

RICHTLIJN

“DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN KAWASAKI”

KAWASAKI TEAM

De huidige richtlijn (versie 2013) is opgesteld door het Emma Kinderziekenhuis:

- Prof. dr. Taco Kuijpers, afdeling kinderimmunologie
- Dr. Irene Kuipers, afdeling kindercardiologie
- Drs. Carline Tacke, arts-onderzoeker afdeling kinderimmunologie
- Drs. Sanne Dietz, arts-onderzoeker afdeling kinderimmunologie
- Mw. Pearl Mau-Asam, assistente polikliniek kinderimmunologie

INLEIDING

De ziekte van Kawasaki is een acute, zelflimiterende vasculitis, die vooral voorkomt bij kinderen onder de leeftijd van vijf jaar. Dit zeldzame ziektebeeld is de belangrijkste oorzaak van verworven hartafwijkingen op de kinderleeftijd. In 15-25% van de kinderen komen als belangrijkste complicatie coronaire arteriële aneurysmata (CAA) voor, indien niet bijtijds gediagnosticeerd en behandeld. Hoewel een infectieuze oorzaak verondersteld wordt, is de etiologie en pathofysiologie van dit zeldzame ziektebeeld nog altijd onduidelijk. Het feit dat er een opvallend verschil in incidentie wordt geobserveerd tussen westerse landen (5-20 per 100.000 kinderen onder de leeftijd van 5 jaar) en Japan (220 per 100.000 kinderen onder de leeftijd van 5 jaar) doet vermoeden dat genetische factoren een rol spelen.

DIAGNOSE

Door het ontbreken van een diagnostische test, berust de diagnostiek op de aanwezigheid van klinische symptomen. De **diagnose 'ziekte van Kawasaki'** wordt gesteld als er sprake is van persisterende **hoge koorts** gedurende meer dan 5 dagen en tenminste 4 van de volgende 5 **klassieke criteria**:

1. Polymorf exantheem (zonder blaasjes of korstjes)
2. Bilaterale, non-purulente conjunctivitis
3. Erytheem van orofarynx, aardbeientong, en/of rode, gezwollen, en gesprongen lippen
4. Cervicale non-purulente lymfadenopathie (bij kleine kinderen niet altijd opvallend)
5. Afwijkingen aan de perifere extremiteiten: zwellen en/of erytheem van handen en voeten (later gevolgd door vervelling van vingertoppen en/of tenen)

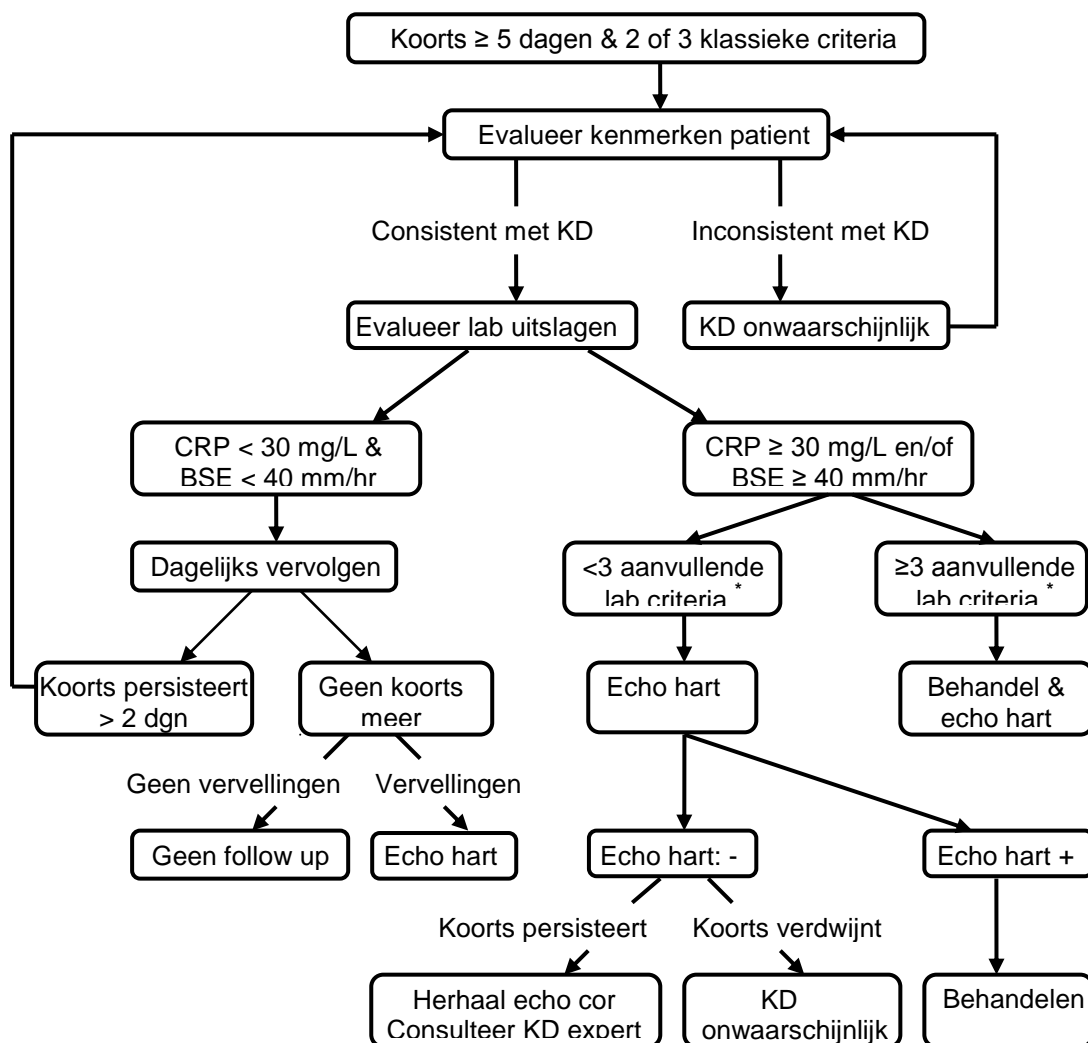
Er is sprake van een **'Incomplete ziekte van Kawasaki'** als er onvoldoende van bovenstaande 'klassieke' symptomen aanwezig zijn.

Van **'Atypische ziekte van Kawasaki'** is sprake als er onvoldoende 'klassieke' symptomen aanwezig zijn en daarnaast andere symptomen op de voorgrond staan, die over het algemeen niet bij de ziekte gezien worden. Alle organen kunnen aangedaan zijn en dit kan zich uiten in een reeks symptomen (pyurie, otitis media, aseptische meningitis, neurologische uitval, icterus, Coombs'-pos anemie, trombopenie, etc.).

Bij de verdenking op een atypische of incomplete presentatie van de ziekte van Kawasaki kunnen aangedane kinderen bij echocardiografisch onderzoek al CAA vertonen. Behandeling is dan geïndiceerd (indien <14 dagen ziek).

Bij verdenking op 'incomplete' of 'atypische' ziekte van Kawasaki' kan gebruik worden gemaakt van onderstaand flow-diagram. Indien gewenst, kan voor advies te allen tijde contact opgenomen worden met het AMC.

FLOWDIAGRAM: EVALUATIE BIJ "INCOMPLETE" ZIEKTE VAN KAWASAKI



* Aanvullende laboratorium uitslagen zijn:

- Albumine < 30 g/L
- Anemie (voor de leeftijd)
- Verhoogd ALAT
- Leukocyten > 15 x 10⁹/L
- Trombocyten na 7 dagen > 450 10⁹/L
- Urine: > 10 leukocyten per gezichtsveld (kweek negatief)

Bron: Newburger JW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association. *Pediatrics* 2004 December;114:1708-33.

Stelregels voor de vroege diagnose en noodzaak tot vroegtijdige behandeling:

- **Kinderen < 1 jaar** kunnen het beeld van "incomplete Kawasaki" vertonen, waarbij niet aan vijf criteria hoeft te worden voldaan.⁵ Bij hen is behandeling bij aanhoudende koorts gedurende meer dan 5 dagen & 3 klassieke criteria gerechtvaardigd. Kinderen onder de leeftijd van 1 jaar lopen extra risico op cardiale complicaties.
- De grootste kans op een afname van de afwijkingen aan de kransslagaders wordt bereikt door **binnen 10 dagen** na begin van de koorts behandeling met IVIG te starten.

DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

Er kan differentiaal diagnostisch (onder andere) gedacht worden aan:

- Viraal exantheem (mazelen, EBV, adenovirus, parvovirus B19)
- Bacterieel exantheem (roodvonk, toxic-shock syndroom of eerste fase van staphylococcal scalded skin, mycoplasma)
- Systeemziekte (polyarteriitis nodosa, juveniele inflammatoire artritis).

Indien er twijfel aan de diagnose ziekte van Kawasaki bestaat, volstaat het uitsluiten van mazelen (voor BMR vaccinatie), EBV, adenovirus en roodvonk, alvorens behandeling met IVIG te starten.

RICHTLIJNEN VOOR AANVULLEND ONDERZOEK

1. Bloedonderzoek:
 - VBB + diff, CRP (eventueel aangevuld met elektrolyten, kreatinine, leverfuncties, albumine)
 - Virusserologie: mazelen, EBV, eventueel CMV, parvo en antistreptolysine (AST)
 - ANF bij klinische verdenking of positieve familieanamnese voor een auto-immuunziekte
2. Urine: sediment, eiwit, glucose
3. Bacteriologische kweken
4. Virologische kweken
5. Echocardiografie
6. **ZO NODIG:** ECG (ritmestoornissen, voltages, ST-T afwijkingen)

CARDIOVASCULAIRE COMPLICATIES

Aan de volgende cardiale complicaties moet gedacht worden:

- Aneurysmata van de kransslagaders
- (Sub)klinische myocarditis
- Pericarditis met pericard-effusie,
- Milde klepinsufficiëntie
- Trombose (met eventueel myocardinfarct)

Coronaire arteriële aneurysmata

Cardiale complicaties treden meestal op tussen 7 en 28 dagen na start van de ziekte en kunnen met echocardiografie gedetecteerd worden.

Er kunnen twee verschillende definities gebruikt voor het **vaststellen van aneurysmata**:

Criteria Japanese Ministry of Health²:

- Kinderen <5 jaar: diameter >3 mm
- Kinderen >5 jaar: diameter >4 mm
- Of een segment >1.5 keer de diameter van een aanliggend segment

Z-scores^{3,4}:

- Z-score >2.5
- Bij z-scores wordt genormaliseerd voor BSA. Internationaal wordt aangeraden z-scores te gebruiken om misclassificatie te voorkomen (vooral bij kleine kinderen).
- Voor het berekenen van coronaire z-scores zie (“Boston-criteria”):
<http://parameterz.blogspot.nl/2008/09/coronary-artery-z-scores.html>
- Aneurysmata kunnen, op basis van z-scores verder worden ingedeeld in 3 groepen:
 - o Kleine aneurysmata: z-score +2.5 - +5
 - o Grote aneurysmata: z-score + 5-+ 10
 - o Giant aneurysmata: z-score ≥ + 10.

Giant aneurysmata

Er is sprake van zogenaamde “giant” aneurysmata bij een diameter boven de 8 mm bij leeftijd >1 jaar; een diameter boven de 6 mm bij een leeftijd <1 jaar of bij een z-score >+10.

Risicofactoren op het ontstaan van cardiale complicaties zijn:⁵

- Mannelijk geslacht
- Jonge leeftijd (< 1 jaar)
- Uitstel van therapie (> 10 dagen na het begin van de koorts)
- Persisteren symptomen en/of slechte klinische reactie op 1^e dosis IVIG

Aneurysmatische afwijkingen kunnen soms ook aan andere grote arteriën voorkomen, zoals aan de aorta, arteria subclavia of arteria renalis.

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

Standaardbehandeling bestaat uit de toediening van intraveneuze immuuglobulinen (IVIG) en gebruik van aspirine. De incidentie van coronaire vaatschade wordt met deze behandeling grofweg gehalveerd tot <10%, resulterend in een verbetering van cardiale complicaties op korte- en lange termijn.⁶

1. ACUTE FASE

Standaard behandeling bestaat uit intraveneuze IVIG en Acetylsalicylzuur (ASA)

A. Indicatie voor starten therapie

Kind > 1 jaar: aanhoudende koorts (≥ 5 dagen) & min. **vier** klassieke criteria

Kind < 1 jaar: aanhoudende koorts (≥ 5 dagen) & min. **drie** klassieke criteria

Dosering

IVIG 2 g/kg éénmalig i.v. in 8 - 12 uur

Nb. bij decompensatio cordis in 2 dagen 1 g/kg/dag, of in 5 dagen 400 mg/kg/dag.

ASA 80 - 100 mg/kg/dag in 4 doses p.o. zolang patiënt koorts heeft

Na normaliseren van de temperatuur: ASA in een lage dosering van 3 - 5 mg/kg/dag gedurende 6 - 8 weken.

Indien goede reactie op IVIG en fors dalen CRP kan ontslag volgen met vroegtijdige controle op de polikliniek met bloedcontrole en echocardiografie.

B. Persisteren van de symptomen van de ziekte van Kawasaki

Bij persisteren van de koorts meer dan 36-48 uur na start van de behandeling met IVIG, behandeling herhalen in dezelfde dosering (dus: IVIG 2 g/kg, wederom éénmalig i.v.).

Indien na tweemaal behandeling met IVIG de symptomen aanhouden, wordt gesproken van **IVIG-resistentie**.

Indien er sprake is van IVIG-resistentie, is in eerste instantie behandeling met corticosteroïden geïndiceerd in de vorm van een **stootkuur methylprednisolon** (15 - 30 mg/kg in 2 uur, gedurende 3 dagen), onder controle van bloeddruk en glucose in de urine. Afhankelijk van de klinische reactie en echografische bevindingen, eventueel verder met een oraal prednison afbouwschema. Graag overleg met het AMC.

Een enkele keer persisteren de symptomen ook ondanks de methylprednisolon stootkuur. Ook dan vragen we contact met het AMC op te nemen.

C. Recidiveren van de symptomen van de ziekte van Kawasaki

In ongeveer 10% van de patiënten recidiveren de klinische symptomen van de ziekte van Kawasaki kort na ontslag. Koorts binnen 1 maand na ontslag is daarom een serieus symptoom! Bij een recidief van het (incomplete) ziektebeeld is opnieuw behandeling met IVIG geïndiceerd (in een dosering van 2 g/kg, eenmalig i.v.).

2. RECONVALESCENTIE FASE

Indien geen cardiale complicaties zijn opgetreden kan na 6 - 8 weken de therapie met ASA worden gestaakt. Wanneer wel cardiovasculaire afwijkingen zijn vastgesteld, wordt geadviseerd de ASA te continueren en gedurende het eerste jaar elke 2 - 4 maanden cardiologisch te evalueren tot een stabiele situatie is ontstaan of de vaatafwijkingen zijn verdwenen.

In ongeveer 50% van de kinderen zullen afwijkingen aan de kransslagaders persisteren. Indien de afwijkingen persisteren, is continueren van de therapie zinvol, met (minimaal) jaarlijkse cardiologische controles. Coronairangiografie, MRI, nucleaire inspanningsscan dan wel CT-scans worden op indicatie verricht.

Giant aneurysmata

In geval van "giant" aneurysmata (>6mm bij kind jonger dan 1 jaar, >8mm bij kind ouder dan 1 jaar of z-score >10) dient frequente cardiologische evaluatie plaats te vinden. Er bestaat een verhoogd risico op wandstandige thrombusvorming in deze aneurysmata. Hierbij bestaat het risico op een myocardinfarct en overlijden door acute afsluiting ten gevolge van een trombo-embolie. Dit risico is groter dan het risico op ruptuur van een aneurysmatische verwijding.

In geval van een giant aneurysma moet antistolling gestart worden **NAAST** de Ascal. Overleg is altijd mogelijk.

Starten van therapeutische hoeveelheden sintromitis wordt aanbevolen.

- Streefwaarde INR: 2,0 - 2,5.

Vanwege gelijktijdig Ascal-gebruik:

- Start adequate maagprotectie
- Geef uitleg over blauwe plekken, die op zich niet ernstig zijn.
- Overweeg dosis vermindering bij (mucosale) bloedingsneiging (bv. tandenpoetsen, bloedneuzen)
- Vitamine K (1 of 5 mg tablet of poeder) voor gebruik bij een zéér forse bloeding
- Correctie antistolling bij geplande chirurgische ingrepen:
STOP Ascal 5 - 7 dagen voorafgaand aan de ingreep
STOP sintromitis en geef vitamine K gedurende 3 dagen gevolgd door INR controle

Indien inname van sintromitis niet mogelijk is, kan fraxiparine subcutaan gestart worden. Streefwaarde anti-Xa (controle 4 uur na de ochtendgift): 0.4 - 0.6.

Overslaan van ochtendgift staat kleine niet-bloedige ingreep op diezelfde dag toe. Ook hier geldt dat Ascal-gebruik leidt tot trombocytenuitremming gedurende 5 dagen.

CARDIALE MONITORING

Standaard cardiale monitoring:

Deze bestaat uit echocardiografische controle, en vindt plaats op:

- Week 1 (dag 0 - 4)
- Week 2 (afhankelijk van eerdere bevinding)¹
- Week 6
- Maand 6 - 12

¹ Frequentie van controle is afhankelijk van de aanwezigheid van cardiovasculaire complicaties. Indien aneurysmata aanwezig zijn, dient in de (sub)acute fase elke 1 - 2 weken gekeken te worden in hoeverre sprake is van progressieve afwijkingen en/of een risico op trombose in de verwijde vaten.

Follow-up echocardiografie

Bij afwijkingen Elke 6 – 12 maanden

Geen of genormaliseerde afwijkingen Elke 3 – 5 jaar ²

² Hierover bestaat in de literatuur geen consensus.

BMR VACCINATIE

Indien een levend verzwakt vaccin kort na behandeling met IVIG gegeven wordt, kan interferentie optreden. Hierdoor kunnen er onvoldoende antistoffen opgebouwd worden en is het kind, ondanks vaccinatie, onvoldoende beschermd. Hetzelfde kan optreden als een patiënt gevaccineerd werd kort voor behandeling met IVIG (<1-2 weken).

De huidige aanbeveling van het RIVM is om na toediening van IVIG levend verzwakte vaccins 5 tot 6 maanden uit te stellen. De BMR vaccinatie is een levend verzwakte vaccin, dat op de leeftijd van 14 maanden en 9 jaar gegeven wordt.

In ons patiëntencohort hebben we gezien dat dit interval van 5 – 6 maanden voor een deel van de Kawasaki patiënten nog te kort is, en dat tot 9 maanden na toediening van IVIG “BMR vaccinfalen” op kan treden.

Onze **aanbeveling** met betrekking tot de BMR vaccinatie is dan ook:

- BMR vaccinatie minimaal 6 maanden, maar het liefst **9 maanden**, uitstellen na toediening van IVIG voor de ziekte van Kawasaki
- Indien binnen 9 maanden na IVIG BMR gevaccineerd wordt, raden wij aan 6 weken na vaccinatie BMR IgG titers te bepalen
- Indien het gewenst is binnen 6 maanden te vaccineren (bv. in verband met buitenland bezoek), dan BMR titers controleren na vaccinatie
- Bij incomplete seroconversie is een BMR hervaccinatie geïndiceerd

Wij raden kinderartsen aan deze adviezen zelf aan ouders (en eventueel het consultatiebureau) te communiceren.

ONDERZOEK NAAR ETIOLOGIE, BELOOP EN LANGE TERMIJN EFFECTEN

Op dit moment loopt er, met toestemming van de METC (METC_2012_155) een multicenter studie om meer inzicht te krijgen in:

1. De mogelijke **infectieuze oorzaak** van de ziekte van Kawasaki: wordt de ziekte van Kawasaki veroorzaakt door een nog onbekend virus en/of ander pathogeen?
2. De **genetische factoren** die gerelateerd zijn aan de vatbaarheid voor en ziektebeloop van de ziekte van Kawasaki.
3. Betekenis van de ziekte van Kawasaki op **langere termijn** op het hart en vaatstelsel.

In de deelnemende centra zullen **alle nieuwe patiënten** gevraagd worden om deel te nemen aan de studie. Samengevat houdt deelname aan de studie het volgende in:

I. Informatiebrief en toestemmingsformulier

Graag ouders (en eventueel de patiënt zelf, indien >8 jaar) informeren en toestemming vragen voor deelname (proefpersoneninformatie laten lezen en consentformulier laten ondertekenen).

II. Afname en insturen materialen

1. PATIENT - vóór toediening van IVIG:

- EDTA (4 mL voor DNA/RNA/plasma voor genetica & ziekteverwekkers) *; bewaren en verzending op kamertemperatuur
- Faeces, urine, keelneusspoelsel; bewaren tot aan verzending in de vriezer, verzending op droogijs.

2. PATIENT - week 4-6 na 1^e ziektedag (standaard controle in eigen ziekenhuis)

- EDTA (4 mL)*

3. PATIENT – na-controle na 6 maanden (standaard controle in het AMC)

- EDTA (4 mL)*

* Indien jonger dan 1 jaar: minimaal 2 mL EDTA bloed

Al het patiëntmateriaal kan opgestuurd worden met het **formulier Cryobiologie van Sanquin CLB**. Hierop kan worden ingevuld welke afnames zijn gedaan, op welke datum en of de afnames vóór of na IVIG zijn gedaan.

4. OUDERS - afstaan speeksel voor DNA onderzoek

Voor het genetische deel van de studie, worden ook de ouders gevraagd mee te doen (zogenaamde “trio-opzet” voor TDT analyse). Dit is voor ouders heel eenvoudig door speeksel af te staan waar DNA uit geïsoleerd kan worden. Na aanmelding bij het onderzoeksteam worden de speekselbakjes naar ouders opgestuurd – met eenvoudige instructies. Deze spuugbakjes kunnen in een meegestuurde en reeds gefrankeerde retourenvelop teruggestuurd worden.

III. Klinische informatie

De kinderarts wordt verzocht om een vragenlijst betreffende de demografische en klinische kenmerken van de patiënt in te vullen en samen met de klinische ontslagbrief op te sturen naar de lokale onderzoeker.

IV. Lange-termijn polikliniek

Patiënten worden uitgenodigd na 6 maanden een afspraak te maken bij Prof. Taco Kuijpers op de lange-termijn follow-up polikliniek in het AMC (vanaf 6 maanden na de 1^e ziektedag – zie volgende bladzijde).

Contactgegevens follow-up polikliniek AMC voor maken afspraak:

Telefoon: 020 - 566 0100 (wachtkamer 1)

Email: kawasaki@amc.nl

Voor meer informatie over deze multicenter studie en deelname van patiënten en hun ouders, kunt u contact opnemen met het Kawasaki team. De studie wordt uitgebreid beschreven in het onderzoeksprotocol.

NSCK REGISTRATIE

Vanaf juli 2007 maakt de ziekte van Kawasaki deel uit van de maandelijkse NSCK registratie onder alle kinderartsen in Nederland. Wij verzoeken u vriendelijk **elke nieuwe Kawasaki** patiënt (vanaf juli 2007) aan te melden bij deze registratie. Het gaat hierbij om een (anonieme) melding met initialen en geboortedatum. Omdat het gaat om een anonieme registratie, hoeft voor het aanmelden van de patiënten en verstrekken van de klinische informatie geen toestemming aan ouders gevraagd te worden.

Na aanmelding ontvangt u een **digitale (anonieme) vragenlijst** over de klinische symptomen en het ziektebeloop. Wij hopen van harte dat u deze in wilt vullen, en samen met de klinische **(anonieme) ontslagbrief** terug wilt sturen. Voor vragen over de NSCK registratie, kunt u contact opnemen met Carline Tacke of Sanne Dietz (zie contactinformatie).

Meer informatie over de NSCK registratie “ziekte van Kawasaki” is ook te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (<http://www.nvk.nl>)

FOLLOW-UP POLIKLINIEK AMC

Aan iedere patiënt wordt na **6 - 12 maanden** de mogelijkheid geboden een afspraak te maken op de polikliniek van prof. Taco Kuijpers voor uitgebreide na-controle op risicofactoren voor "hart- & vaatziekten". Uiteraard geldt dit aanbod voor onderzoek ook voor oudere ex-Kawasaki patiënten.

De na-controle op de polikliniek zal o.a. bestaan uit:

- Uitgebreide anamnese en familiegeschiedenis
- Lichamelijk onderzoek
- Vaatonderzoek van grote vaten in de hals (IMT meting door middel van echografie)
- Bloedafname voor lipidenprofiel en BMR vaccinatie respons

Het is mogelijk een afspraak te maken, of meer informatie te krijgen over de Kawasaki follow-up polikliniek via Mw. Pearl Mau Asam (zie contactinformatie).

Indien het kind tijdens de acute fase van de ziekte van Kawasaki niet bekend was in het Emma Kinderziekenhuis, wordt vriendelijk verzocht een **kopie van de ontslagbrief** mee te geven aan ouders of op te sturen.

De informatie die van belang is in de ontslagbrief, is als volgt:

- Eerste ziekte dag (datum waarop koorts begon)
- Behandeling met IVIG, en zo ja:
 - o Datum behandeling
 - o Hoe vaak IVIG gegeven (indien >1 keer graag reden vermelden)
 - o Bijwerkingen IVIG
- Afwijkingen aan de kransslagaders (uitslag echocardiografisch onderzoek)

Na het bezoek aan de follow-up polikliniek krijgen de behandelend kinderarts en de huisarts een brief toegestuurd met daarin de uitslagen en een bespreking van de bevindingen.

CONTACT

Follow-up polikliniek

Voor informatie over de Kawasaki follow-up polikliniek en het maken van een afspraak voor de na-controle, kan contact opgenomen worden met:

Mw. Pearl Mau Asam/Marije Reijgersberg, assistentes polikliniek kinderimmunologie
Emma Kinderziekenhuis, afdeling Kinderimmunologie (H7-270)
Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam
Tel: 020 – 566 0100
Email: kawasaki@amc.nl

Onderzoek

Voor informatie over de NSCK registratie en andere onderzoekslijnen, kunt u ook contact opnemen met:

Sanne Dietz / Carline Tacke, arts-onderzoekers Kawasaki project
Emma Kinderziekenhuis, afdeling Kinderimmunologie (H7-270)
Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam
Tel: 020 – 566 2968
Email: kawasaki@amc.nl

REFERENTIES

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-1733.
2. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of the subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Ministry of Health and Welfare, Tokyo*. 1984.
3. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:242-249.
4. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007;116:174-179.
5. Tacke CE, Kuipers IM, Biezeveld MH, Groenink M, Breunis WB, Kuijpers TW. [Kawasaki disease: description of a Dutch cohort of 392 patients.]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155:A2698.
6. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341-347.