

ZIEKTE VAN KAWASAKI

Diagnostiek, behandeling en follow-up

Inhoudsopgave

VOORWOORD	2
1. INLEIDING	2
2. DIAGNOSE	2
<i>a) Diagnostische criteria ziekte van Kawasaki</i>	3
<i>b) Incomplete ziekte van Kawasaki</i>	3
<i>c) Atypische ziekte van Kawasaki:</i>	3
<i>d) Aandachtpunten bij het stellen van de diagnose</i>	3
<i>d) Differentiaaldiagnose</i>	4
<i>e) Nieuw ziektebeeld geassocieerd met COVID-19 dat lijkt op Kawasaki</i>	4
<i>g) Aanvullende diagnostiek</i>	5
<i>h) Echocardiografie</i>	5
3 VOORSPELLEN VAN HOOG RISICO PATIËNTEN	6
<i>a) Beschrijving hoog risico patiënt:</i>	6
<i>b) Beschrijving laag risico patiënt</i>	6
4 BEHANDELING VAN KINDEREN MET DE ZIEKTE VAN KAWASAKI	6
<i>a) Algemene behandel adviezen</i>	7
<i>b) Laag risico patiënt: IVIG, Ascal</i>	7
<i>c) Hoog risico patiënt : IVIG, Ascal, corticosteroïden</i>	8
5 BEHANDELING VAN KINDEREN MET PERSISTERENDE ZIEKTE- ACTIVITEIT OF BIJ EEN RECIDIEF	9
<i>a) Ziekte activiteit na 1^e IVIG :</i>	9
<i>b) Onvoldoende respons op corticosteroïden</i>	9
6 BEHANDELING VAN KINDEREN MET EEN INCOMPLETE KAWASAKI	9
7 FOLLOW-UP VAN KINDEREN MET EEN DOORGEMAAKTE ZIEKTE VAN KAWASAKI	9
<i>a) Vaccinaties:</i>	9
<i>b) Cardiale Follow-up</i>	10
7 REFERENTIES	10
Bijlage 1: Overige kenmerken passend bij Kawasaki	12
<i>a) Klinische kenmerken</i>	12
<i>b) Laboratorium afwijkingen in het acute stadium van Kawasaki:</i>	12
Bijlage 2 stroomschema bij verdenking op incomplete Kawasaki	13
Bijlage 3 Corticosteroïd schema	14

VOORWOORD

Deze leidraad is een consensus van de Nederlandse kinderreumatologen-immunologen, verenigd in de Werkgroep Academische Kinderreumatologen Nederland (WAKR). Het is bedoeld om een leidraad te geven voor de herkenning en behandeling van de ziekte van Kawasaki voor kinderartsen in Nederland. De leidraad is gebaseerd op de huidige inzichten in de internationale literatuur waaronder de Europese kinderreumatologie-richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Kawasaki. De cardiologische follow-up is in deze leidraad buiten beschouwing gelaten, hiervoor verwijzen we naar het regionale (kindercardiologische) centrum. In de meeste academische centra is er een regionaal Kawasaki protocol waarin ook de kindercardiologische follow up is opgenomen en meer gedetailleerd de onderlinge afspraken zijn vastgelegd. De regionaal kinderarts in het verwijsgebied van deze academische centra wordt aangeraden om de details onderling te bespreken. Aanspreekpunt bij vragen en of onduidelijkheden: collega's van de afdeling kinderreumatologie/immunologie in het dichtstbijzijnde academische centrum.

1. INLEIDING

De ziekte van Kawasaki (of mucocutaan lymfeklier syndroom) is één van de meest voorkomende vormen van vasculitis op de kinderleeftijd. De incidentie is 5-20 per 100.000 kinderen in westerse landen en in Japan en zuidoost Azië is de incidentie 100-120 per 100.000 kinderen. De ziekte komt met name voor bij kinderen jonger dan 5 jaar, maar zelden < 6 mnd, waarbij jongens vaker aangedaan zijn dan meisjes (M:F 1,5:-1). In de winter en lente lijkt de ziekte meer voor te komen. Kawasaki is een acute systemische gegeneraliseerde vasculitis van de middelgrote vaten (waaronder de coronairen) met onbekende etiologie. Zonder behandeling treedt bij 15-20% van de patiënten coronaire aneurysmavorming op, gemiddeld rond de 11^e-12^e dag maar soms al eerder. Dit is een gevreesde complicatie die kan leiden tot myocard ischemie en infarctering. Door de behandeling met intraveneuze immuunglobulines in de acute fase is in sommige studies een risico reductie gevonden tot <5% voor het optreden van aneurysmata. Spontane regressie van de aneurysmata treedt op bij 50-67%, zogenaamde 'giant' aneurysmata hebben de slechtste prognose. Uit de literatuur wordt steeds meer duidelijk dat de snelheid waarmee de ziekte herkend en de inflammatie (grondig) onderdrukt wordt, een belangrijke rol speelt bij het voorkomen van coronaire aneurysmata. Daarnaast kunnen er ook perifere aneurysmata voorkomen, mn in de oksels en liezen, echter deze zijn zeer zeldzaam.

2. DIAGNOSE

De diagnose wordt gesteld aan de hand van klinische criteria. Deze zijn vaak niet allemaal direct of tegelijk aanwezig, maar kunnen na elkaar ontstaan. Daarom moet de ziekte van Kawasaki telkens opnieuw in de differentiaal diagnose overwogen worden bij een kind met persisterend onbegrepen koorts waarbij paracetamol en antibiotica geen effect hebben.

a) Diagnostische criteria ziekte van Kawasaki

Criterium	Beschrijving
Koorts	≥ 5 dagen PLUS 4 van de 5 criteria*
1. Conjunctivitis	Bilateraal, non-purulent
2. Lymfadenopathie	Meest cervicaal, meest unilateraal (>1,5cm)
3. Rash	Polymorf, geen blaasjes of crustae
4. Veranderingen lippen /orale mucosa	Gebarsten lippen, aardbeien tong
5. Verandering extremiteiten	Oedeem, zwelling palmen/zolen later vervellingen

***Wanneer er 4 criteria aanwezig zijn waarbij er nog geen 5 dagen koorts is dan kan de diagnose gesteld worden en wordt geadviseerd om meteen met de behandeling te starten.**

Het stellen van de diagnose ziekte van Kawasaki kan lastig zijn, zeker het tijdig herkennen van de incomplete vorm (zie hieronder). Ook het herkennen van de kinderen die IVIG resistent blijken is nog steeds moeilijk. Richtlijnen zijn slechts hulpmiddelen voor het stellen van de diagnose en een leidraad voor de behandeling. Bij vragen of twijfel aan de diagnose kan laagdrempelig overlegd worden met een expert in een UMC.

In *bijlage 1* zijn klinische kenmerken beschreven die geassocieerd zijn met de ziekte van Kawasaki. Deze kenmerken kunnen helpen bij het stellen van de diagnose.

b) Incomplete ziekte van Kawasaki

Het stellen van de diagnose incomplete Kawasaki is moeilijk waarbij de risico's van het missen van de diagnose afgewogen moeten worden tegen de risico's van het starten van de behandeling. Bijkomende klinische kenmerken en laboratoriumafwijkingen beschreven in *bijlage 1* en de flowchart in *bijlage 2* kunnen extra ondersteuning bieden om tot een diagnose te komen.

De diagnose incomplete ziekte van Kawasaki kan ook worden gesteld in geval van

- Echografisch coronaire afwijkingen + koorts en minder dan 4 van de 5 criteria.
- Persisterend verhoogd CRP en BSE en klinisch sterke verdenking op Kawasaki (zie *bijlage 1 en 2*)
- Kinderen <1 jaar ≤3 criteria. Kinderen in deze leeftijdscategorie presenteren zich vaker met de incomplete vorm van Kawasaki (<3 criteria) en bij deze groep is het risico op coronair aneurysmata nog groter dan in andere leeftijdscategorieën hierbij kunnen aanvullende kenmerken zoals in *bijlage 1* genoemd zijn behulpzaam zijn om tot een snelle diagnose te komen.
- Koorts gedurende minder dan 5 dagen en ≥ 4 van de 5 criteria

c) Atypische ziekte van Kawasaki:

- Typische Kawasaki met een ander niet-klassiek en opvallend symptoom (arthritis/artralgie, gastro-intestinale klachten, icterus, nierfalen, hemofagocytose, zie ook *bijlage 1*)

d) Aandachtpunten bij het stellen van de diagnose

- De diagnose Kawasaki moet overwogen worden bij elk kind met een febriele exanthemateuze ziekte en verhoogde ontstekingsparameters, met name als de koorts langer dan 4 dagen aanhoudt.
- De diagnose Kawasaki moet laagdrempelig overwogen worden bij < 5 dagen koorts als de typische klinische symptomen aanwezig zijn gecombineerd met lab afwijkingen (zie *bijlage 1*).

- Bij kinderen met onverklaarde systemische ontsteking (bijv. verhoogd CRP, BSE of leukocytose), koorts minder dan 5 dagen en nog geen 4 van de 5 criteria voor Kawasaki (= ‘incomplete Kawasaki’), moet laagdrempelig een echo hart verricht worden. Dit geldt vooral voor zuigelingen en jonge kinderen, waar Kawasaki vaker ‘incomplete’ voorkomt. Vooral bij zuigelingen moet het verrichten van een echo de start van de behandeling niet vertragen
- Bij een patiënt bij wie Kawasaki wordt vermoed, maar nog niet aan alle criteria is voldaan, versterken de volgende klinische symptomen het vermoeden van de Kawasaki: prikkelbaarheid van het kind, nieuw erytheem of induratie op de plaats van BCG-vaccinatie

d) Differentiaaldiagnose

- Virale infecties: adenovirus, enterovirus, EBV, CMV, mazelen
- Bacteriële infecties: streptokokken, stafylokokken, roodvonk, Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS), Toxic Shock Syndroom (TSS). Bacteriële cervicale lymfadenitis
- Overige infecties: Leptospirose, Rocky Mountain Spotted fever
- Auto-inflammatoire beelden waaronder systemische juveniele idiopathische artritis, acuut reuma
- Overgevoeligheid: geneesmiddelen overgevoeligheid, DRESS syndroom, erythema multiforme major, Stevens Johnsons syndroom, kwik intoxicatie
- Maligniteit

e) Nieuw ziektebeeld geassocieerd met COVID-19 dat lijkt op Kawasaki

In 2020 is een nieuw ziektebeeld beschreven dat geassocieerd is met COVID 19 en waarvan het klinisch beeld lijkt op Kawasaki. Dit ziektebeeld wordt inmiddels erkend als aparte ziekte-entiteit genaamd: Paediatric Inflammatory Multi-system Syndrome – temporally associated with SARS-CoV 2 (PIMS-TS) of Multisystem Inflammatory syndrome in Children and adolescents with Covid-19 (MIS-C).

NB: PIMS-TS en MIS-C zijn twee termen voor hetzelfde ziektebeeld.

Zie voor casus definities: WHO en RCPCH, en NVK site <https://www.nvk.nl/over-nvk/vereniging/dossiers-en-standpunten/covid-19/document-covid-19?dossierid=26542080>

Dit beeld wordt hier buiten beschouwing gelaten. Bij twijfel over de diagnose overleggen met kinderreumatoloog-immunoloog in een UMC

g) Aanvullende diagnostiek

Tabel 1 Diagnostiek bij (verdenking op) de ziekte van Kawasaki

Altijd	Welke testen	Bevindingen bij Kawasaki
Ontstekingsparameters	CRP, BSE	BSE > 40 mm/uur (NB: na IVIG niet meer betrouwbaar door eiwit belasting) CRP verhoogd afhankelijk van de fase
Bloedbeeld	VBB en diff	Leucocytose, met neutrofilie Anemie Initieel trombopenie Trombocytose (maximum na 7-10 dagen, genormaliseerd na 4-8 weken)
Chemie	Albumine, GGT, bili direct en totaal, natrium, kalium, kreatinine, ASAT, ALAT, ferritine	↓ Albumine ↑ Transaminasen ↑ GGT (bij 67%) ↑ (milde) hyperbili ↓ Na ↑ Ferritine (meestal mild verhoogd, als fors verhoogd denk aan macrofagen activatie syndroom)
Infectiologie	Viraal: keel, urine, faeces (CMV, entero, adeno en SARS-CoV-2 PCR en antistoffen) Bacterieel: bloedkweek	
ECG (met eerste echo)		Aritmie, verlengde PR interval, non spec ST en T configuraties. Tekenen van ischemie (ST-elevaties, abnormale Q's, neg T toppen)
Spijtserum	Altijd 1 of 2 buizen afnemen vóór eerste IVIG gift	Zo nodig bepalen: AST, anti-DNase, virusserologie (CMV, EBV, parvo, VZV, HHV-6, evt mazelen afhankelijk van vaccinatie status)
<i>Op indicatie</i>		
Stolling	APTT, PT, anti-fosfolipiden antistoffen	Bij uitgebreide purpura
Immunologie	IgG-A-M, ANA, ANCA	Alleen als andere auto-immuunziekte in de DD staat
Liquor	Glucose, eiwit, cellen, gram prep, kweek/virale PCR	Mononucleaire pleiocytose
Consult Oogarts	Vraag: uveitis, conjunctivitis, (epi)scleritis	Uveitis
Echo abdomen		Hydrops galblaas
Urine	Sediment en kweek	Steriele pyurie

h) Echocardiografie (mag geen vertraging opleveren in start van behandeling)

- Cardiale evaluatie gebeurt bij voorkeur binnen 10 dagen na start van de ziekte.
- Vooral bij jonge kinderen (< 1 jaar) kunnen er aneurysmata ontstaan in de eerste ziekte dagen. Vroege evaluatie, juist in de eerste ziekte dagen, kan dan aangewezen zijn.
- Indicaties om in de eerste ziekte dagen een echo cor te verrichten: twijfel aan diagnose, klinische klachten, auscultatoire afwijkingen, tekenen van myocarditis of pericarditis en Kawasaki bij een kind < 12 maanden

Advies: timing van de echo hart afstemmen met de kindercardioloog bij het stellen van de diagnose.

3 VOORSPELLEN VAN HOOG RISICO PATIËNTEN

In Nederland is ongeveer 15% van de Kawasaki patiënten IVIG resistent. IVIG-resistentie is sterk geassocieerd met het ontstaan van coronair aneurysmata.

Er zijn een aantal scoringssystemen beschikbaar om IVIG resistentie te voorspellen. Deze zijn gebaseerd op klinische en laboratorium kenmerken die passen bij een ernstige systemische inflammatie. Binnen de Aziatische populatie hebben deze scoringssystemen een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het voorspellen van IVIG resistentie. Echter voor de niet Aziatische populatie sluit een lage score IVIG resistentie niet uit maar voorspelt een hoge score de kans op IVIG resistentie in hoge mate.

De laboratoriumafwijkingen (zie 3a) dienen derhalve meegenomen te worden in de totale beoordeling en risico inschatting van het kind en daarmee in de keuze voor de toevoeging van corticosteroïden in de primaire behandeling

a) Beschrijving hoog risico patiënt:

Bij aanwezigheid van 1 of meer onderstaande factoren is sprake van een hoog risico op IVIG-resistentie en/of de ontwikkeling van coronaire afwijkingen:

- Onvoldoende reactie op 1^e IVIG gift, te beoordelen 36u na de IVIG gift:
 - > temp > 38°C persisteert, óf
 - > de temperatuur was gedaald maar stijgt opnieuw naar >38°C, óf
 - > CRP daalt niet
- Leeftijd < 12 maanden
- Kinderen met tekenen van ernstige inflammatie, zich uitend in; Sterk verhoogd CRP/BSE óf 2x verhoogd ASAT óf 2x verhoogd ALAT óf, laag albumine óf laag natrium óf verlaagd Hb óf lage trombocyten óf hoge neutrofielen (>80%)<4 ziekte dagen voor start behandeling.
NB: Meestal zijn bij hoog risico patiënten meerdere van de genoemde bloedsuitslagen afwijkend, beoordeel bij 1 afwijkende bloedsuitslag of er misschien toch een andere voor de hand liggende verklaring is.
- Kenmerken van hemofagocytose (HLH=hemofagocytic lymphohistiocytosis)
- Kenmerken van shock
- Coronaire en of perifere aneurysmata aanwezig met nog verhoogde ontstekingsparameters

b) Beschrijving laag risico patiënt

Afwezigheid van een hoog risico factor

4 BEHANDELING VAN KINDEREN MET DE ZIEKTE VAN KAWASAKI

Op *korte termijn* is de behandeling gericht op een zo snel mogelijke afname van de inflammatie en voorkomen van coronair afwijkingen. In alle gevallen dient de behandeling met intraveneuze immunoglobulinen en carbasalaatcalcium (Ascal®) zo spoedig mogelijk na presentatie en < 10 dagen na start van de koorts te worden gestart. Bij diagnose na dag 10 van de koorts waarbij de koorts persisteert en/of verhoogde ontstekingsparameters in het bloed aanwezig zijn, wordt geadviseerd alsnog anti-inflammatoire behandeling te starten. Er is discussie hoe zinvol het geven van anti-inflammatoire behandeling is als er dan geen koorts of ontsteking in het bloed meer is.

Bij hoog risico patiënten wordt geadviseerd om corticosteroïden toe te voegen aan de behandeling. Op *lange termijn* richt de behandeling zich op het voorkomen van myocardi-schemie en -infarcten bij kinderen met coronaire afwijkingen.

a) Algemene behandel adviezen

- Zorg voor een goede vocht huishouding
- Dagelijks wegen; kinderen met een laag albumine en inflammatie hebben vaak een vaatlek
- Start zodra het kan met sondevoeding, vooral bij kinderen met laag albumine
- Monitor-bewaking is geïndiceerd in de acute fase
- Bij 'giant' coronair aneurysmata: initieel hepariniseren en instellen op coumarine (sintrom) (INR 2-2.5) iom met de kindercardioloog, kinderreumatoloog-immunoloog en kinderhematoloog van het UMC. Heparine kan gestaakt worden bij stabiele INR.
- Bij tekenen van cardiale ischemie of coronair obstructie op het ECG: overleg zsm met een kindercardioloog
- Afname van bloedkweken en laagdrempelig antibiotische (sepsis) therapie starten, vooral bij kinderen <12 mnd en incomplete van Kawasaki. Dit vanwege de DD bacteriële (streptococci) infectie bij zieke patiënten. Bij negatieve bloedkweken kunnen de antibiotica na 48-72 uur weer gestaakt worden.
- Opname op een IC dient sterk overwogen te worden bij myocard dysfunctie met hemodynamische consequenties, shock en verminderd bewustzijn

b) Laag risico patiënt: IVIG, Ascal

Intraveneuze immunoglobulinen (IVIG)

- Gegeneraliseerd anti-inflammatoir effect, immuun modulatie
 - Start na bloedafname (zie tabel 1)
 - 2gr/kg in 1 dosis, continu in 10-12 uur, bij decompensatio cordis in 24 uur
- Bijwerkingen (meest voorkomend): koorts, koude rillingen en allergische reactie.

Carbasalaat calcium (Ascal®)

Acute fase :

- Anti-inflammatoir effect en trombocytenaggregatieremming
- 30-50mg/kg/dag in 3- 4 doses oraal.
- NB: de hoge dosis Ascal (80-100mg/kg/dag) is verlaten omdat een meta-analyse heeft aangetoond dat de effectiviteit niet groter is dan de 30-50mg/kg/dag dosis als de behandeling gecombineerd wordt met IVIG. De hoge dosis Ascal geeft daarnaast ook meer kans op lever- en gastro-intestinale toxiciteit.

Subacute fase en chronische fase:

- Trombocytenaggregatieremming
- Als de patiënt koortsvrij is gedurende 48 uur en het CRP < 20mg/l is: dosisreductie naar 3-5mg/kg/dag in 1xdd oraal en minimaal 6 weken continueren
- Na 6 weken echo hart herhalen en Ascal staken indien echo hart normaal is, continueren bij coronaire afwijkingen

Bijwerkingen: gastro-intestinale klachten, Syndroom van Reye, en leverfunctiestoornissen.

Leverfunctiestoornissen treden vaker op bij hypoalbuminemie en vooral bij hoge dosis.

Carbasalaatcalcium 7-10 dagen voor operatieve ingrepen staken. Eventueel staken van de Ascal met de kindercardioloog overleggen. Gelijktijdig gebruik met NSAID's wordt ontraden: dit vergroot de toxiciteit en kan de werking van Ascal negatief beïnvloeden door competitie met de bindingsplaats voor COX-1 waardoor minder goede trombocytenaggregatieremming. Stijging leverenzymen bij hoge dosis minimaal 2x per week controleren, op indicatie spiegelcontrole. Bij persisterende cardiale (coronair) afwijkingen zal Ascal (3-5 mg/kg/dag) langdurig gecontinueerd worden.

c) Hoog risico patiënt : IVIG, Ascal, corticosteroïden

Intraveneuze immunoglobulinen (IVIG)

- Gegeneraliseerd anti-inflammatoir effect, immuun modulatie
- Start na bloedafname (zie tabel 1)
- 2gr/kg in 1 dosis, continu in 10-12 uur, bij decompensatio cordis in 24 uur
- Geadviseerd wordt corticosteroïden (doseringsadvies zie onder) voorafgaand aan de IVIG toe te dienen, gezien IVIG een lange inlooptijd hebben

Bijwerkingen (meest voorkomend): koorts, koude rillingen en allergische reactie.

NB: Dit is de 2e gift IVIG voor kinderen die aan de 'hoog risico patiënt' definitie voldoen omdat er onvoldoende respons op de 1e IVIG gift was

Carbasalaat calcium (Ascal)

Acute fase :

- Anti-inflammatoir effect en trombocytenaggregatieremming
- 30-50mg/kg/dag in 3- 4 doses oraal.

NB: de hoge dosis Ascal (80-100mg/kg/dag) is verlaten, omdat een meta-analyse heeft aangetoond dat de effectiviteit niet groter is dan de 30-50mg/kg/dag dosis als de behandeling gecombineerd wordt met IVIG. De hoge dosis Ascal geeft daarnaast ook meer kans op toxiciteit.

Subacute fase en chronische fase:

- Trombocytenaggregatieremming
- Als de patiënt koortsvrij is gedurende 48 uur en het CRP < 20mg/l is: dosisreductie naar 3-5mg/kg/dag in 1xdd oraal en minimaal 6 weken continueren
- Na 6 weken echo hart herhalen en Ascal staken indien echo cor normaal is, continueren bij coronaire afwijkingen

Bijwerkingen: gastro-intestinale klachten, Syndroom van Reye, en leverfunctiestoornissen.

Leverfunctiestoornissen treden vaker op bij hypoalbuminemie en vooral bij hoge dosis.

Carbasalaatcalcium 7-10 dagen voor operatieve ingrepen staken. Eventueel staken van de Ascal met de kindercardioloog overleggen. Gelijktijdig gebruik met NSAID's moet vermeden worden: dit vergroot de toxiciteit en het effect van NSAID's bij Kawasaki is onvoldoende onderzocht.

Leverenzymen bij hoge dosis minimaal 2x per week controleren, op indicatie spiegelcontrole. Bij persisterende cardiale (coronair) afwijkingen zal Ascal (3-5 mg/kg/dag) langdurig gecontinueerd worden.

Corticosteroïden

- Gegeneraliseerd anti-inflammatoir effect. Bij twijfel over de diagnose Kawasaki dient laagdrempelig overlegd te worden met een expert in het UMC alvorens gestart wordt met corticosteroïden.
- Geadviseerd wordt corticosteroïden voorafgaand aan de IVIG toe te dienen, gezien IVIG een lange inlooptijd hebben.
- Er is geen hard bewijs welk corticosteroïd schema superieur is, derhalve is dit ter oordeel aan de behandelaar. Wel wordt geadviseerd om iv te starten tot de koorts verdwenen is en CRP sterk gedaald is.
- Opties:
 - Methylprednison 1 dd 20-30mg/kg/iv (max 1000mg) gedurende 3 opeenvolgende dagen in 1 uur ivAansluitend doorgaan met prednison 2 mg/kg/ iv of po in 2x dd gedurende 7 dagen of tot

het CRP < 20 mg/l is, dan afbouwen in 3 weken. Eerst de avond gift afbouwen omdat 1x dd doseren minder bijwerkingen geeft (zie voorbeeld in bijlage 2).

- Prednisolon 2 mg/kg/iv of po in 2 dd gedurende 7 dagen of tot het CRP < 20mg/l is, dan afbouwen in 3 weken oraal. Eerst de avond gift afbouwen omdat 1x dd doseren minder bijwerkingen geeft (Zie voorbeeld in bijlage 2).

LET OP: Indien er nog koorts is en of persisterend hoog CRP en of twijfel over gastro-intestinale absorptie dan heeft prednison iv sterk de voorkeur boven orale toediening.

Bijwerkingen: hyperglycaemie, electrolytstoornissen en hypertensie. Het advies is dagelijks urine glucostick en tensie te controleren bij dosering >1mg/kg prednison. Aansluitend 1-2x per week in de afbouwfase.

Het advies is om een maagprotectie (protonpompremmer) te gebruiken bij prednisongebruik gecombineerd met Ascal (30-50mg/kg/dag)-gebruik.

5 BEHANDELING VAN KINDEREN MET PERSISTERENDE ZIEKTE- ACTIVITEIT OF BIJ EEN RECIDIEF

a) Ziekte activiteit na 1^e IVIG :

Zie omschrijving hoog risico patiënt (3a) en de behandeling hiervan (4c)

b) Onvoldoende respons op corticosteroiden

Indien er sprake is persisterend koorts en/of onvoldoende dalen van het CRP op dag 1 of 2 na start van de corticosteroiden: advies om te overleggen met de kinderreumatoloog-immunoloog in het UMC.

Mogelijke therapeutische stappen zijn:

- Infliximab 5-10mg/kg/dosis iv, off-label in principe als eenmalige gift, kan evt herhaald worden na 1-2 weken
- Anakinra, ciclosporine en eventueel cyclofosfamide zijn in case reports eveneens effectief gebleken.

6 BEHANDELING VAN KINDEREN MET EEN INCOMPLETE KAWASAKI

De behandeling van een incomplete Kawasaki komt overeen met de behandeling van Kawasaki (IVIG, Carbasalaatcalcium, corticosteroiden bij hoog risico patiënt). Het flow-schema in bijlage 2 kan gebruikt worden om te besluiten op welk moment te starten met behandeling. Laagdrempelig overleggen met de expert in het UMC wordt geadviseerd bij twijfel om de behandeling te starten of bij twijfel wat te starten als behandeling.

7 FOLLOW-UP VAN KINDEREN MET EEN DOORGEMAAKTE ZIEKTE VAN KAWASAKI

a) Vaccinaties:

Het wordt geadviseerd om vaccinaties uit te stellen tot ten minste 6 mnd na de (laatste) IVIG gift en bij voorkeur tot 9 maanden na IVIG toediening. De reden is dat passief verkregen antistoffen tot 9 mnd kunnen circuleren en kunnen interfereren met de immunogeniciteit van het vaccin, waardoor het vaccin niet effectief is. Bij hoog risico op expositie van het pathogeen waarvoor gevaccineerd

wordt (bijvoorbeeld ten tijde van een mazelen-epidemie) eventueel eerder vaccineren en titers bepalen.

b) Cardiale Follow-up

Hiervoor verwijzen we naar de lokale Kawasaki protocollen in de UMC, afgestemd met de kindercardiologie afdeling.

7 REFERENTIES

Ayusawa et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatrics International* (2020) 62, 1135–1138

Chen et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1156-1163

De Graeff et al: European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019 April 1; 58(4): 672-682

Jakob 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

Kobayashi T et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006 Jun 6;113(22):2606-12.

McCrindle et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135 (17): e927–e999.

Suda K et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. *Circulation* 2011(123):1836-1842

Tacke e et al. Five years of Kawasaki disease in the Netherlands: a national surveillance study . *Pediatr Infect Dis J* . 2014 Aug;33(8):793-7

Terai M et al. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:88893.

Wardle AJ, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD011188. DOI: 10.1002/14651858.CD011188.pub2.

Wittaker et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 *JAMA.* 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/jama.2020.10369 Published online June 8, 2020. Corrected on June 30, 2020

Tacke CE et al. Reduced serologic response to mumps, measles and rubella vaccination in patients treated with intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunology* 2013; 131(6) : 1701-1703

Zandstra J, et al. Biomarkers for the Discrimination of Acute Kawasaki Disease From Infections in Childhood. *Front Pediatr*. 2020 Jul 22;8:355. doi: 10.3389/fped.2020.00355. PMID: 32775314; PMCID: PMC7388698.

Bijlage 1: Overige kenmerken passend bij Kawasaki

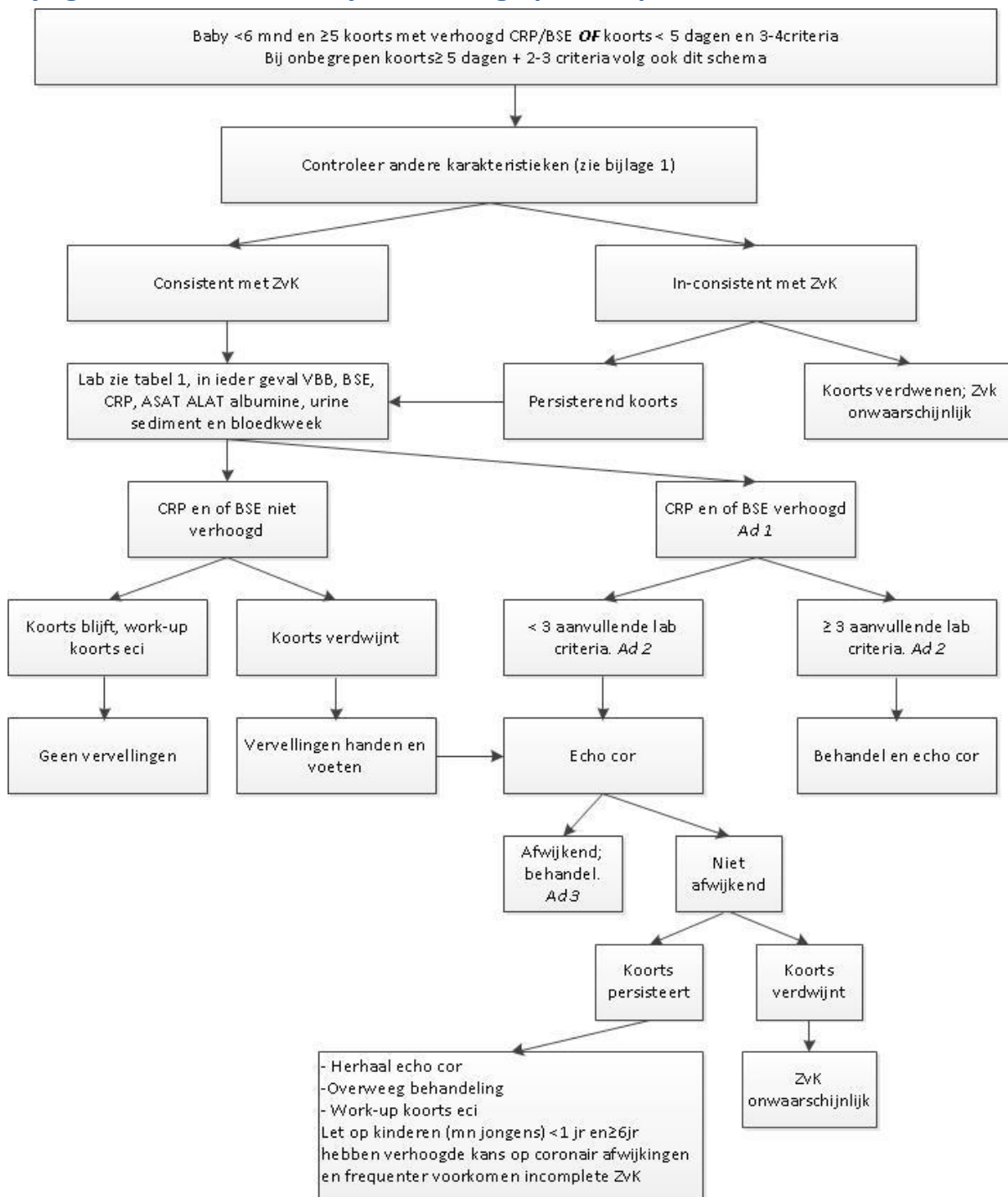
a) Klinische kenmerken

- 1) Cardiovasculair:
 - congestive heart failure, myocarditis, pericarditis, klep afwijkingen
 - coronair afwijkingen
 - aneurysmata van medium-size niet-coronaire arteriën
 - Raynaud fenomeen
 - Perifeer gangreen
- 2) Bewegingsapparaat:
 - Artritis, artralgie
- 3) Gastro-intestinaal:
 - diarree, braken, buikpijn
 - leverfunctie stoornissen
 - hydrops van de galblaas
- 4) CZS:
 - prikkelbaarheid
 - aseptische meningitis
 - perceptief gehoorverlies
- 5) genitaal/urologie:
 - urethritis, meatitis
- 6) anders:
 - erytheem of induratie op voormalige BCG vaccinatie plek
 - anterior uveitis (mild)
 - schilferende rash in het genitale gebied

b) Laboratorium afwijkingen in het acute stadium van Kawasaki:

- leukocytose met voornamelijk neutrofielen en links-verschuiving
- verhoogde BSE (NB: na IVIG gift BSE iatrogeen verhoogd)
- verhoogd CRP
- verlaagd Hb
- abnormale plasma lipiden
- hypoalbuminemie
- hyponatriemie
- trombocytose na week 1
- steriele pyurie
- verhoogd ASAT, ALAT
- verhoogd GGT
- pleiocytose CZS liquor
- leukocytose in synoviaal vocht

Bijlage 2 stroomschema bij verdenking op incomplete Kawasaki



Addendum

1. Baby's < 6 maanden en > 5 dagen onverklaarde koorts moeten (uitgebreid) laboratoriumonderzoek en evt. beeldvorming (echo buik) (zie bijlage 1), ondergaan op zoek naar kenmerken die de diagnose Kawasaki ondersteunen. Als er aanwijzingen zijn voor inflammatie (duidelijk verhoogd CRP) dan dient een echo cor verricht te worden, ook als er geen andere criteria voor de ziekte van Kawasaki aanwezig zijn.
2. Zie bijlage 1; beschrijving van klinische kenmerken en laboratorium afwijkingen die de diagnose Kawasaki kunnen ondersteunen.
3. Starten met corticosteroïden, IVIG en Ascal

Ref Kobayashi et al Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease Ped International 2020

Bijlage 3 Corticosteroïd schema

- Methylprednisolon-pulse iv 20 -30 mg/kg/gift (max 1000 mg/gift) gedurende 3 opeenvolgende dagen in 1 uur iv

Aansluitend doorgaan met prednison 2 mg/kg/ iv of po in 2x dd gedurende 7 dagen of tot het CRP < 20 mg/l is, dan afbouwen in 3 weken

OF

- Prednisolon 2 mg/kg/iv of po in 2 dd gedurende 7 dagen of tot het CRP < 20mg/l is, dan afbouwen in 3 weken oraal.

LET OP Indien er nog koorts is en of persisterend hoog CRP en of twijfel over gastro-intestinale absorptie dan heeft prednison iv de voorkeur (volg wel lagere dosering van 2mg/kg)

Voorbeeld van een prednison-afbouwschema:

Dag 1 : OCHTEND 1 mg/kg, AVOND 0.5 mg/kg

Dag 2 : OCHTEND 1 mg/kg, AVOND 0.5 mg/kg

Dag 3 : OCHTEND 1mg/kg, AVOND 0.5 mg/kg

Dag 4 : OCHTEND 0.5 mg/kg, AVOND 0.5 mg/kg

Dag 5 : OCHTEND 0.5 mg/kg, AVOND 0.5 mg/kg

Dag 6 : OCHTEND 1 mg/kg

Dag 7 : OCHTEND 0.75 mg/kg

Dag 8 : OCHTEND 0.75 mg/kg

Dag 9 : OCHTEND 0.5 mg/kg

Dag 10 : OCHTEND 0.5 mg/kg

Dag 11 : OCHTEND 0.25 mg/kg

Dag 12 : OCHTEND 0.25 mg/kg

Dag 13 : OCHTEND 0.25 mg/kg

Dag 14 : OCHTEND 0.125 mg/kg

Dag 15 : OCHTEND 0.125 mg/kg

Dag 16 : OCHTEND 0.125 mg/kg

Dag 17 : PREDNISON STOP

Het ingevulde afbouwschema, aangepast aan het lichaamsgewicht van de patiënt, aan ouders meegeven