiratory tract infection often precedes thrombocytopenia. A benign and self-limiting course is common, but major bleeding complications such as intracranial haemorrhage may occur. Yet one cannot predict which child will have a prolonged course of thrombocytopenia and who will develop an intracranial haemorrhage. In children without atypical characteristics, only minimal diagnostic investigations are needed, and most paediatric ITP patients do not need platelet-enhancing therapy even though various treatment options are available. A «watch and wait» strategy should be considered in paediatric patients with mild disease. Steroids, intravenous immunoglobulin G or anti-D immunoglobulin are the current first-line therapeutic measures for children at risk for severe bleeding. When life-threatening bleeding occurs, a combination of therapies is needed. In this review, we summarise the current knowledge on primary ITP in children and adolescents.

Kommentar

Es handelt sich um eine umfassende Literaturübersicht zu diesem Thema (109 Referen-

zen). Die Autoren erinnern an die aktuelle Definition und die neue Stadieneinteilung dieser Krankheit: Immunthrombozytopenie (ITP): Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$, Einteilung in Klassen nach Dauer der Krankheit: **Neu diagnostizierte ITP**, bis zu 3 Monate, **persistierende ITP**, zwischen 3 und 12 Monaten und **chronische ITP** mehr als 12 Monate nach Diagnosestellung. Ursächlich besteht bei der ITP eine Autoantikörperbildung gegen Thrombozyten, was zu deren Zerstörung durch Phagozytose oder durch Komplementaktivierung und Zytolyse führt (letzterer Mechanismus wird am häufigsten als Ursache angesehen). Als weiterer, die Thrombozytopenie hemmender Faktor gilt auch die ungenügende Erhöhung des Thrombopoietins (dessen Spiegel zwar normal oder leicht erhöht ist, aber nicht ausreicht, um die vermehrte Zerstörung der Thrombozyten auszugleichen).

Seit über 40 Jahren ist bekannt, dass der ITP eine virale Krankheit vorangehen kann, ebenso der Zusammenhang mit jungem Alter (70% 1–10-jährige, 10% < 1 -jährig) sowie die Tatsache, dass die Patienten bei sonst guter Gesundheit sind. Das bedeutendste Risiko stellt die intrakranielle Blutung dar: Weniger als 1% der Erkrankten, jedoch mit einer Mortalität von 25% behaftet. Seit 2003 wird die Masernimpfung angeschuldigt, für das Auftreten einer ITP verantwortlich zu sein (1–3 Fälle/100000 Impfungen) und die Autoren empfehlen entsprechende Vorsicht. Sie weisen ebenfalls auf die atypischen Verläufe mit Fieber, Gewichtsverlust, Lymphknotenschwellung und Hepatosplenomegalie hin, im Gegensatz zur klassischen und auch häufigsten Form, die ausser Hautblutungen eine normale Klinik aufweist.

Zwei Laboruntersuchungen sind grundlegend: Thrombozytenzählung (bei über 50% der Patienten $< 20 \times 10^9/l$) und Blutaussstrich, der die Thrombozytopenie und gleichzeitig das Vorhandensein normaler roter und weisser Blutkörperchen bestätigt. Die Knochenmarkspunktion sollte gemäss den Autoren auf die atypischen Fälle oder solche mit abnormem Blutbild beschränkt und vor der Steroidgabe durchgeführt werden. Der Nachweis von Autoantikörpern ist unnötig und trägt nicht zur Diagnosestellung bei.

Die Behandlung der ITP bleibt weiterhin umstritten. Aktuelle Tendenz bei mittelschweren Verlaufsformen ist eher die **«Wait and see»**-Haltung und Überwachung der Thrombozytenzahl; Behandlung nur wenn diese unter $10 \times 10^9/l$ oder bei Schleimhautblutungen zwischen 10 und $20 \times 10^9/l$ liegt. Empfohlen wird

dann eine einmalige IgG-Gabe iv von 0.8 g/kg KG . Über weitere Therapieformen wie Steroide, Splenektomie, anti-Rhesus Antikörper u. a. wird berichtet, jedoch ohne Evidenz und nicht als Empfehlung formuliert.

Zusammenfassend empfehlen die Autoren **«das Kind und nicht die Thrombozytenzahl zu behandeln»**, da die Krankheit gutartig ist und innert 1 bis 24 Monaten ausheilt.

Eine ausführliche Beschreibung der Immunthrombozytopenie und aller damit zusammenhängenden diagnostischen und therapeutischen Probleme kann unter <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/immunthrombozytopenie-itp> nachgelesen werden. Es handelt sich um die Aktualisierung der Onkopedia Immunthrombozytopenie-Leitlinien aus dem Jahre 2010 durch eine gemeinsame Expertengruppe der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (DGHO, ÖGHO, SGH+SSH, GPOH). Sie basiert auf den bisherigen Empfehlungen der genannten Fachgesellschaften, dem Internationalen Consensus-Report, der ASH-Leitlinie und der AWMF-Leitlinie Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter. In dieser Aktualisierung werden alle relevanten Publikationen bis August 2013 berücksichtigt. Ko-Autor dieser Leitlinien ist Prof. Dr. med. Paul Imbach, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätskinderspital beider Basel.

(Anmerkung des Übersetzers)