

COVID-19 und PID

Datenlage August 2021

COVID-19 und Immundefekte

- Verläufe bei bekannten PID
 - Übersichten, multizentrische Studien
 - Einzelpublikationen
 - XLA
 - Kombinierte ID
 - Andere monogene PID
- Konvaleszentenplasma?
- Weitere Defekte
 - Neue PID
 - PID-Phänokopien
- Erste Daten zu SARS-CoV-2 Impfungen bei PID

Übersichten

meist CVID

COVID-19 Übersichten (1)

- Analysiert: 94 Patienten mit unterschiedlichen PID und COVID-19 mit medianem Alter von 25-34 Jahren
- Grundkrankheiten: 56% mit Antikörpermangelkrankungen, der Rest andere PID
- Klinik:
 - Asymptomatisch: 10
 - Ambulant behandelt: 25
 - Stationär ohne Intensivstation: 28
 - Nicht-invasive O2-Therapie: 13
 - Intensivstation/Beatmung: 18/12
 - Verstorben: 9

COVID-19 Übersichten (2)

Erkrankung	Anzahl Patienten	Hospitalisiert	Verstorben
CVID	23	13	8
Andere Ak-Mangel	12	6	1
CID	4	1	1
XLA	4	1	0
PS-Ak Mangel	3	2	1
CGD	3	1	0
NF- κ B Haploinsuff.	2	1	1
CTLA-4 Defekt	1	1	1
ICOS Mangel	1	0	0

COVID-19 Übersichten (3)

- 68 Patienten mit CVID und PCR-nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion, Alter 22-68 Jahre, 48 unter IgG-Substitution
- 53 mit CVID-bedingter Komorbidität
- Verläufe:
 - Mild, kein O2-Bedarf: 39/68 Patienten
 - Mäßig/schwer, O2-Bedarf, keine Intubation: 20/68 Pat.
 - Kritisch, Intubation/Beatmung: 7/68 Pat.
 - Verstorben: 9/68 Patienten zwischen 35 bis >75 Jahre
- Aber: Systematische prospektive Studien fehlen

COVID-19 Übersichten (4)

Immuno-deficiency	# of Patients (# Females)	Age Range	# Out-patient*	# Hospital Ward*	# ICU*	# Recovered	# Died	Ref.
CVID	49 (21)	8 to 75+	20	17	12	41	8	[19, 22–29]
XLA	12 (0)	5 to 54	3	9	0	12	0	[25–29]
ARA	3 (0)	35 to 64	2	0	1	3	0	[25, 26]
Hypogamma, unspecified	4 (3)	3 to 75+	2	1	1	3	1	[25, 26]
Ig Deficiency	5 (2)	8 to 75+	1	1	3	3	2	[20, 25, 26]
HIGM	6 (1)	6 to 30	4	2	0	6	0	[25, 27, 28]
Syndromic Ab deficiency	2 (0)	3-12; 35 to 44	0	1	1	1	1	[26]
APDS PIK3R1	1 (1)	25-35	1	0	0	1	0	[26]
TOTAL	82 (28)		33	31	18	70	12	

CVID: Common Variable Immunodeficiency; XLA: X-linked Agammaglobulinemia; ARA: Autosomal Recessive Agammaglobulinemia; HIGM: Hyper-IgM Syndrome; APDS PIK3R1: Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome

COVID-19 Übersichten (5)

- Analysiert:
 - 20 PID-Patienten aus Israel, Alter 0;4 – 60 Jahre mit verschiedenen Diagnosen: 1 SCID lange nach Tx, 4 HIGM, 2 XLA, 4 CVID, 5 CID, 1 ALPS-ähnlich, 2 CGD, 1 DiGeorge.
 - Insgesamt 14 Patienten unter IgG-Ersatz
- Verläufe:
 - 7 ohne Symptome
 - Keine stationäre Therapie

COVID-19 Übersichten (6)

- Analysiert: 16 Patienten, 5 davon wbl., mit unterschiedlichen PID und COVID-19. Medianes Alter 45 Jahre
- Grundkrankheiten: 9 mit CVID, 3 mit XLA, der Rest andere PID
- Klinik:
 - Hospitalisiert: 12, davon 5 auf Intensivstation
 - O2-Gabe bei 10 Patienten, Beatmung bei 5
 - Verschiedene supportive/antivirale Therapien
 - 5 Patienten mit Konvaleszentenplasma
 - Verstorben: 4 (2 CVID, 1 Hypogamma, 1 IgA/IgG2 Mangel)

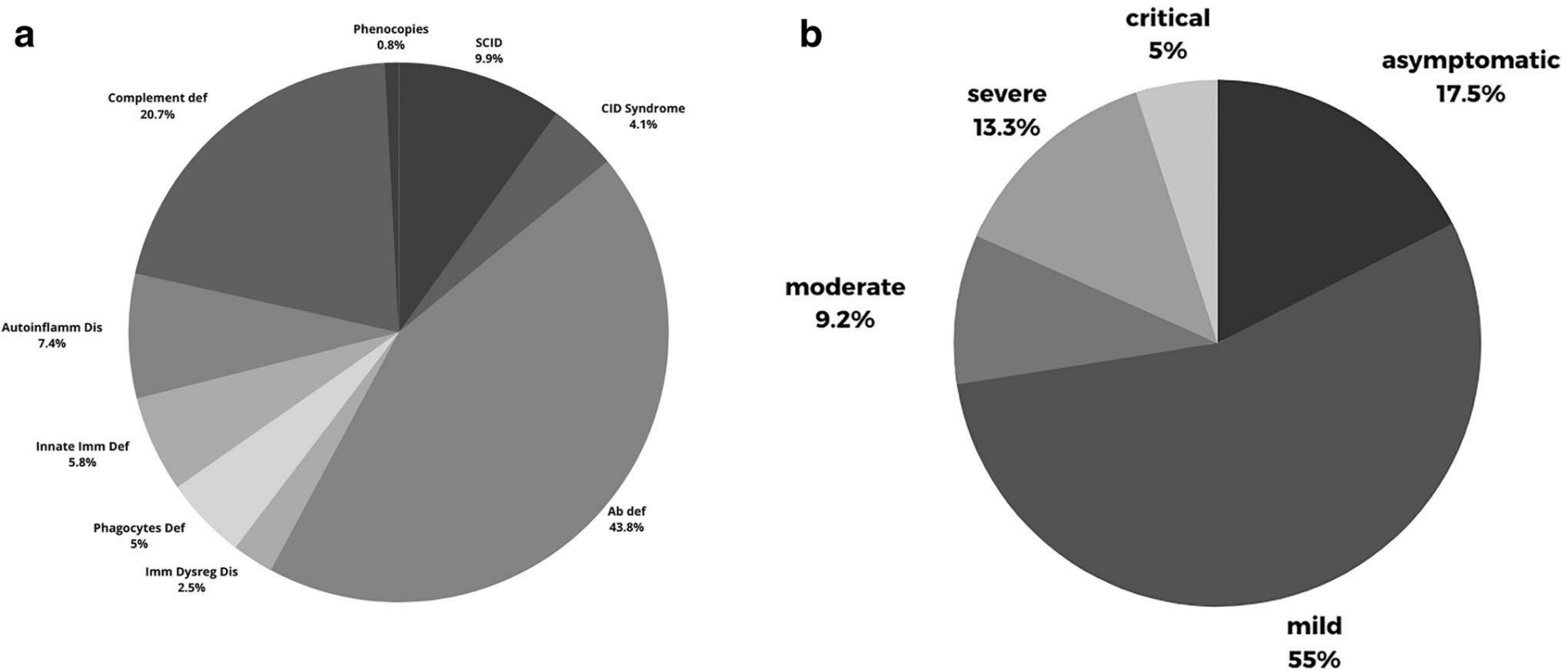
COVID-19 Übersichten (7)

- Analysiert: 31 mexikanische Patienten mit PID zwischen 5 Monaten und 56 Jahren, davon 75% mit Antikörpermangel (3 mit CID, 11 mit CVID, 7 mit XLA, 1 mit IgG-Subklassenmangel, 1 mit spezifischen Ak-Mangel, 1 mit Good-Syndrom, 1 mit Immundysregulation, 1 mit unklarer Autoinflammation, 5 mit CGD)
- Hospitalisiert 48%, Intensivstation 26%, verstorben 40% der stationären Patienten
- Kinder häufiger hospitalisiert als Erwachsene
- Verstorben: 1 WAS, 2 XLA, 1 Good-Syndrom, 1 CGD, 1 Autoinflammation

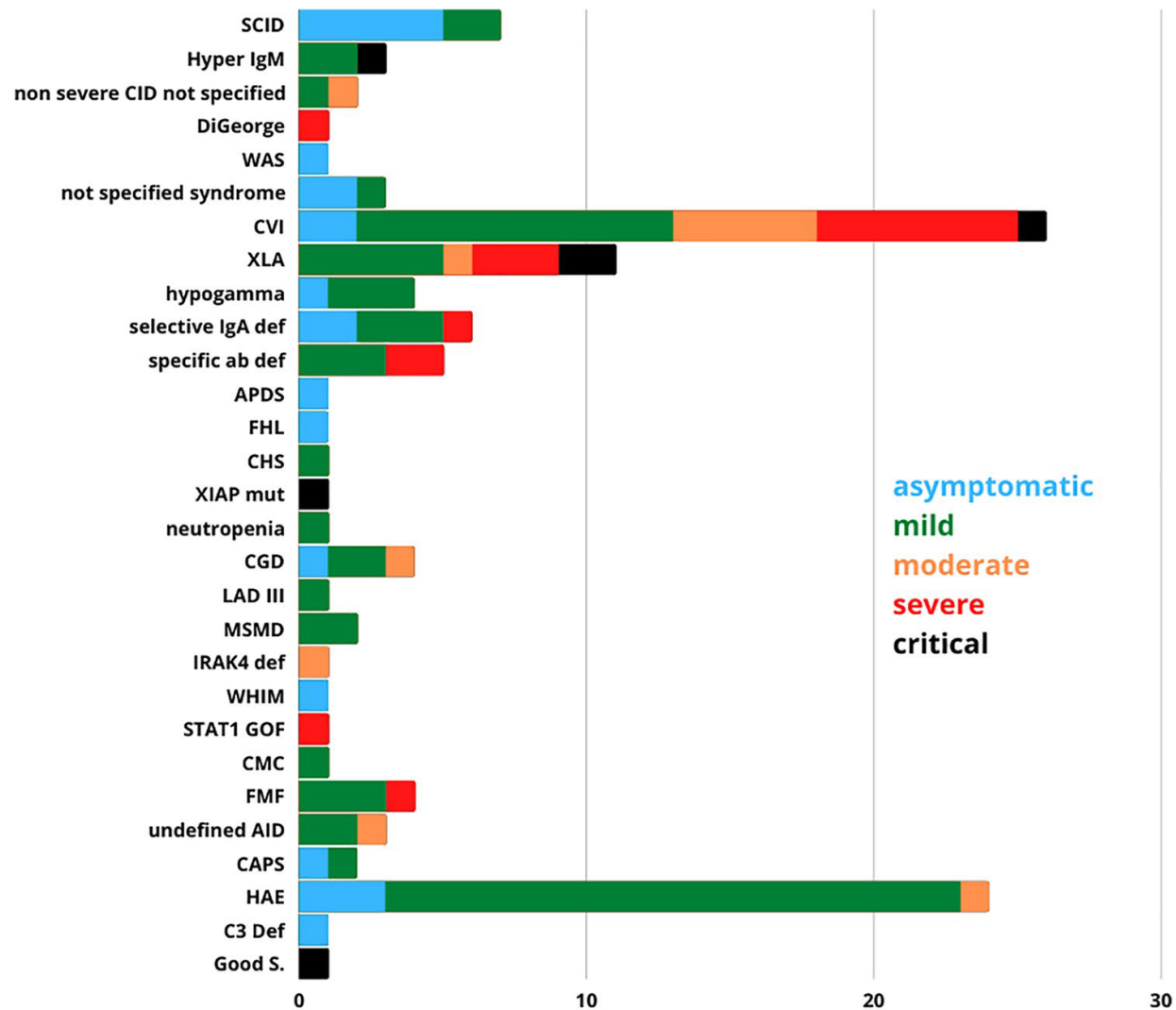
COVID-19 Übersichten (8)

- Analyse von 121 Patienten mit unterschiedlichen PID, davon 53 mit vorwiegendem Antikörpermangel
- Alter zwischen 6 Monaten und 74 Jahren
- Verläufe:
 - 21 asymptomatisch, 66 mild
 - 1 Kind mit MIS-C
 - Bei schweren Verläufen oft Komorbiditäten (Herz, Lunge)
 - Keine schweren Fälle bei HAE
 - 6 Patienten verstarben, davon 3 mit Antikörpermangel
- Insgesamt: Etwas erhöhtes Risiko bei PID

Daten im Einzelnen



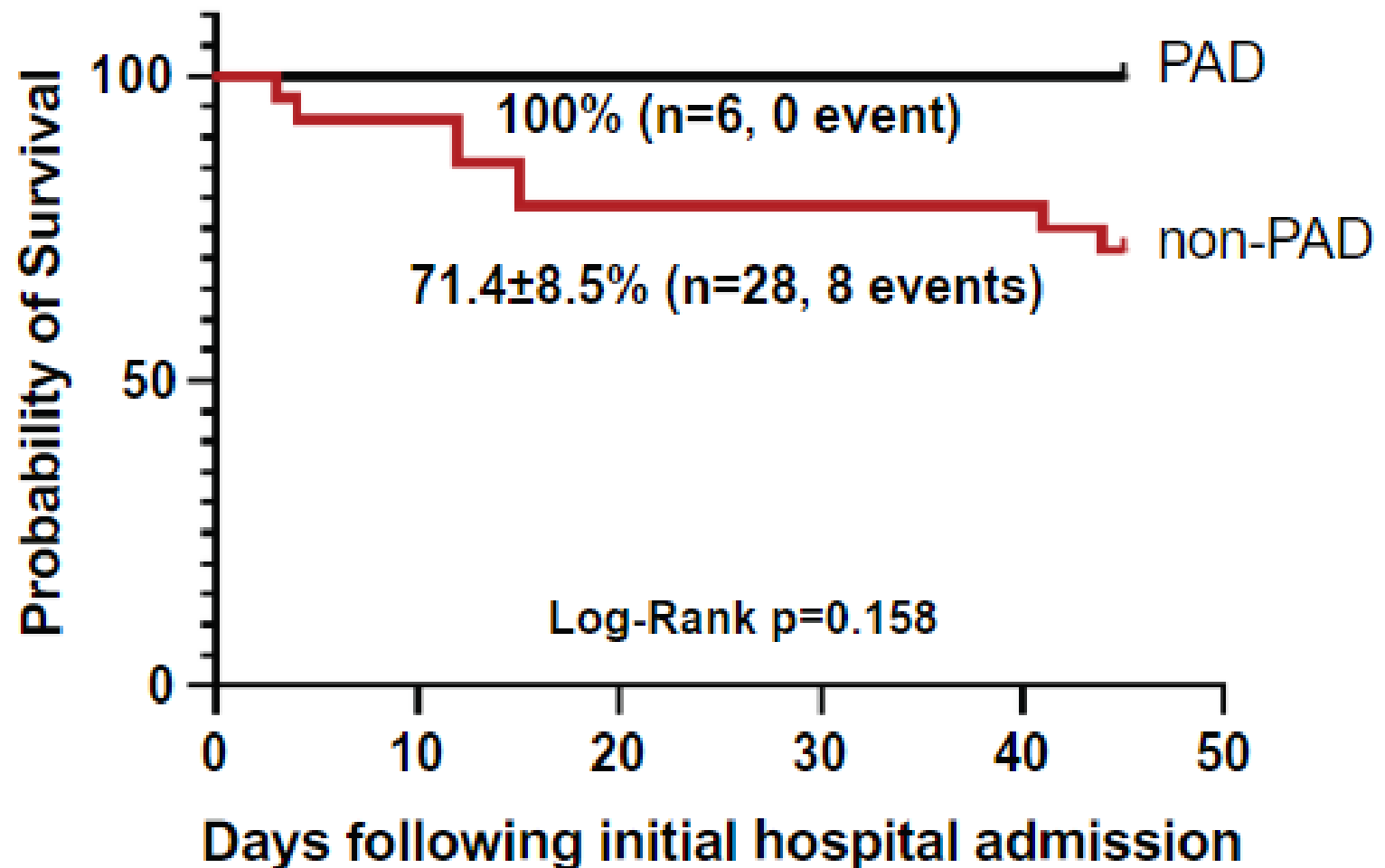
Daten im Einzelnen



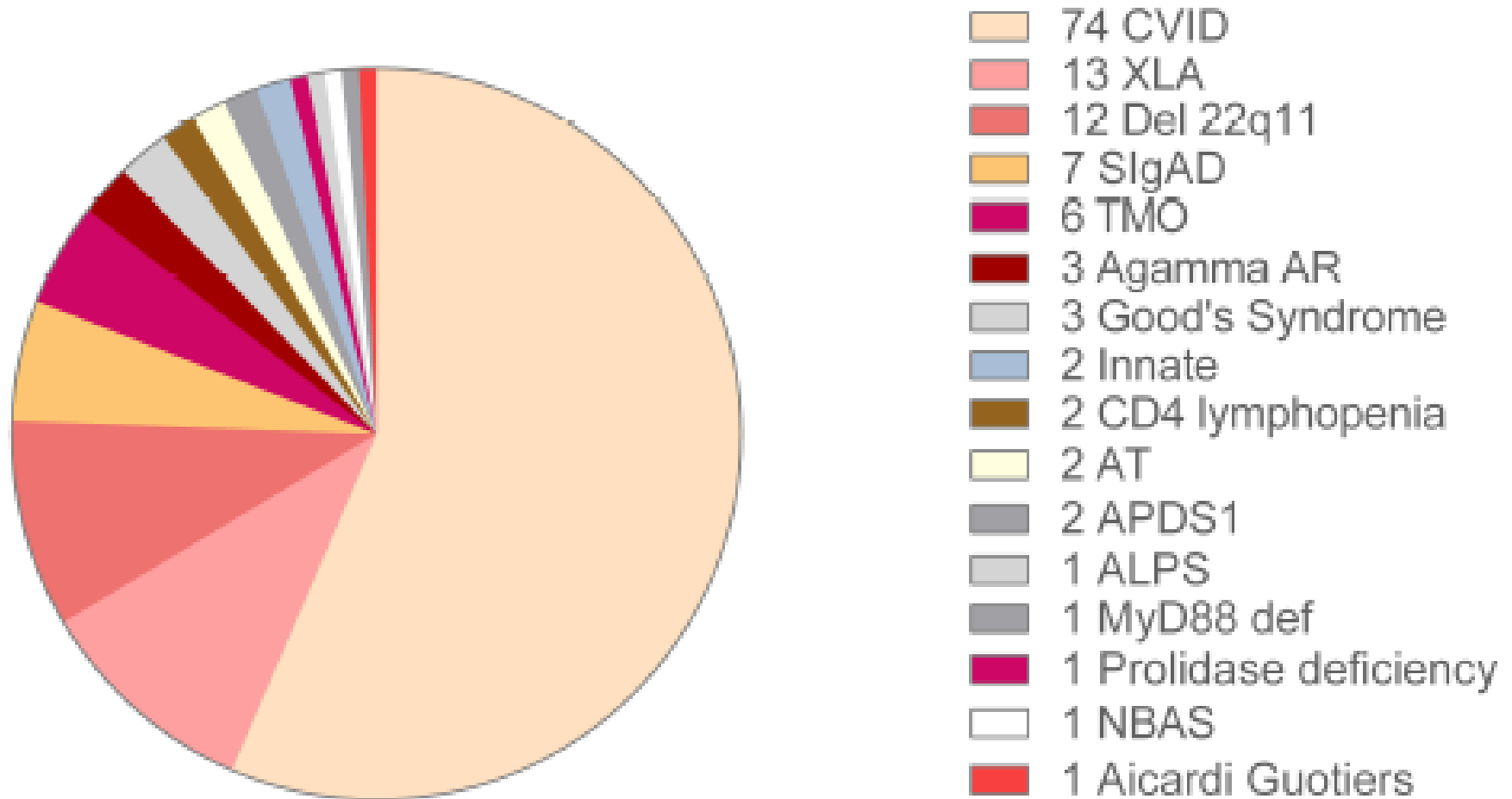
COVID-19 Übersichten (9)

- Analyse von 34 Patienten mit unterschiedlichen PID
- COVID-19 Diagnose mit PCR (25) oder CT (9)
- Patienten:
 - 16 mit CID
 - 6 mit Antikörpermangel
 - 6 mit Immundysregulation
 - 2 mit Defekten der Innate Immunity, 1 mit Autoinflammation
- Verstorben 8 Patienten, keiner mit Antikörpermangel

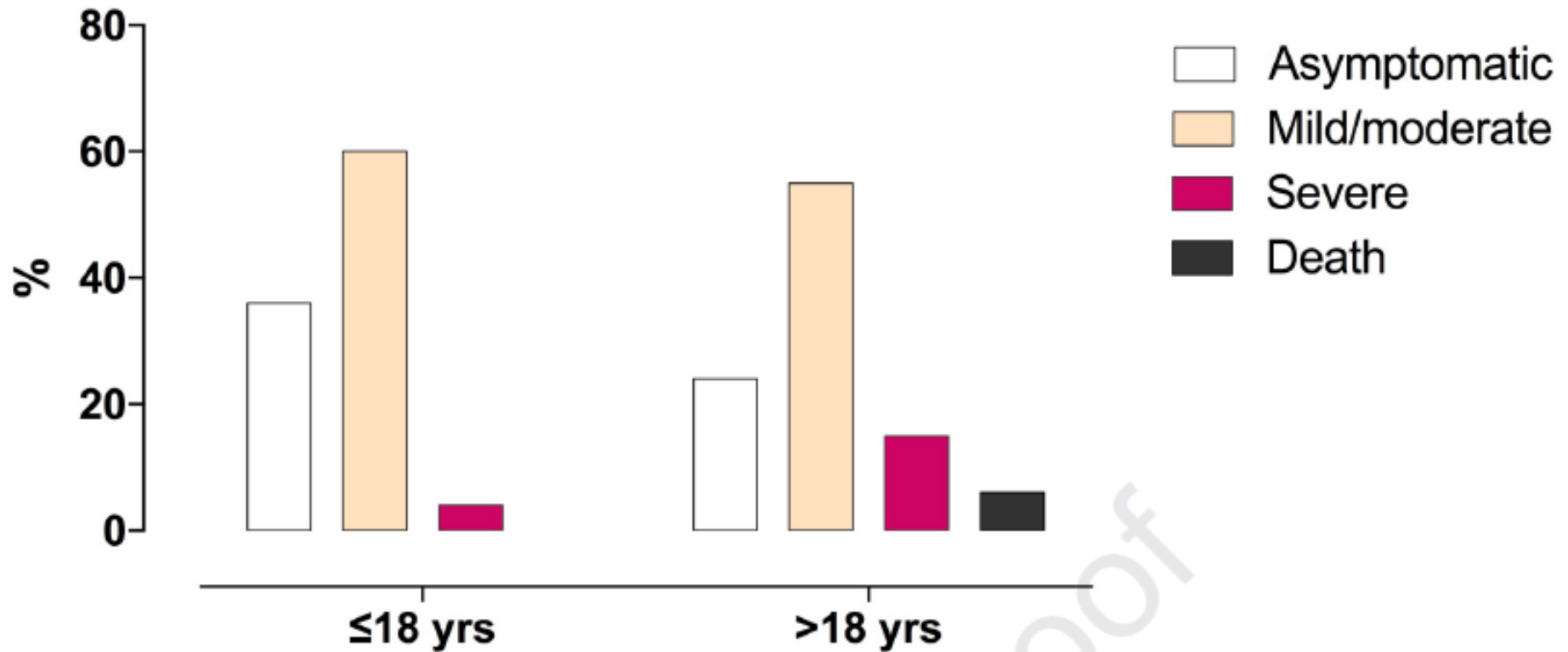
Überlebenswahrscheinlichkeit



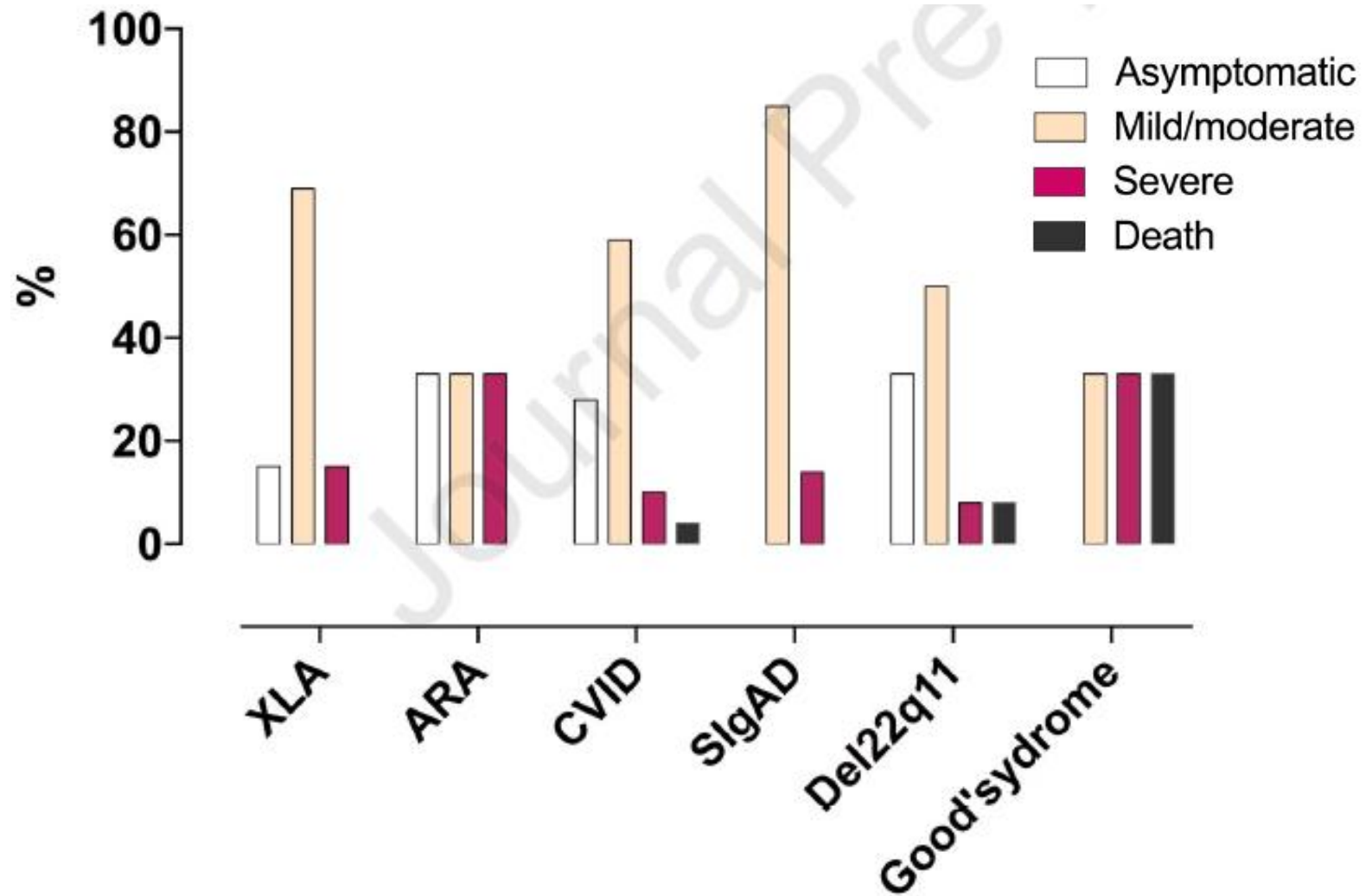
COVID-19 bei PID: Verteilung (Italien)



COVID-19 bei PID: Verläufe (Italien)



COVID-19 bei PID: Diagnosen (Italien)



Einzelpublikationen

Einzelpublikationen (1)

- Analysiert: 7 Patienten (34 bis 59 Jahre alt)
 - 1 Patient mit autosomal rezessiver Agammaglobulinämie: Asymptomatisch, keine Intensivstation, Erholung
 - 1 Patient mit X-chromosomaler Agammaglobulinämie: Hohes Fieber, keine Intensivstation, Erholung
 - 5 Patienten mit CVID: Alle mit hohem Fieber und Dyspnoe, 3 auf Intensivstation, 1 Patient verstirbt, die anderen erholen sich
- Alle Patienten erhielten kein Konvaleszentenplasma

Einzelpublikationen (2)

- Patient: 42-jähriger Mann mit CVID
- Besonderheiten: 6 Monate vor COVID-19 kein IgG-Ersatz (Finanzierungsprobleme), Übergewicht
- Stationär: Erhebliche supportive Therapie, IgG-Ersatz
- Verlauf: Zunächst leichte Besserung, ab Tag 20 wieder Verschlechterung, Exitus an Tag 30, vermutlich durch Staphylokokkensepsis

Einzelpublikationen (3)

- Bericht über 10 Patienten mit CVID und SARS-CoV-2
- 7 Patienten erhielten regelmäßig IgG
- 3/10 hatten relevante Komorbiditäten
- 9/10 konnten ambulant behandelt werden, nur 1/10 wurde stationär aufgenommen (16 Tage)
- Alle 10 Patienten erholten sich von der Infektion

Einzelpublikationen (4)

- 8-jähriger Junge mit rezidivierenden Atemwegsinfektionen und Bronchiektasen, niedrigem IgA, IgM und niedrigen spezifischen Antikörpern. Diagnose CVID
- Regelmäßige i.v. Substitution von IgG
- Bei SARS-CoV-2 Infektion: Pneumonie, aber kein O2-Bedarf, Entlassung nach 7 Tagen

Antikörpermangel: Immunantwort nach COVID-19

- Patienten: 5 Patienten mit Antikörpermangel (3 Hypogammaglobulinämie aus 1 Familie, 2 CVID) nach COVID-19, immungesunde Kontrollpersonen nach COVID-19
- IgG-Substitution: Nur 3 Patienten!
- Messungen: Antikörper und T-Zell Immunität Wochen nach Erkrankung
- Ergebnisse:
 - Insgesamt Antikörperbildung wie Immungesunde, robuste T-Zell Immunität
 - 1 Patient mit CVID ohne Ak-Bildung, aber mit guter T-Zell Immunität
- „Patienten“ leider nicht gut ausgewählt/charakterisiert

XLA

XLA (1)

- Patienten: 2 mit XLA im Alter von 26 und 34 Jahren unter IgG Substitution
- Beide mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion
- Beide entwickeln typische Pneumonie, benötigen aber kein O2 und keine Beatmung
- Beide erholen sich von der Infektion

XLA (2)

- Patient: 55-jähriger Mann mit XLA und Bronchiektasen, Raucher, O2-Gaben zu Hause
- Bei COVID-19 mäßig schwerer Verlauf, nach 29 Tagen SARS-CoV-2 PCR negativ. Entlassung an Tag 37
- Nach 19 Tagen zu Hause Reinfektion (?)
- Zunehmender O2-Bedarf, Palliativtherapie, Exitus

XLA (3)

- Patient mit klinisch diagnostizierter XLA
- Stationäre Aufnahme wegen schwerer Pneumonie
- Therapie mit verschiedenen Medikamenten + Konvaleszentenplasma
- Trotzdem fataler Verlauf
- Bemerkenswert: Nachweis von SARS-CoV-2 über knapp 5 Monate, dabei Entwicklung neuer Mutationen

XLA (4)

- 28-jähriger Patient mit XLA unter IgG-Substitution
- 1. stationäre Aufnahme wegen COVID-19 Pneumonie, nach Therapie Entlassung mit negativem Coronatest
- 2 Wochen nach Entlassung erneute stationäre Aufnahme mit COVID-19
- An Tag 31 Gabe von Remdesivir mit leichter Besserung, an Tag 38 Gabe von 2 monoklonalen Antikörpern
- 5 Tage danach Besserung und Viruselimination

Kombinierte ID

Kombinierte ID (1)

- 1 Säugling mit einem kombinierten B/T-Zell Defekt verstirbt an COVID-19 (bisher ist es leider nicht gelungen, Details zu erfahren, da die Zeitschrift bisher keine weiteren Daten zur Verfügung gestellt hat)

Kombinierte ID (2)

- 1,5 Jahre altes Kleinkind mit Wiskott-Aldrich Syndrom 5 Monate nach erfolgreicher somatischer Gentherapie
- Im März 2020 positiv für SARS-CoV-2 (erworben von der Mutter)
- Labor: Kaum Entzündung, keine Lymphopenie
- Virusnachweis (PCR) über 16 Tage
- Gute Antikörperbildung nach 4 Wochen

Kombinierte ID (3)

- 51-jähriger Patient mit Good-Syndrom, Thymom-Op. mit 48 Jahren
- Labor: Agammaglobulinämie, keine B-Zellen, weitgehend normale T-Zellen
- COVID-19 im November 2020
- Zunächst milder Verlauf bis zu Tag 10. Danach kontinuierliche Verschlechterung, O2-Gabe, schließlich Helm-CPAP, keine invasive Beatmung
- Röntgen Tag 12: Weitgehend weiße Lunge
- Exitus an Tag 13

Kombinierte ID (4)

- 79-jähriger Patient mit Good-Syndrom, Diagnose im Alter von 79 Jahren
- Vor Routineeingriff bei asymptomatischem Patienten PCR-Test auf SARS-CoV-2 positiv
- Nach 5 Tagen beginnende Symptome, Entwicklung einer Pneumonie bds., erheblicher O2-Bedarf (High-flow)
- Unter Therapie (IgG, Tocilizumab...) Besserung, Entlassung an Tag 22

Andere monogene Defekte

Andere Defekte (1)

- Septische Granulomatose (CGD):
 - 4 Patienten aus der Kohorte von 94 Patienten (Meyts I et al J Allergy Clin Immunol 2020 Sep 24;S0091-6749(20)31320-8): 3 überstehen COVID-19 gut, ein Patient verstirbt an einer Burkholderia cepacea Infektion
 - 1 weiterer Patient: X-CGD, Stammzell Tx ohne Engraftment, bleibende T-Lymphopenie. Ohne Virustatika milder Verlauf, allerdings prolongierte Virusausscheidung (Mantravadi V et al J Clin Immunol 2020 Oct 27;1-3)

Andere Defekte (2)

- 20 Monate altes Kleinkind mit schwerer kongenitaler Neutropenie (SCN), de novo ELANE Mutation
- Vorgeschichte mit rezidivierenden Otitiden/Pneumonien/Ulcera, Nachweis von *Ps. aeruginosa*
- Bei COVID-19 Pneumonie mit Bedarf an O₂, aber keine Beatmung
- Besserung der Neutrophilen mit 20 µg/kg G-CSF
- SARS-CoV-2 PCR positiv bis Tag 35

Andere Defekte (3)

- Hereditäres Angioödem (HAE): Bisher keine berichteten Fälle. Da SARS-CoV-2 ACE2 nicht nur als Rezeptor nutzt, sondern auch depletiert, könnte es zu einer verstärkten Bildung von Bradykinin und des-Arg (9)-Bradykinin kommen, so den Inflammationsvorgang verstärken
- Bisher aber keine Fälle berichtet

Andere Defekte (4)

- Patient: Junge mit APECED (compoundheterozygote AIRE Mutation), bei dem die Diagnose mit 6 Jahren gestellt wurde
- Klinisch Hypoparathyreoidismus, Alopezie, orale Candidiasis, nach Jahren Insulitis, NNR-Insuffizienz
- Mit 19 Jahren COVID-19 mit Pneumonie, erheblichem O₂-Bedarf und kompliziertem Verlauf. Keine Beatmung

Andere Defekte (5)

- Patienten: 4 weibliche Patienten mit APECED < 26 Jahre
- Alle mit hochtitrigen neutralisierenden Autoantikörpern gegen Typ I Interferone ($-\alpha$, $-\omega$)
- Alle machen eine COVID-19 Erkrankung durch
- Überraschend: Bei allen Patienten milder Verlauf

Andere Defekte (6)

- 7 Wochen alter Säugling aus konsanguiner Ehe
- Entwicklung einer COVID-19 Pneumonie
- Wenig später HLH (andere Viren ausgeschlossen)
- Therapie mit IgG + Dexamethason, später Tocilizumab
- Diagnose: FHL (welche Variante?)
- *Leider ist die komplette Publikation über unsere Bibliothek nicht erhältlich*

Andere Defekte (7)

- 6 Wochen alter Säugling aus konsanguiner Ehe mit Chediak-Higashi Syndrom
- Entwicklung einer HLH, getriggert durch eine Infektion mit SARS-CoV-2
- Genetisch: Nonsense Mutation im LYST Gen
- Therapie zunächst mit Protokoll HLH 2004, mit 4 Monaten erfolgreiche Stammzell Tx von einem HLA-identen Geschwister

Andere Defekte (8)

- Untersucht: 233 stationäre Patienten mit schwerem Zytokinsturm aus China
- Methode: Whole Exome Sequencing
- Ergebnisse:
 - Häufung von Mutationen in 4 Genen (UNC13D, AP3B1, RNF168, DHX58)
 - Bei schweren Verläufen besonders angereichert: Mutationen bei UNC13D (FHL3) und AP3B1 (Hermansky-Pudlak Syndrom). Assoziation dieser Mutationen mit schwerem oder auch fatalem Verlauf

Andere Defekte (9)

- Bericht: 3,5 Jahre altes Mädchen aus konsanguiner Ehe mit genetisch nicht charakterisierter autoinflammatorischer Erkrankung unter Prednisolon/MTX
- Nach 5 Tagen mit unspezifischen Symptomen schwerster und schließlich letaler Verlauf von COVID
- Genetik: 2 Mutationen
 - TBK1 homozygote Spleiß-Variante
 - TACI-Gen TNFRSF13B homozygote Missense Variante

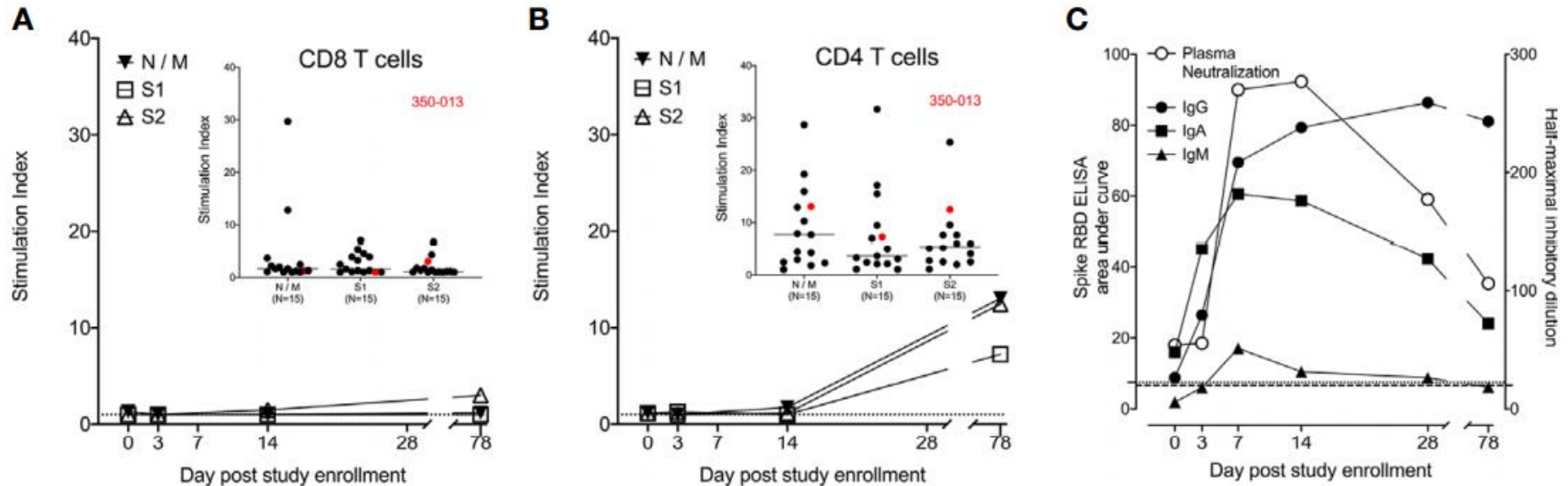
Andere Defekte (10)

- Patient: 43-jähriger Mann mit schwerem Verlauf von COVID-19
- Labor: Dauerhaft schwere Lymphopenie
- Genetisch: Autosomal-dominanter Defekt bei TICAM1 (kodiert TLR3)
- Experimenteller Einsatz von IL-7:
 - Besserung der Lymphopenie und Lymphozytenfunktion
 - Besserung der klinischen Situation und Entlassung aus Krankenhaus

COVID-19 bei fraglichem PID

- Patient: > 80-jähriger Mann mit erheblichen Vorerkrankungen
- Schwerer Verlauf von COVID-19 (40 Tage stationär, 28 Tage Beatmung)
- Immunologisch: B- und CD4-Zellen normal, CD8-Zellen über viele Wochen ▼ (PID??). CD8-Antwort auf Peptid-Pools von SARS-CoV-2 ▼▼
- Ausscheidung viraler RNA über 87 Tage

Dieser Patient: T- und B-Zell Immunität



Konvaleszentenplasma?

Plasma und Agammaglobulinämie (1)

- 3 Patienten mit XLA (10, 24, 40 Jahre alt) mit prolongiertem Verlauf zeigten unter konventioneller Therapie keine Besserung. Nach Gabe von blutgruppengleichem Konvaleszentenplasma mit einem anti-Spike Titer $\geq 1:320$ Besserung und später Entlassung (Jin H et al J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Sep 15:S2213-2198(20)30945-4)
- 1 Patient (39 Jahre alt): Nach 40-tägigem Verlauf unter konventioneller Therapie keine Besserung. Nach Gabe von Konvaleszentenplasma Besserung innerhalb 1 Woche (Mira E et al J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Sep;8(8):2793-2795)

Plasma und Agammaglobulinämie (2)

- Verlauf bei einem erwachsenen Patienten mit XLA
 - SARS-CoV-2 Virusnachweis 11. März 2020
 - Stationäre Aufnahme nach 16 Tagen
 - Therapie mit vermutlich antiviralen Substanzen, diversen Antibiotika, IgG Substitution
 - Trotzdem Fieber $> 40^{\circ}\text{C}$ und Ateminsuffizienz, ICU
 - Am 10. April Gabe von anti-IL-6R + Konvaleszentenplasma, letzteres erneut am 21. April
 - Klinische Besserung in wenigen Tagen, am 15. April erstmals kein Virusnachweis (PCR) mehr, Viruskultur am 24. April +, am 18. Mai –
 - Entlassung am 5. Mai

Plasma und Agammaglobulinämie (3)

- 34-jähriger Patient unter regulärer IgG Substitution
- Initial: Erhöhte Temperatur, im Röntgenbild Infiltrate
- Verschlechterung mit T = 39°C unter Moxifloxacin, stationäre Therapie
- Abfall der O₂-Sättigung auf 91%, Therapie mit diversen Medikamenten und IVIG, dazu 2 Gaben von Tocilizumab
- An Tag 10 Gabe von Methylprednisolon und Konvaleszentenplasma
- Nach 5 Wochen erneute Pneumonie, daher weitere Gabe von Konvaleszentenplasma + diverse Medikamente
- Nach 1 Woche kein SARS-CoV-2, Entlassung nach insgesamt 8 Wochen stationärer Therapie

Plasma und Agammaglobulinämie (4)

- 31-jähriger XLA-Patient mit typischen leichten Symptomen
- An Tag 28 weiter Virusnachweis mit Zunahme der Symptome
- Deutliche Besserung durch Remdesivir
- Virusnachweise:
 - Nasal ab Tag 36 negativ
 - Sputum aber bis Tag 64 positiv, erneuter Fieberanstieg
- 2. Gabe von Remdesivir führt zur Viruselimination nach 4 Tagen
- Abschließend Gabe von Konvaleszentenplasma bei guter patienteneigener CD8+ T-Zell Antwort

Plasma und Agammaglobulinämie (5)

- 26-jähriger Patient mit XLA, ca. 1 Jahr ohne IgG-Therapie
- Nach SARS-CoV-2 Nachweis Gabe von 1 g IgG/kg i.v.
- 2 Tage später Verschlechterung, Gabe von verschiedenen Chemotherapeutika
- An Tag 11 Gabe von Konvaleszentenplasma
- 2 Tage später Besserung von Klinik und Laborparametern

Plasma und Agammaglobulinämie (6)

- Patient: 28-jähriger Mann mit gesicherter XLA unter regelmäßiger IgG-Substitution (s.c.)
- Bei COVID-19 schwere Pneumonie
- Tag 4: Beginn mit Remdesivir über 5 Tage
- Tag 5: Wegen zunehmendem O₂-Bedarf Gabe von Konvaleszentenplasma
- Tag 8: CT zeigt neben Pneumonie Pneumomediastinum und Pneumopericard
- Ab Tag 9 langsame Besserung, Entlassung Tag 13

Plasma und CVID (1)

- 37-jähriger Patient mit CVID entwickelt einen sehr schweren Verlauf von COVID-19, maschinelle Beatmung erforderlich
- ECMO ab Krankheitstag 22
- Konvaleszentenplasma-Gabe an Tag 27
- Extubation an Tag 29
- Entlassung von Intensivstation an Tag 33, danach kontinuierliche Besserung
- Letzter Virusnachweis (PCR) an Tag 60

Plasma und CVID (2)

- Patientin: 25-jährige Frau mit CVID unter regelmäßiger IgG-Substitution
- Bei COVID-19 schnell progrediente Pneumonie, beatmungspflichtig trotz Steroiden + Antibiotika
- Nach Gabe von Konvaleszentenplasma Besserung innerhalb von 24 h, Extubation
- Darauf weitere 3 Plasmagaben
- Im Verlauf komplette Heilung

Plasma bei NEMO-Defekt

- 6-jähriger Junge mit NEMO-Defekt
- Z.n. Stammzell Tx im Alter von 9 Monaten, partielles Engraftment
- Mit 6 Jahren COVID-19 Pneumonie, kein Ansprechen auf konventionelle Therapie
- Besserung nach Gabe von Konvaleszentenplasma

Plasma und X-SCID

- Fall eines 4 Monate alten Säuglings mit X-SCID und COVID-19 (Quelle: Vater), entdeckt über Neugeborenenenscreening, in Erwartung einer Stammzell Tx
- Klinisch: Kaum pulmonale Befunde, aber stark erhöhte Transaminasen, CRP normal (!)
- Therapie: Kein Remdesivir, aber Konv.-Plasma
- Danach: Rückgang der Transaminasen
- Verlauf: Haploidente Stammzell Tx vom Vater, Normalisierung von T- und NK-Zellen (vom Spender), danach negativer Virusnachweis ab Tag 61 post Tx

Plasma bei RAG1 SCID

- Patientin: Heute 25-jährige Frau
- Diagnose T-B-NK+ SCID mit 4 Monaten, haploidente Tx vom Vater mit schlechtem Engraftment. Mit 4 Jahren Stammzell-Boost, danach 5 Infusionen von Donorlymphozyten ohne relevanten Erfolg.
- Verlauf: Trotz Gaben von IgG rezidivierende Atemwegsinfektionen
- April 2020: COVID-19 mit relativ mildem Verlauf, aber regelmäßigem Virusnachweis, an Tag 33 radiologische Pneumonie. Remdesivir ohne Effekt
- Besserung auf 3 Konvaleszentenplasmen, Verschwinden des Virus aus den Atemwegen

Plasma ohne PID: Erste Studie

- Design: Randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
- Probanden: Ältere COVID-19 Patienten mit milden Symptomen in der Frühphase der Erkrankung
- Vergleich: Hochtitriges Konvaleszentenplasma vs Placebo
- Entwicklung schwerer Lungenerkrankung:
 - 13/80 Patienten mit Plasma
 - 25/80 Patienten ohne Plasma (Placebo)
 - Keine relevanten Nebenwirkungen

Andere Defekte

Neue monogene Defekte (1)

- TLR7 LOF Mutation: Bei 4 sonst gesunden jungen Männern entwickelt sich bei COVID-19 eine schwere Ateminsuffizienz, bei einem fatalen Verlauf. WES: X-chromosomal vererbte LOF Variante bei TLR7. IFN-Synthese gestört (van der Made CI et al JAMA. 2020 Jul 24;324(7):1-11)
- SOCS1 Haploinsuffizienz: 2 Kinder (1x MIS-C, 1x COVID-19) entwickeln Evans-Syndrom. Mittels WES Nachweis einer heterozygoten SOCS1 LOF Mutation. Gesteigerte IFN-Signatur (Lee PY et al J Allergy Clin Immunol. 2020 Aug 24:S0091-6749(20)31170-2)

Neue monogene Defekte (2)

- Untersucht: 659 Patienten mit lebensbedrohlicher Pneumonie bei COVID-19 im Vergleich zu 534 Probanden mit mildem Verlauf
- Genetische Analysen: Bei 23 Patienten (3,5%) finden sich LOF Varianten in 13 verschiedenen Genen, AD und AR. Diese betreffen Signalwege über TLR3 und IRF7
- Gefundene Varianten bei TLR3, TICAM1, TBK1, IRF3, IRF7, IFNAR1 und IFNAR2
- Alle Varianten beeinträchtigen natürliche IFN Typ I Antwort gegen SARS-CoV-2

PID Phänokopien

- Untersucht: 987 Patienten mit lebensbedrohlicher SARS-CoV-2 Pneumonie. Kontrollen: 663 Patienten mit mildem Verlauf
- Bei 101 von diesen finden sich Autoantikörper (Kontrollen: 0) gegen
 - Interferon- ω (ein Typ I IFN) allein (13)
 - 13 verschiedene α -Interferone allein (36)
 - Beide (52)
- Autoantikörper neutralisieren entsprechende IFN, erlauben stärkere Virusreplikation

Autoantikörper gegen IFN: Folgen

- Bei COVID-19 Pneumonie steigt in Gegenwart von Autoantikörpern gegen Typ I Interferone der Schweregrad deutlich an – Prävalenz bei schwerer Pneumonie liegt bei ca. 10%, therapeutisches IFN- β scheint nicht zu wirken (Troya J et al J Clin Immunol 2021 Apr 13;1-9)
- Neutralisierende Autoantikörper gegen Typ I Interferone erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Multiorganversagens (Koning R et al Intensive Care Med 2021 Apr 9;1-3)

COVID-19 bei APECED (APS-1)

Autoantikörper gegen IFN-I

- Untersucht: 21 Patienten zwischen 8-48 Jahren mit APS-1 und COVID-19
- Alle Patienten hatten Autoantikörper gegen IFN-I, meistens $-\alpha$ und $-\omega$
- Klinische Verläufe:
 - 86% hospitalisiert
 - 68% auf Intensivstation
 - 50% maschinell beatmet
 - 18% verstorben

MIS-C: Fall mit IFNGR2 Variante

(MIS-C: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children)

- Fall: 13-jähriger bis dahin gesunder Junge mit Zeichen von MIS-C, entsprechende Therapie
- Kein gutes Ansprechen, dafür auffällig:
 - Positiver Quantiferon Test, Kontrolle negativ
 - Hepatosplenomegalie mit hypodensen Regionen, abdominelle Lymphadenopathie, pulmonale Infiltrate
 - Endobronchiale Masse mit Bronchusobturation
 - BAL und Magensaft: *M. avium*
- Nachweis einer pathogenen Mutation bei IFNGR2
- Besserung nach intensiver antimykobakterieller Therapie, vorgesehen für Stammzell Tx

Weitere PID bei MIS-C?

- Untersucht: 18 Kinder (mittleres Alter 8 Jahre) mit MIS-C, davon 89% adipös
- Methode: Whole Exome Sequencing
- Pathogene Varianten bei: 1x XIAP (XLP-2) und 1x CYBB (CGD, septische Granulomatose), 3x SOCS1 Haploinsuffizienz
- Fazit: Häufung monogener Ursachen für inflammatorische Erkrankungen

Impfungen bei PID

Antikörper nach Impfungen (1)

Characteristics and Vaccine Responses of Patients With Immune Deficiency							
Patient number	Diagnosis	Demographics	Supplemental immunoglobulin	Immune suppression	Duration between second vaccine dose and serology	SARS-CoV-2 spike Ab (ref, <0.80 U/mL)	SARS-CoV-2 nucleocapsid Ab
1	CVID	M, 69 y	IVIG 40 g every 3 wk	None	2 wk	Positive, >250 U/mL	Negative
2	CVID	F, 59 y	IVIG 35 g every 4 wk	None	4 wk	Positive, >250 U/mL	Negative
3	CVID	F, 67 y	IVIG 30 g every 4 wk	None	4 wk	Positive, >250 U/mL	NA
4	CVID	F, 35 y	IVIG 25 g every 4 wk	Hydroxychloroquine, budesonide	7 wk	Positive, 229 U/mL	Negative
5	CVID	F, 39 y	SCIG 10 g weekly	None	4 wk	Positive, 1553 U/mL	NA
6	CVID	M, 73 y	IVIG 40 g every 3 wk	None	6-8 wk	Positive, >250 U/mL	Negative
7	XLA	M, 44 y	IVIG 30 g every 3 wk	None	6 wk	Negative, <0.40 U/mL	Negative
8	WAS	M, 49 y	IVIG 40 g every 4 wk	None	10.5 wk	Positive, >250 U/mL	Negative
9	DiGeorge syndrome	F, 25 y	None	None	3 wk	Positive, >250 U/mL	NA
10	Hypogammaglobinemia	M, 75 y	None	None	3 wk	Positive, >250 U/mL	Negative
11	Secondary immune deficiency	M, 72 y	None	Mycophenolate, belimumab	2 wk	Positive, 7.8 U/mL	Negative
Abbreviations: Ab, antibody; CVID, common variable immunodeficiency; F, female; IVIG, intravenous immunoglobulin; M, male; NA, not attained; ref, reference; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SCIG, subcutaneous immunoglobulin; WAS, Wiskott-Aldrich syndrome; XLA, X-linked agammaglobulinemia.							

Antikörper nach Impfungen (2)

- 18 Patienten mit vorwiegenden Ak-Mangel, 2 mit kombiniertem Defekt, 3 mit Immundysregulation, 3 mit anderen genetischen Defekten
- 22/26 standen unter IgG-Substitution
- Blutuntersuchung 2 Wochen nach der 2. Impfung
- Ergebnisse:
 - Antikörperbildung bei 18/26
 - T-zelluläre Immunität gegen Spike-Peptide bei 19/26
 - Keine relevanten Nebenwirkungen

Antikörper nach Impfungen (3)

- Untersucht: 5 Patienten mit CVID unter regelmäßiger IgG-Substitution, 1/5 hatte 4 Monate früher milde COVID-Erkrankung
- Impfung mit mRNA-Impfstoff
- 4/5 Patienten bilden Antikörper, aber etwas weniger als Kontrollen
- Keine Antikörper bei einem Patienten ohne B-Zellen

Antikörper nach Impfungen (4)

- Untersucht: 15 Patienten mit CVID aus Israel im Alter von 22-81 Jahre
- Impfung 2x mit Biontech mRNA Impfstoff
- Ergebnisse:
 - 11 Patienten bildeten protektive Antikörper
 - 4 bildeten keine Antikörper
- Bei fehlender Antikörperbildung:
 - Weitgehend fehlende B-Zellen und/oder
 - Geswichte Memory B-Zellen < 2%

Fazit (1)

- Wegen der Seltenheit von PID Patienten mit COVID-19 sind Risikoeinschätzungen nur begrenzt möglich
- Bekannte Risikofaktoren (Alter, Diabetes, Übergewicht...) gelten auch für PID Patienten
- Bei bestimmten PID, so etwa bei CVID, scheint das Risiko für schwere Verläufe leicht erhöht zu sein
- Bei genetisch bedingten Störungen der Synthese und der Wirkung von Typ I IFN besteht eine Tendenz zu schweren Verläufen
- Dasselbe gilt für Fälle mit Auto-Ak gegen Typ I IFN

Fazit (2)

- Bei Patienten mit B-Zell Defekten (XLA, CVID) liegen einzelne positive Berichte über Einsatz von Konvaleszentenplasma vor. Eine abschließende Bewertung ist derzeit nicht möglich
- Eine laufende IgG Therapie sollte beibehalten werden
- Impfungen: Alle derzeit in D zugelassenen Impfstoffe sind Totimpfstoffe. Auch wenn einige PID-Patienten nur eingeschränkt oder keine Antikörper bilden können, so gibt es starke Hinweise, dass sie von T-Zell-Immunität profitieren können