

An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study

Lucio Verdoni, Angelo Mazza, Annalisa Gervasoni, Laura Martelli, Maurizio Ruggeri, Matteo Ciuffreda, Ezio Bonanomi, Lorenzo D'Antiga

Lancet, 13.05.2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)

Hintergrund 1

- Typisch für Covid-19 sind eine interstitielle Pneumonie und ein Hyperinflammationssyndrom.
- Kinder haben kaum schwere Verläufe von COVID-19.
- Es gibt inzwischen viele Hinweise, dass COVID-19 nicht nur eine Lungenerkrankung ist.
- Die Hyperinflammation bei COVID-19 mit Cytokinsturm kann einem Makrophagenaktivierungssyndrom gleichen.

Hintergrund 2 – Kawasaki Syndrom

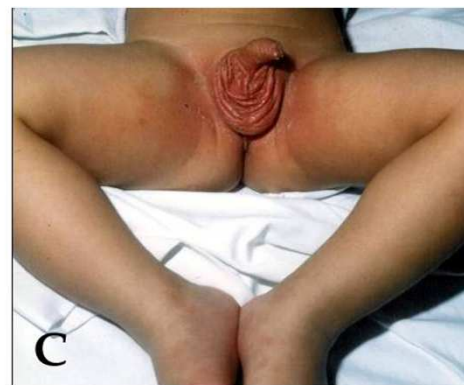
- Das Kawasaki Syndrom eine eine akute, selbstlimitierende Vaskulitis der mittleren Gefäße.
- Das Kawasaki Syndrom kommt (fast) nur bei Kindern vor.
- In der Akutphase eines Kawasakisyndroms kann es zu hämodynamischer Instabilität kommen – Kawasaki disease shock syndrom (KDSS).
- Die Ursache ist unklar, ein infektiöser Trigger wird aber vermutet.

Hintergrund 3 – Kawasaki Syndrom

Diagnosekriterien

The diagnosis of Kawasaki disease requires the presence of fever lasting at least 5 days* without any other explanation combined with at least 4 of the 5 following criteria:

- Bilateral bulbar conjunctival injection
- Oral mucous membrane changes, including injected or fissured lips, injected pharynx, or strawberry tongue
- Peripheral extremity changes, including erythema of palms or soles, edema of hands or feet (acute phase), and periungual desquamation (convalescent phase)
- Polymorphous rash
- Cervical lymphadenopathy (at least 1 lymph node >1.5 cm in diameter)



<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kawasaki.PNG>

Methoden

- Retrospektive Analyse der Krankengeschichten aller Patienten mit Diagnose eines Kawasaki-Syndroms die zwischen 1.1.2015 und 20.4.2020 ins Hospital Papa Giovanni XXIII (Bergamo, Italien) aufgenommen wurden
- Hospital Papa Giovanni XXIII: 1300 pädiatrische Aufnahmen pro Jahr, grösste pädiatrische IPS Norditaliens

Methoden: Patienten/Einschlusskriterien

- Einschluss der Patienten gemäss AHA Diagnose (siehe oben) + atypische Präsentationen (die etwas weniger genau definiert sind)
- Alle Diagnosen durch den Hauptautor gestellt
- KDSS definiert als syst. Blutdruckabfall >20% oder Zeichen der peripheren Hypoperfusion

Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt:

1. Gruppe: Vorstellung zwischen 1.1.2015 und 17.2.2020
2. Gruppe: Vorstellung zwischen 18.2.2020 und 20.4.2020

Methoden: Diagnose von SARS-CoV-2

- Patienten und Betreuungspersonen wurden nasopharyngeal und oropharyngeal abgestrichen für PCR
- Bei den neueren Patienten wurde zusätzlich eine Serologie durchgeführt, Positivität für IgG oder IgM wurde als Beweis für eine vorangehende Infektion gewertet

Methoden: Behandlung

- Alle Patienten erhielten IVIG.
- Zusätzlich in Abhängigkeit des Kobayashi Scores (Risiko für IVIG Resistenz) Aspirin und Methylprednisolon

Resultate

	Group 1	Group 2	p value
Time of presentation	Until February, 2020	March–April, 2020	NA
Number of patients	19	10	NA
Age at onset, years	3.0 (2.5)	7.5 (3.5)	0.00035
Incidence	0.3 per month	10 per month	<0.00001
Sex	NA	NA	0.13
Female	12	3	NA
Male	7	7	NA
Incomplete Kawasaki disease	6/19 (31%)	5/10 (50%)	0.43
CRP, mg/dL	16.3 (8.0)	25 (15.3)	0.05
ESR, mm/h	82 (29)	72 (24)	0.38
White cell count, × 10 ⁹ per L	19.4 (6.4)	10.8 (6.1)	0.0017
Neutrophils	71.9% (17.2)	84.5% (5.7)	0.034
Lymphocytes, × 10 ⁹ per L	3.0 (1.8)	0.86 (0.4)	0.0012
Haemoglobin, g/dL	10.8 (2.0)	11 (1.2)	0.79
Platelets, × 10 ⁹ per L	457 (96)	130 (32)	<0.00001
Albumin, g/dL	3.3 (0.5)	3.2 (0.3)	0.55
Sodium, mEq/L	134.7 (1.6)	130.8 (3.9)	0.0011
AST, U/L	120 (218)	87 (70)	0.64
ALT, U/L	92 (122)	119 (217)	0.67
Ferritin, ng/mL	187 (89)	1176 (1032)	0.011

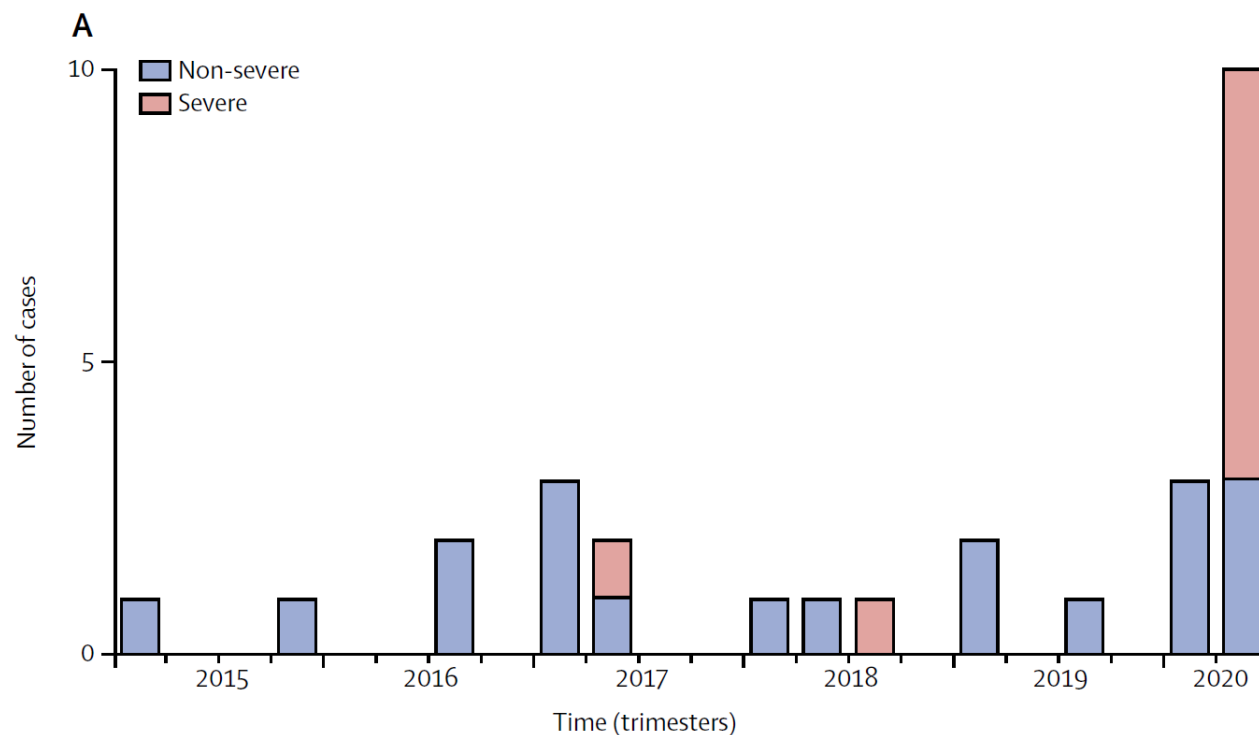
Resultate

	Group 1	Group 2	p value
Time of presentation	Until February, 2020	March–April, 2020	NA
Number of patients	19	10	NA
Triglycerides, mg/dL	..	239 (108)	..
Fibrinogen, mg/dL	543 (300)	621 (182)	0.51
D-dimer, ng/mL	3244 (943)	3798 (1318)	0.52
CPK, IU/L	61 (28)	85 (64)	0.19
Troponin I, ng/L	..	1004 (1862)	..
proBNP, ng/L	..	1255 (929)	..
Kobayashi score ≥ 5	2/19 (10%)	7/10 (70%)	0.0021
MAS ¹⁸	0/10 (0%)	5/10 (50%)	0.021
KDSS ¹⁴	0/10 (0%)	5/10 (50%)	0.021
Abnormal echocardiography	2/19 (10%)	6/10 (60%)	0.0089
Adjunctive steroid treatment	4/19 (16%)	8/10 (80%)	0.0045
Inotropes treatment	0/19 (0%)	2/10 (20%)	0.11
Response to treatment	19/19 (100%)	10/10 (100%)	1

Data are mean (SD) or n/N (%), unless otherwise stated. SARS-CoV-2=severe acute

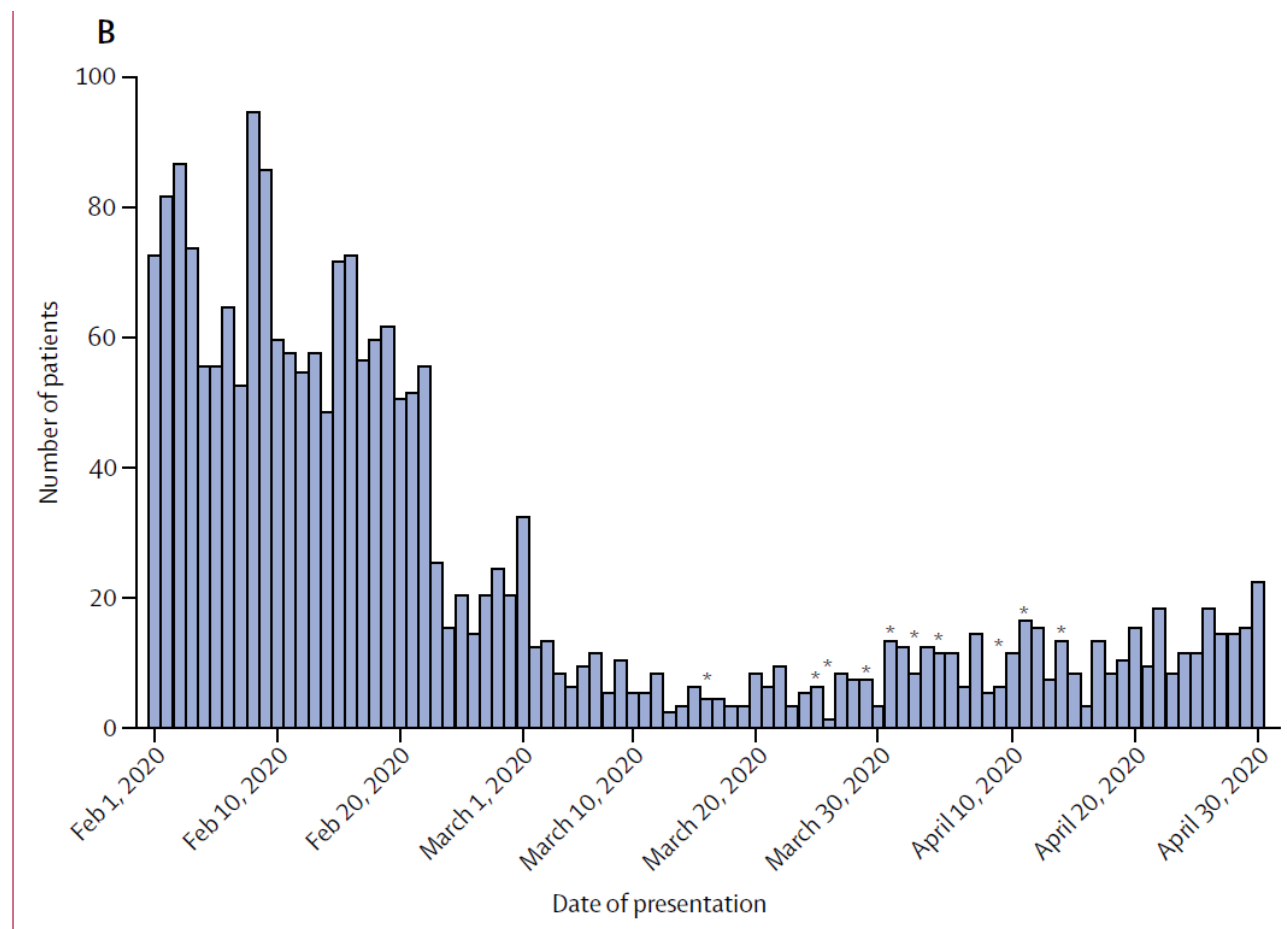
Resultate

- Frequency of Kawasaki disease at the paediatric emergency department of Hospital Papa Giovanni XXIII of Bergamo, Italy, in the past 5 years, by case severity.



Resultate

- Number of patients presenting to the paediatric emergency department during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 epidemic, and date of presentation of ten patients with Kawasaki-like disease (indicated by asterisks).



Resultate

- In Bezug auf die Notfallstationskonsultationen Erhöhung der Inzidenz des Kawasakisyndroms von 0.019% auf 3.5% (odds ratio 184; $p < 0.0001$)

Diskussion

- Seit Beginn der COVID Epidemie zeigt sich im Einzugsgebiet des Spitals eine Erhöhung der Inzidenz des Kawasakisyndroms um mindestens den Faktor 30.
- Die neuen Fälle unterscheiden sich deutlich von den bisherigen Kawasakisyndrom Fällen (ältere Patienten, schwerere Verläufe).
- Autoren empfehlen Begriff «Kawasaki like Syndrome»
- Nur 2 Patienten mit positiver PCR → verzögerte Immunreaktion?
- Insgesamt selten (maximal 1/ 1000 exponierten Kindern)

Limitationen

- Nicht nur Single Center, sogar nur ein einzelner Arzt
- Es wurden nur Patienten mit etablierter Diagnose «Kawasaki Syndrom» eingeschlossen, kein Chart Review aller Patienten (grosszügigere Diagnosestellung während Epidemie?)
- Einschlusskriterien (atypische Präsentation) unscharf
- Verschiebung von Patienten aus anderen Zentren nicht ausgeschlossen
- SARS Diagnostik (insbes. Serologie) nur bei rezenten Fällen
- Viele Pathogenese Überlegungen im Paper, die sehr spekulativ sind

Fragen, Diskussion?



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil,
E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla,
R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes,
D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh,
G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar,
C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess,
T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, and H.C. Lane,
for the ACTT-1 Study Group Members*

- The primary analysis of the NIAID study (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) was published in NEJM this morning.
- Methodology
 - Double-blind, randomized, placebo-controlled trial
 - Intravenous remdesivir in adults hospitalized with Covid-19 with evidence of lower respiratory tract involvement
 - 1059 Patients included
 - The primary outcome was the time to recovery, defined by either discharge from the hospital or hospitalization for infection control purposes only
- Key results
 - Patients in the Remdesivir arm had a median recovery time of 11 days as compared with 15 days in those who received placebo ($P < 0.001$)
 - The Kaplan-Meier estimates of mortality by 14 days were 7.1% with remdesivir and 11.9% with placebo
 - Serious adverse events were reported for 21.1% patients in the remdesivir group as compared to 27.0% in the placebo group
 - The benefit of treatment with remdesivir was strongest in patients with a baseline ordinal score of 5 – those who required oxygen but were not on mechanical ventilation.
 - In this patients group (patients receiving oxygen and without mechanical ventilation): the rate ratio for recovery was 1.47 (95% CI, 1.17 to 1.84) -for remdesivir relative to placebo-; and we can observe 4.5 time less death: 2,4% (Remdesivir; 4 deaths) vs 10,9% (Placebo; 19 deaths), HR=0,22 (0,08-0,58)

Table 2. Outcomes Overall and According to Score on the Ordinal Scale in the Intention-to-Treat Population.*

	Overall*		Ordinal Score at Baseline							
			4		5		6		7	
	Remdesivir (N=538)	Placebo (N=521)	Remdesivir (N=67)	Placebo (N=60)	Remdesivir (N=222)	Placebo (N=199)	Remdesivir (N=98)	Placebo (N=99)	Remdesivir (N=125)	Placebo (N=147)
Recovery										
No. of recoveries	334	273	61	47	177	128	47	43	45	51
Median time to recovery (95% CI) — days	11 (9–12)	15 (13–19)	5 (4–6)	6 (4–8)	7 (6–8)	9 (7–11)	16 (NE–10)	22 (NE–12)	NE–NE	28 (NE–22)
Rate ratio (95% CI)†	1.32 (1.12–1.55 [P<0.001])		1.38 (0.94–2.03)		1.47 (1.17–1.84)		1.20 (0.79–1.81)		0.95 (0.64–1.42)	
Mortality										
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.47–1.04)		0.46 (0.04–5.08)		0.22 (0.08–0.58)		1.12 (0.53–2.38)		1.06 (0.59–1.92)	
No. of deaths by day 14	32	54	1	1	4	19	13	13	13	19
Kaplan–Meier estimate — % (95% CI)	7.1 (5.0–9.9)	11.9 (9.2–15.4)	1.5 (0.2–10.1)	2.5 (0.4–16.5)	2.4 (0.9–6.4)	10.9 (7.1–16.7)	15.2 (9.0–25.0)	14.7 (8.7–24.3)	11.3 (6.7–18.8)	14.1 (9.2–21.2)
Ordinal score at day 15 (±2 days) — no. (%)‡										
Patients with baseline and day 15 score data — no.	434	410	60	51	196	161	71	77	101	115
1	99 (22.8)	76 (18.5)	22 (36.7)	15 (29.4)	54 (27.6)	45 (28.0)	13 (18.3)	7 (9.1)	10 (9.9)	8 (7.0)
2	158 (36.4)	127 (31.0)	25 (41.7)	21 (41.2)	95 (48.5)	66 (41.0)	28 (39.4)	27 (35.1)	6 (5.9)	10 (8.7)
3	11 (2.5)	6 (1.5)	7 (11.7)	4 (7.8)	4 (2.0)	2 (1.2)	0	0	0	0
4	23 (5.3)	20 (4.9)	1 (1.7)	3 (5.9)	12 (6.1)	7 (4.3)	4 (5.6)	4 (5.2)	6 (5.9)	6 (5.2)
5	34 (7.8)	40 (9.8)	3 (5.0)	5 (9.8)	14 (7.1)	6 (3.7)	2 (2.8)	7 (9.1)	15 (14.9)	22 (19.1)
6	16 (3.7)	14 (3.4)	1 (1.7)	0 (0)	1 (0.5)	3 (1.9)	6 (8.5)	6 (7.8)	7 (6.9)	5 (4.3)
7	60 (13.8)	72 (17.6)	0 (0)	2 (3.9)	12 (6.1)	12 (7.5)	5 (7.0)	13 (16.9)	43 (42.6)	45 (39.1)
8	33 (7.6)	55 (13.4)	1 (1.7)	1 (2.0)	4 (2.0)	20 (12.4)	13 (18.3)	13 (16.9)	14 (13.9)	19 (16.5)
Odds ratio (95% CI)	1.50 (1.18–1.91 [P=0.001])		1.51 (0.76–3.00)		1.31 (0.89–1.92)		1.60 (0.89–2.86)		1.04 (0.64–1.68)	