

# COVID-19 und PID

Datenlage Januar 2022

# 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 O<sub>2</sub>-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- $\kappa$ B Haploinsuff.	2	1	1
CTLA-4 Defekt	1	1	1
ICOS Mangel	1	0	0

# COVID-19 Übersichten (3)

- 68 Patienten mit COVID und PCR-nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion, Alter 22-68 Jahre, 48 unter IgG-Substitution
- 53 mit COVID-bedingter Komorbidität
- Verläufe:
  - Mild, kein O<sub>2</sub>-Bedarf: 39/68 Patienten
  - Mäßig/schwer, O<sub>2</sub>-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  $\delta$  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
  - O<sub>2</sub>-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)

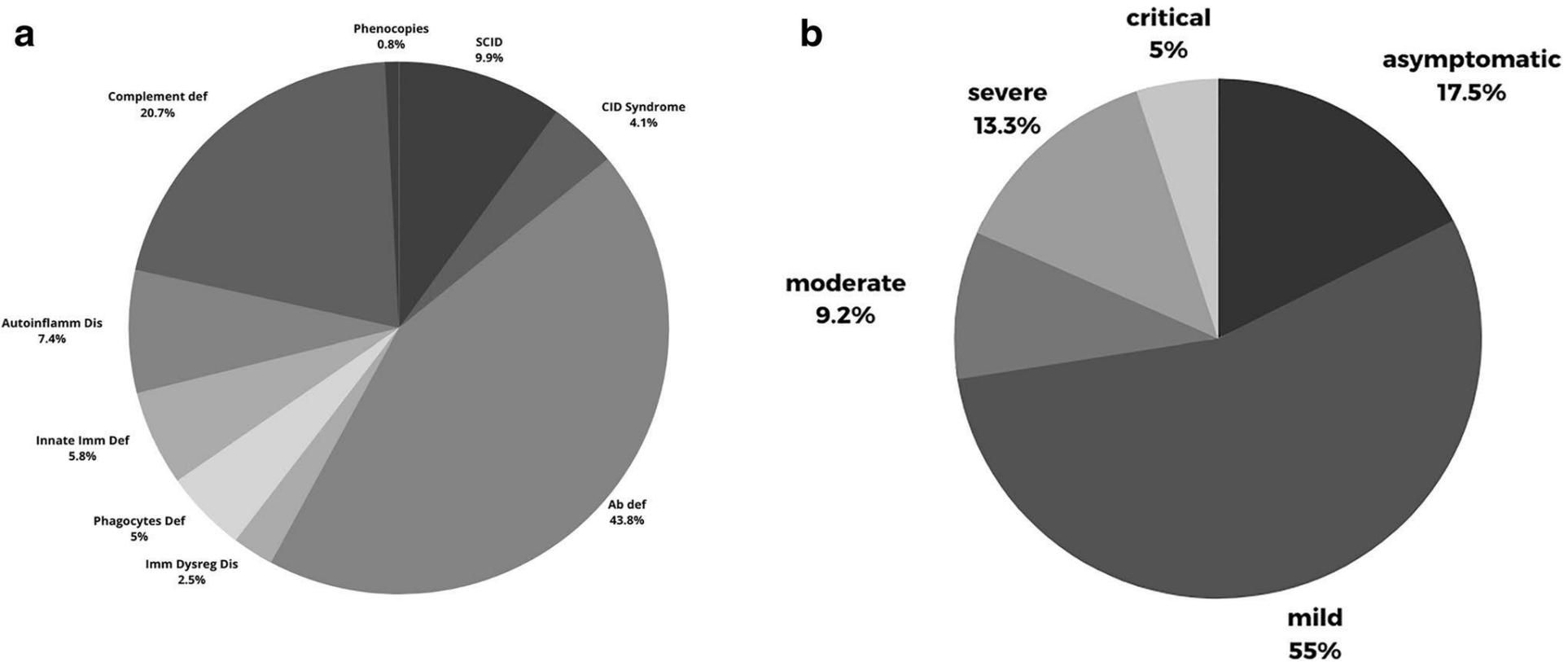
# COVID-19 Übersichten (7)

- 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

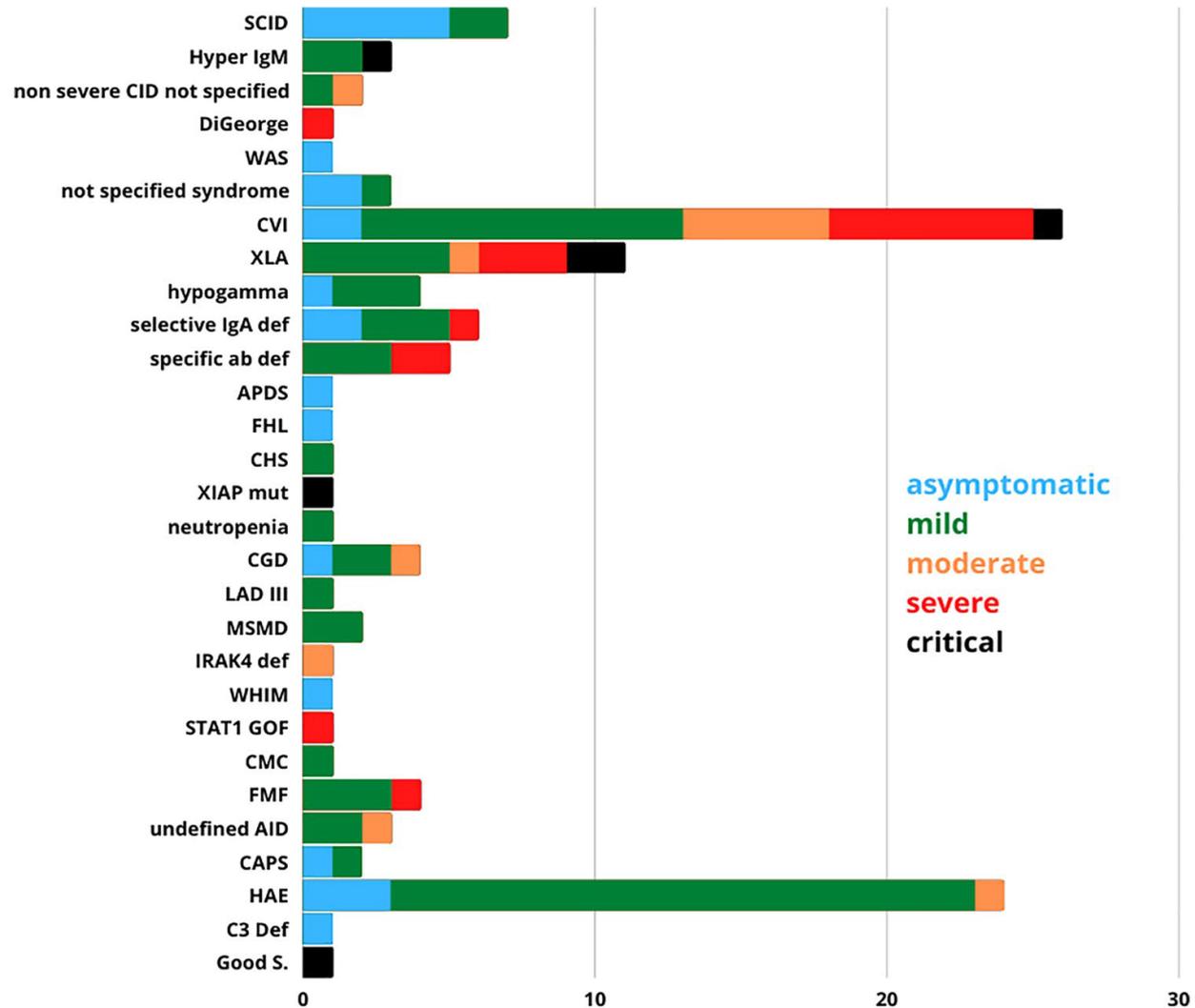
# COVID-19 Übersichten (8)

- 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



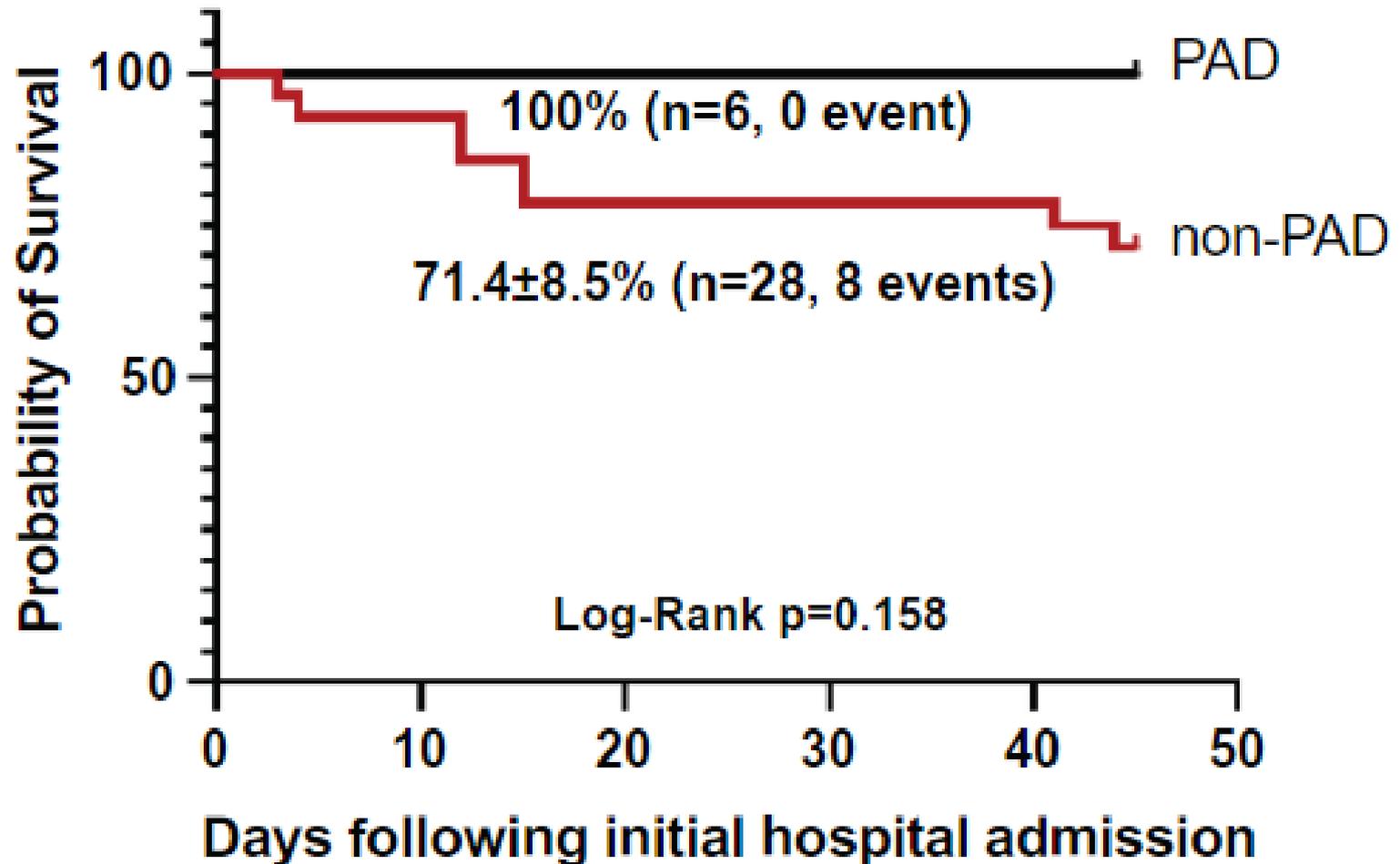
# Daten im Einzelnen



# 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 Übersichten (10)

- Untersucht: PID-Patienten im Alter zwischen 0-21 Jahren auf Basis einer Querschnittsuntersuchung von 01/2020-06/2020 sowie gezielten Untersuchungen von 06/2020-01/2021
  - PCR-Test positiv bei 7/65 (Querschnitt, Zeitraum 1)
  - COVID-19 Diagnose bei 8 weiteren (gezielt, Zeitraum 2)
  - Von 15 Patienten hatten 13 einen milden oder asymptomatischen Verlauf
- Schlussfolgerung der Autoren: Verlauf insgesamt gut, vermutlich wegen des niedrigen Alters

# Diagnosen im Einzelnen

	Age (years)	Gender	IEI	Chronic treatments	Patients collected from June 2020–January 2021									
					P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15		
<b>Cross-sectional (January-June 2020)</b>														
P1	13	female	Jacobsen syndrome + CVID pattern	no										
P2	15	female	Down syndrome	no										
P3	11	female	PGM3 deficiency	Dupilumab										
P4	17	male	Di George with mod/severe lymphopenia	no										
P5	15	male	STAT1GOF	Hydroxy-chloroquine Fluconazole										
P6	10	male	Jacobsen syndrome + mod/severe lymphopenia	no										
P7	5	male	Di George with mod/severe lymphopenia	no										
					P8	14	female	CVID	no					
					P9	22	male	Chronic granulomatous disease	Itraconazole SMZ-TMP					
					P10	8	male	XLA	IgRT					
					P11	19	male	Ataxia telangiectasia	IgRT SMZ-TMP Azithromycin					
					P12	17	female	CVID	no					
					P13	16	female	MyD88 deficiency	no					
					P14	19	male	MyD88 deficiency	no					
					P15	17	male	ALPS syndrome	no					

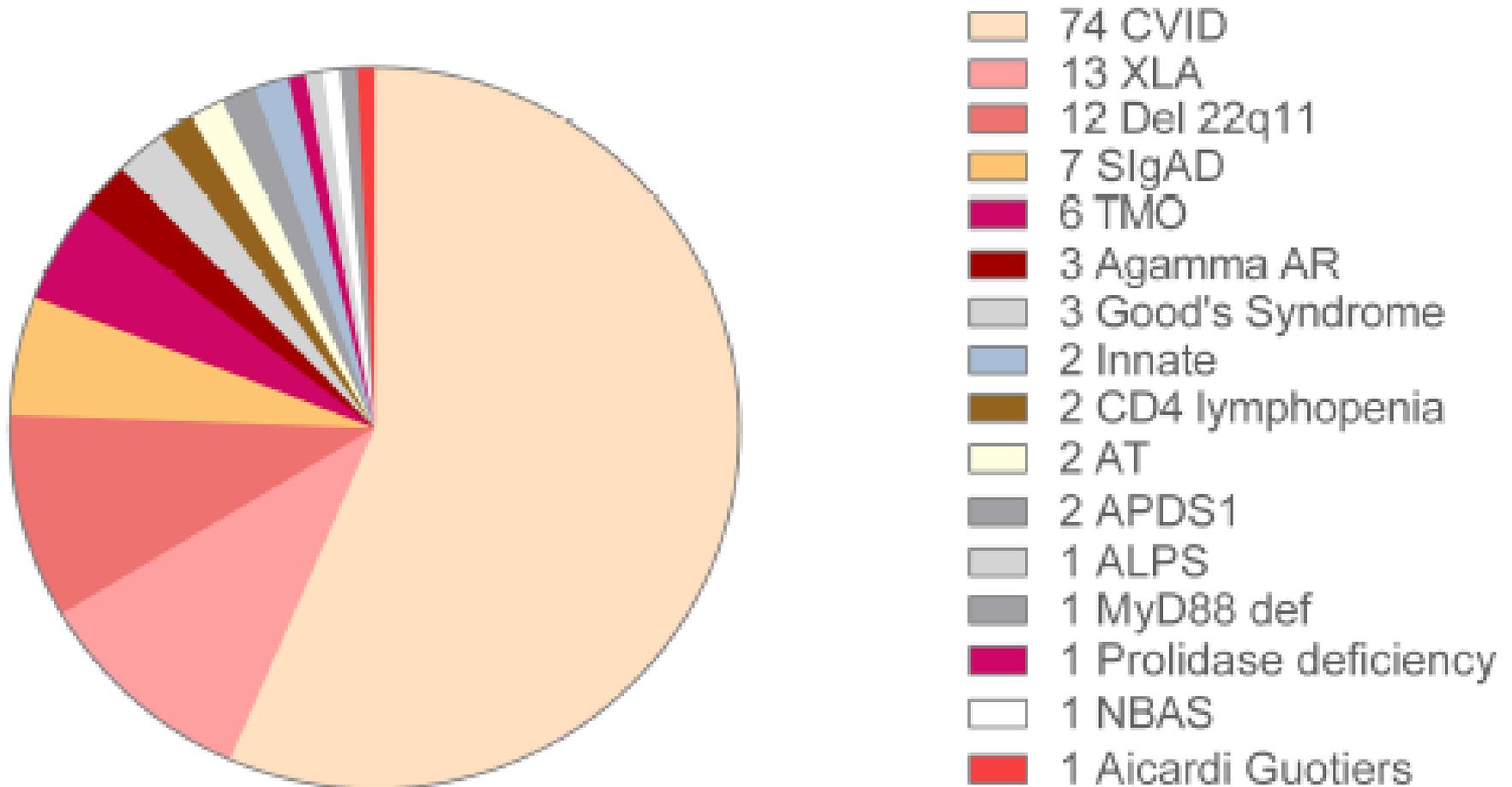
# COVID-19 Übersichten (11)

- Untersucht: Von insgesamt 371 Patienten mit verschiedenen PID entwickeln 32 COVID-19 (mittleres Alter ca. 10 Jahre). 3 mit Antikörpermangel wurden anlässlich COVID-19 neu diagnostiziert
- Hospitalisierung von 10 Patienten, davon 1 mit MIS-C
  - 3 mit vorwiegendem Antikörpermangel
  - 3 mit Phagozytendefekten
  - 2 mit Defekten der Innate Immunity
  - 1 mit syndromalem CID
  - 1 mit Phänokopie
- Verlauf: Kein Patient verstorben

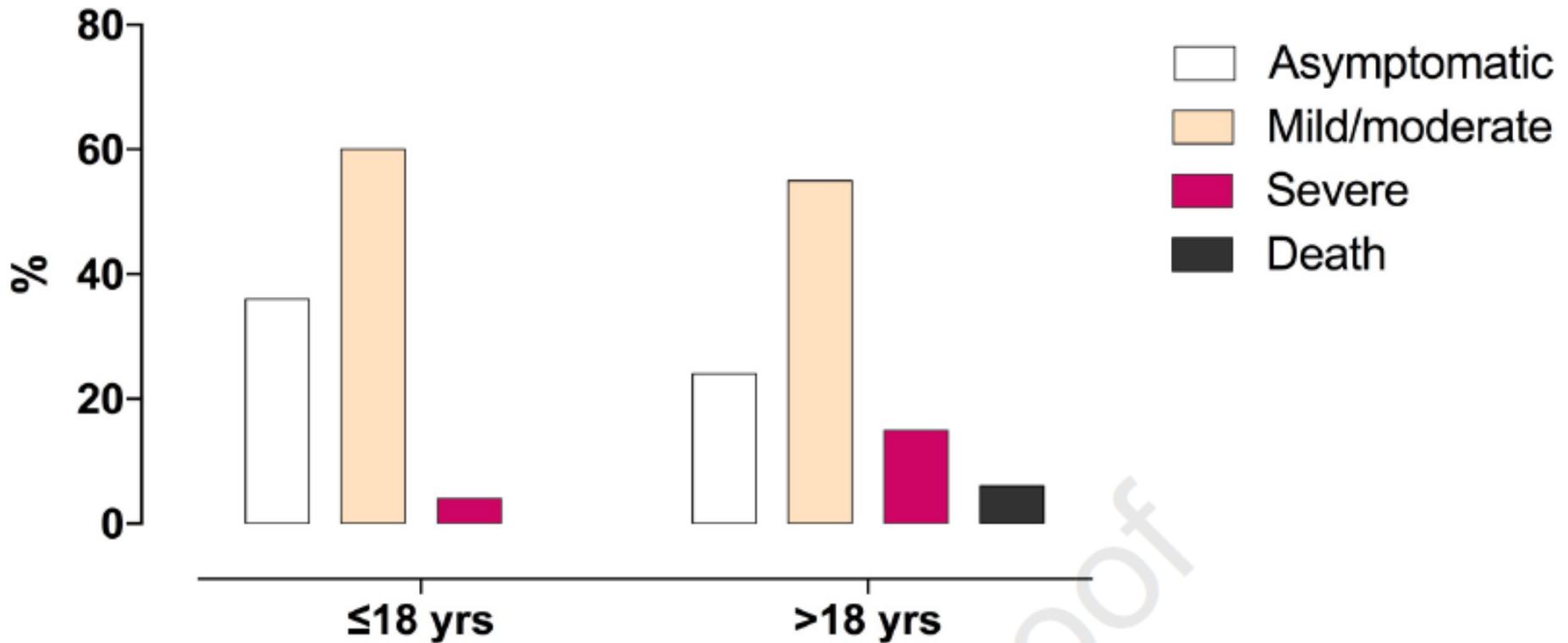
# COVID-19 Übersichten (12)

- Untersucht: 23 Patienten mit verschiedenen Antikörpermangelerkrankungen und COVID-19
- Ergebnisse:
  - Hospitalisiert 26%, verstorben keiner
  - Hospitalisierung erfolgte bei Fällen mit signifikant niedrigerem IgG-Talspiegel
  - Komorbiditäten weiterer Risikofaktor
- Spekulation: Antiinflammatorischer Effekt von IgG?

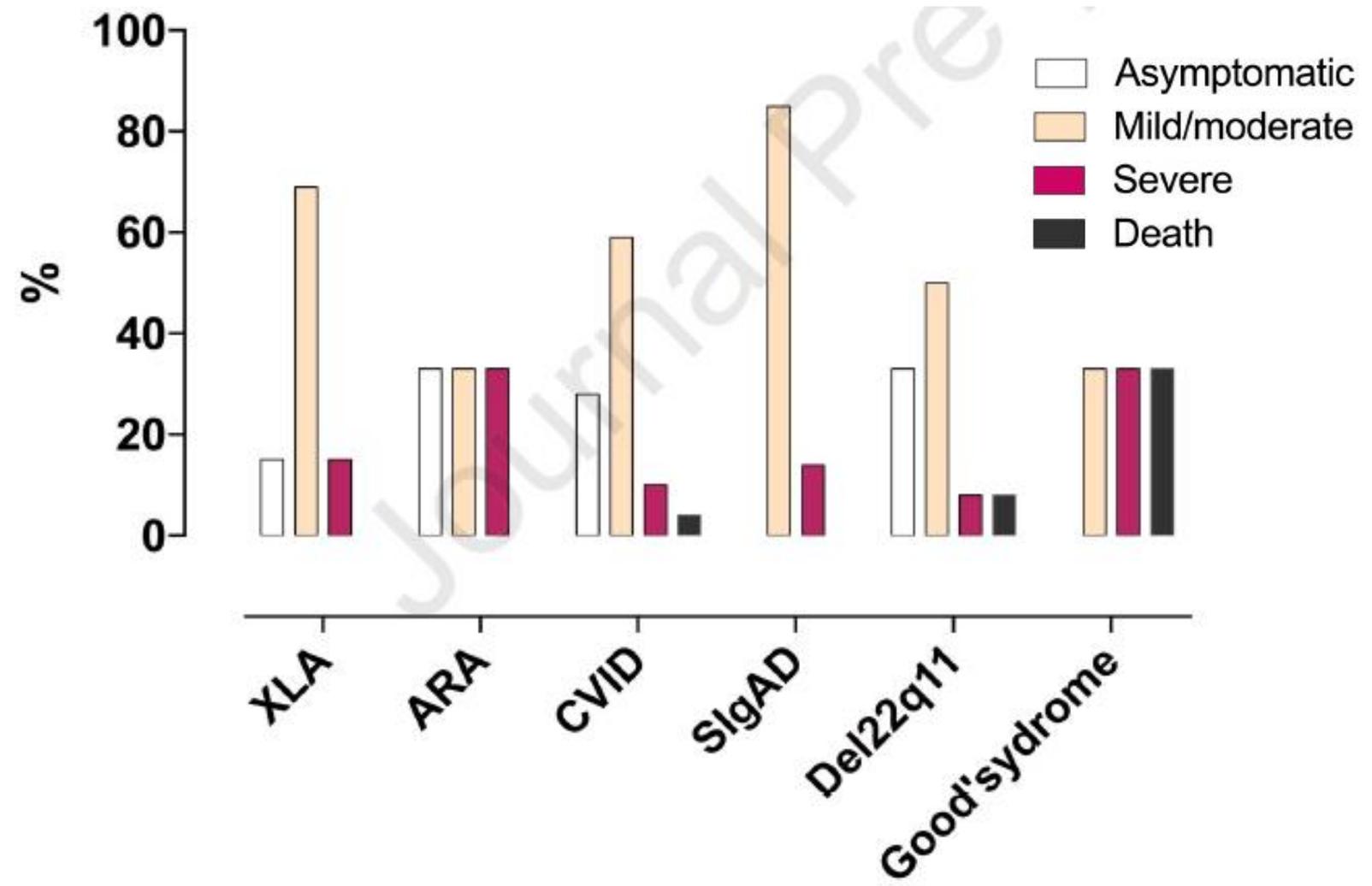
# COVID-19 bei PID: Verteilung (Italien)



# COVID-19 bei PID: Verläufe (Italien)



# COVID-19 bei PID: Diagnosen (Italien)



# Review publizierter Daten

- Analyse von 649 Patienten mit PID und COVID-19
- Regel: Für die überwiegende Mehrzahl der PID-Patienten ist der PID kein unabhängiger Risikofaktor für eine schwere Erkrankung
- Ausnahmen sind 3 Gruppen:
  - Kombinierte Immundefekte
  - Bestimmte Störungen der Immunregulation
  - Störungen der IFN I-Synthese oder des IFN I-Signalings, Phänokopien mit Autoantikörpern gegen IFN I

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 O<sub>2</sub>-Bedarf, Entlassung nach 7 Tagen

# Einzelpublikationen (5)

- Untersucht: 11 dänische Patienten mit CVID und COVID-19 im Alter von 22-72 Jahre, alle unter IgG-Substitution
- 8/11 Patienten mit Komorbiditäten
- Verläufe:
  - 3 Patienten asymptomatisch
  - 7 mit mildem Verlauf
  - 1 (multiple Komorbiditäten) mit mäßig schwerem Verlauf, Hypoxämie und O<sub>2</sub>-Bedarf

# Einzelpublikationen (6)

- Untersucht: 88 Patienten mit COVID-19 bei CVID und chronischer Lungenerkrankung im Vergleich zu Patienten mit CVID ohne Lungenerkrankung
- Frage: Risiko für schwere Erkrankung erhöht?
- Ergebnisse: Risiko für schwere Erkrankung 50% vs 28%

# Antikörpermangel: Immunantwort nach COVID-19

- Patienten: 5 Patienten mit Antikörpermangel (3 Hypogamma 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 O<sub>2</sub> und keine Beatmung
- Beide erholen sich von der Infektion

# XLA (2)

- Patient: 55-jähriger Mann mit XLA und Bronchiektasen, Raucher, O<sub>2</sub>-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 O<sub>2</sub>-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

# XLA (5)

- 2 erwachsene indische Patienten mit XLA und Bronchiektasen/regelmäßigen Exazerbationen trotz regelmäßiger IgG-Gabe
- Beide erkrankten an COVID-19
- Verlauf unkompliziert ohne Beatmung auch ohne Einsatz von Konvaleszentenplasma

# XLA (6)

- Review bekannter Fälle und Diskussion möglicher Konsequenzen des BTK-Defekts
- Im Einzelnen:
  - Risiko für schwere Erkrankung vorhanden
  - Lang anhaltende Infektion möglich mit
    - Verlängerter Virusausscheidung
    - Entwicklung neuer Varianten
  - Rolle der T-Zell Immunität noch unklar
  - Nutzen und Risiken von Konvaleszentenplasma noch nicht ausreichend untersucht

# XLA (7)

- Patient: 17-jähriger Junge mit COVID-19
- Auffällig: Während Fieberphase Virusnachweis nur in bronchialer Lavageflüssigkeit, nicht im Nasen/Rachensekret
- Verlauf: Fieber verschwindet nach Gabe von Remdesivir

# Selektiver IgA-Mangel

# Selektiver IgA-Mangel

- Patienten: Von 424 Patienten mit COVID-19 hatten 11 einen selektiven IgA-Mangel
- Bei diesen zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf
- Verstorben??
- Spekulation: Gestörte Schleimhautimmunität verantwortlich?

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, O<sub>2</sub>-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 O<sub>2</sub>-Bedarf (High-flow)
- Unter Therapie (IgG, Tocilizumab...) Besserung, Entlassung an Tag 22

# Kombinierte ID (5)

- Fall eines 5 Monate alten Kindes mit SCID bei IL7R Mutation
- COVID-19 verläuft i.S. eines MIS-C (PIMS-XY)
- Therapie mit IVIG und Gerinnungshemmern, damit klinisch Stabilisierung
- Bemerkenswert: Virusausscheidung hält auch nach 180 Tagen noch an!

Anderere 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 O<sub>2</sub>, 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): Nach initialer Besorgnis (theoretische Überlegungen) liegen nun Beobachtungen an 10 Patienten vor:
- 10 Patienten mit HAE zwischen 28 und 55 Jahren erwerben COVID-19
- Bei 4 Patienten kommt es in der Konvaleszenzphase zu vermehrten HAE-Attacken
- Alle Patienten erholen sich von COVID-19

# 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 O<sub>2</sub>-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 ( $-\alpha$ ,  $-o$ )
- 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

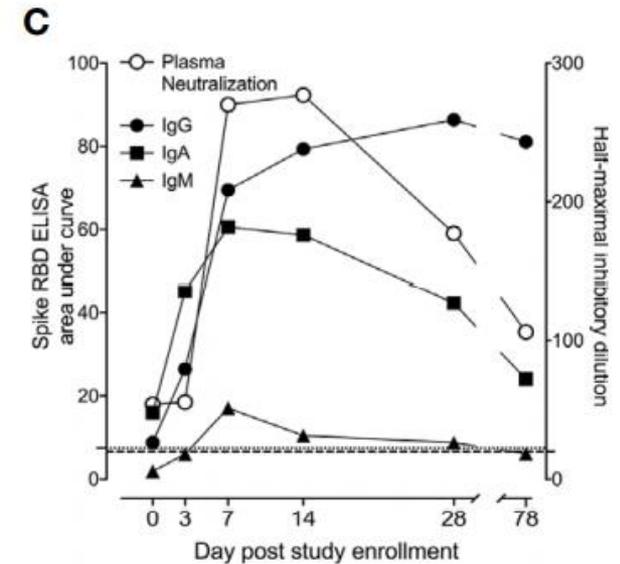
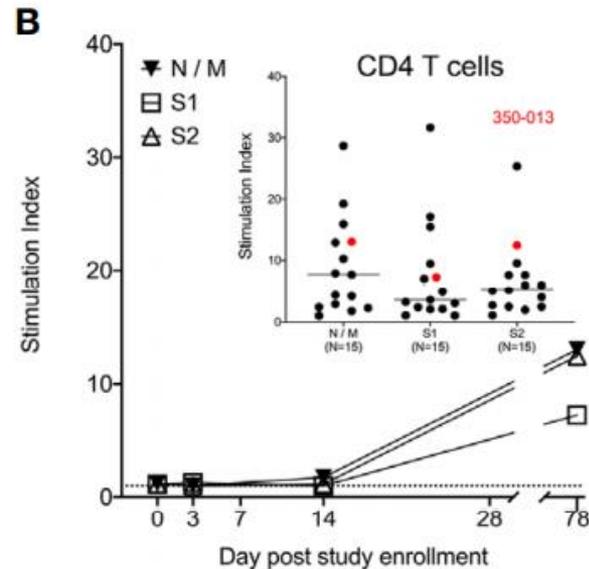
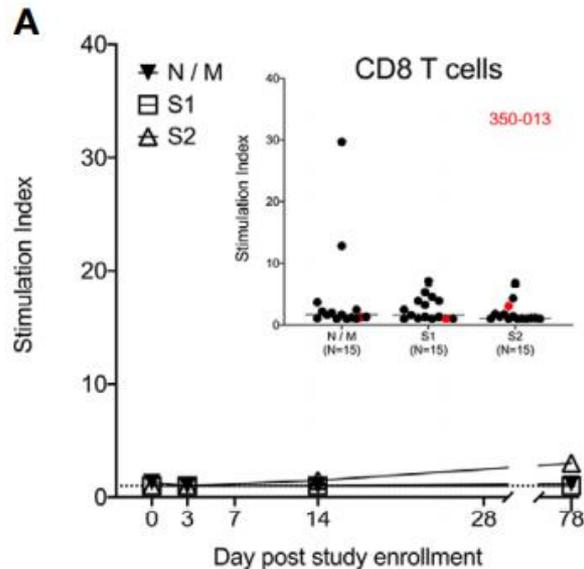
# Andere Defekte (11)

- Patient: 13-jähriger Junge mit bekannter homozygoter Mutation bei IFNAR1 (Kette des Rezeptors für Typ I Interferone) und COVID-19
- Klinisch: Schwere Pneumonie mit 70%-igem Befall der Lungen
- Therapie: Methylprednisolon und Remdesivir wurden wegen Nebenwirkungen abgesetzt
- Verblieben: IFN- $\gamma$ , das möglicherweise zur Genesung beigetragen hat

# COVID-19 bei fraglichem PID

- Patient: > 80-jähriger Mann mit erheblichen Vorerkrankungen
- Schwere 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



Neue genetische Defekte

# Neue monogene Defekte (1)

- TLR7 LOF Mutation: Bei 4 sonst gesunden jungen Männern entwickelt sich bei COVID-19 eine schwere Ateminsuffizienz, bei einem fataler 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: 1202 männliche Patienten mit sonst nicht erklärter schwerer Pneumonie bei COVID-19 im Alter von 0,6-99 Jahre
- Nachweis pathogener Varianten bei TLR7 bei 16 Patienten im Alter von 7-71 Jahre
- Insgesamt: Nachweis pathogener Varianten bei 1,8% der männlichen Patienten mit schwerer COVID-19 Pneumonie <60 Jahre

# Neue monogene Defekte (3)

- 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

Phänokopien

# 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- $\omega$  (ein Typ I IFN) allein (13)
  - 13 verschiedene  $\alpha$ -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- $\beta$  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)

# IFN-Autoantikörper ( $\alpha$ , $\omega$ ) und Alter

- Nachweis von Autoantikörpern gegen Typ I IFN ( $\alpha$ ,  $\omega$ )
  - 13,6% von 3595 Patienten mit kritischem COVID-19
  - Von diesen bei 21% von 374 Patienten > 80 Jahre
  - 6,5% aller 522 Patienten mit schwerem COVID-19
- Bei den verstorbenen 1124 Patienten:  
Autoantikörper bei 18%
- 34159 Kontrollen ohne COVID-19 Erkrankung:
  - 18-69 Jahre: 0,18%
  - 70-79 Jahre; 1,1,%
  - >80 Jahre: 3.4%

# IFN-Autoantikörper und Letalität

- Untersucht: Kohorte von Patienten mit kritischer COVID-19 Pneumonie
- Neutralisierende Antikörper gegen IFN- $\alpha$ 2 und IFN- $\omega$  finden sich bei 7,9% der Hospitalisierten
- Bei Verstorbenen: Autoantikörper bei 21% nachweisbar

# 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

# 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, abdominale 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

Konvaleszentenplasma?  
Monoklonale Antikörper?

# 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  $T = 39^{\circ}\text{C}$  unter Moxifloxacin, stationäre Therapie
- Abfall der O<sub>2</sub>-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 O<sub>2</sub>-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

# Plasma ohne PID: Alle Studien

- Analyse sämtlicher publizierter Studien, insgesamt 33 Studien mit 16477 Patienten
- Verstorben:
  - Ohne Plasma 24%
  - Mit Plasma 23%

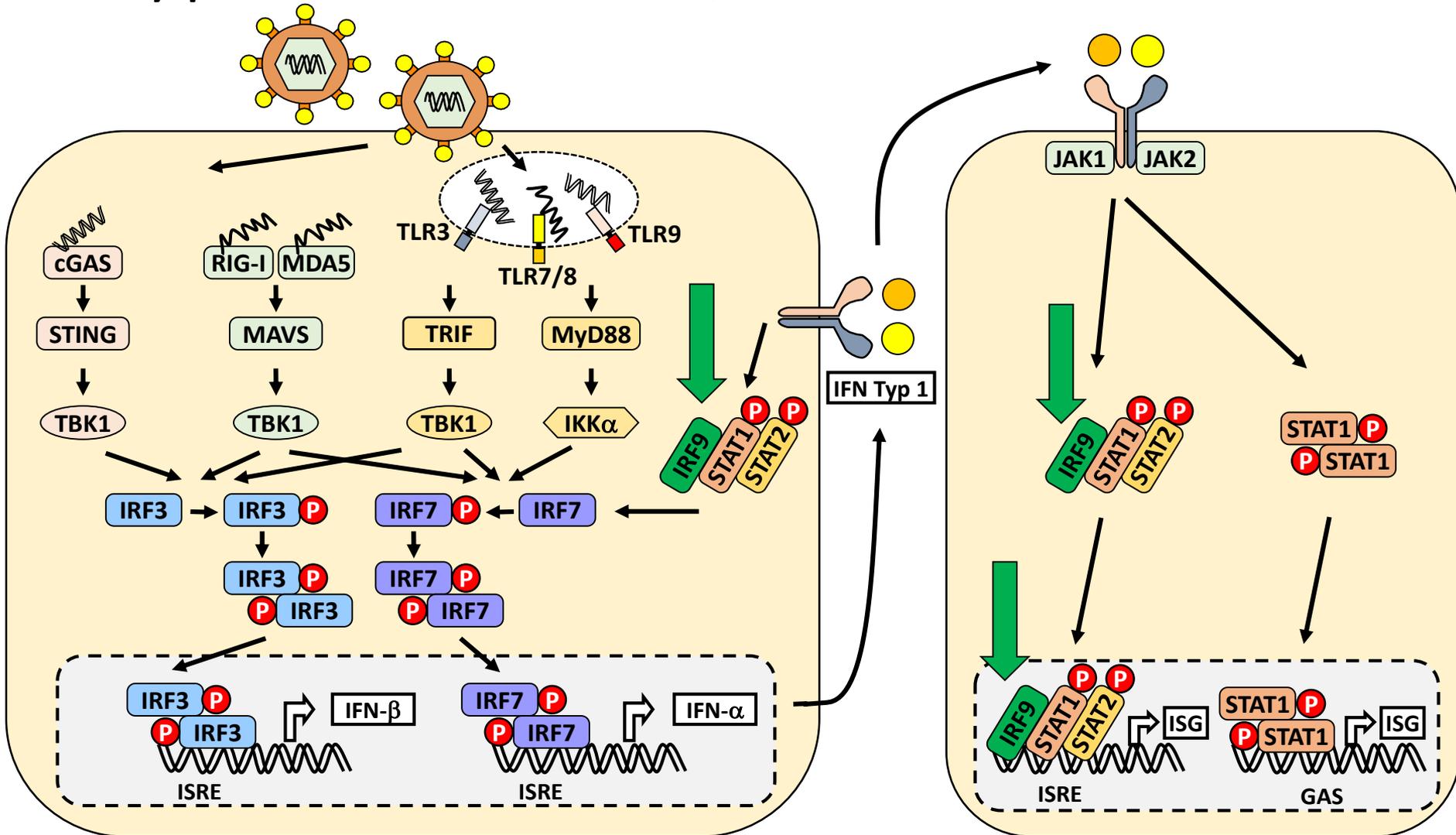
# Monoklonale Antikörper (1)

- Patienten: 2 Geschwister mit APECED (APS-1) und COVID-19 (leicht/mäßig schwer)
- Intervention: Früh im Verlauf Gabe von Bamlanivimab und Etesevimab
- Effekte:
  - Die Gabe wurde gut vertragen
  - Abschwächung des klinischen Schweregrades
  - Normale Immunantwort auf SARS-CoV-2
- Spekulation: Gut bei Fällen mit Autoantikörpern gegen IFN-I?

# Monoklonale Antikörper (2)

- Patient: Nicht geimpftes Mädchen mit COVID-19 bei IRF9 Defekt
- Hohe Viruslast in Atemwegen und Virämie
- An Tag 2 Gabe von Casirivimab und Imdevimab
- An den Tagen 3 und 4 Rückgang von Viruslast und klinischen Symptomen

# Typ I Interferone, Rolle von IRF9

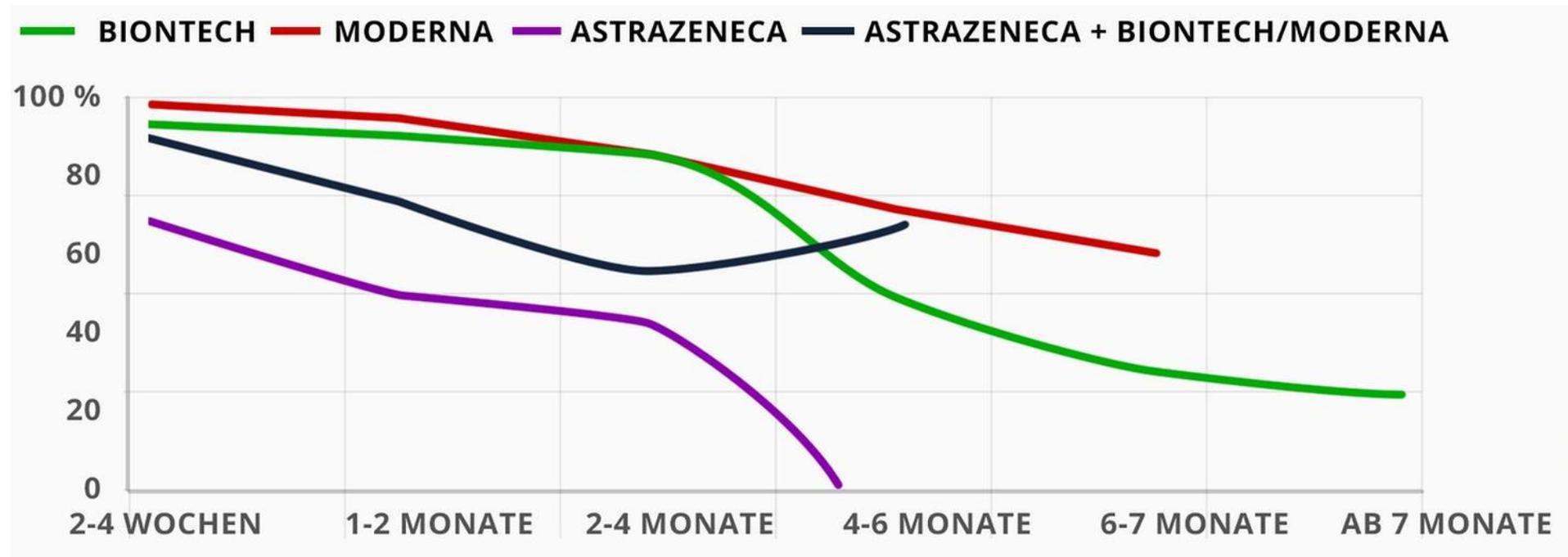


# Monoklonale Antikörper PID/SID

- Untersucht: Patienten mit stark verminderten B-Zellen (primär bei XLA/sekundär nach anti-CD20) und chronischer (>21 Tage) oder rezidivierender COVID-19 Erkrankung, insgesamt 31 Patienten mit mittlerem Alter von 49 Jahren
- Verlauf entsprechend dem Alter, Krankheitsdauer aber verlängert (Median 64 Tage)
- Viruselimination:
  - Mit Remdesivir allein bei 7/23 Patienten
  - Mit Remdesivir + Plasma oder Monoclonals (REGN-COV2) bei 13/14 Patienten

Impfungen bei PID

# Wirksamkeit Impfstoffe (ohne 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
  - Gewichte Memory B-Zellen < 2%

# B/T-Zellen nach Impfungen (1)

- Untersucht: 21 Patienten mit verschiedenen PID
  - 14 mit CVID
  - 1 mit XLA
  - 5 mit nicht klassifiziertem Ak-Mangel
  - 1 WHIM-ähnlich
- Messungen 1 Woche nach mRNA-Impfung:
  - Antigen-spezifische T-Zellen: Positiv bei 16/21
  - Anti-RBD Antikörper: Positiv bei 20/21, Titer aber niedriger als bei gesunden Kontrollen
- Empfehlung: Messung Antigen-spezifischer T-Zellen

# B/T-Zellen nach Impfungen (2)

- Untersucht: 41 Patienten mit CVID, 6 mit XLA und 28 gesunde Kontrollpersonen, bei allen Messung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 und spezifische T-Zell Immunität
- 7 der CVID-Patienten hatte vorher COVID-19
- Ergebnisse:
  - 6/7 Genesenen bilden gut Antikörper
  - Alle Patienten bilden keine Memory B-Zellen gegen RBD
  - Bei CVID bilden 70% T-Zell Immunität aus
  - XLA: 5/6 bilden T-Zell Immunität, keine Antikörper

# B/T-Zellen nach Impfungen (3)

- Untersucht: 18 Patienten mit CVID mit vollständiger Impfung, bei allen Messung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 und spezifische T-Zell Immunität, Vergleich mit 50 gesunden Kontrollen
- Ergebnisse:
  - Bei CVID langsamere Entwicklung von Immunität
  - Antikörper gegen S bei ca. 80% (Kontrollen ca. 100%)
  - B- und T-Zell Antworten schwächer als bei Kontrollen
  - Problematisch: Patienten mit Autoimmunität, Lymphoproliferation und anti-CD20 Therapie

# Therapeutische Impfung

# WAS: Erste Impfung als Therapie

- Patient: 37-jähriger Mann mit gesichertem Wiskott-Aldrich Syndrom und SARS-CoV-2 Infektion, typische Anamnese
- Regelmäßige s.c. IgG-Therapie mit 8 g/Woche
- COVID-19 mit Pneumonie, aber relativ mildem Verlauf
- Keine B/T-Zell Immunität über > 140 Tage, Virusnachweise weiter positiv
- Impfung 2x mit mRNA-Impfstoff: Entwicklung von B/T-Zell Immunität, Viruselimination an Tag 218

# 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 allenfalls 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. Bei Immungesunden zeigt eine Analyse aller publizierten Studien keinen Einfluss auf die Sterblichkeit. Zu PID gibt es nur Einzelfallberichte
- Eine laufende IgG Therapie sollte beibehalten werden

# Fazit (3)

- Impfungen: Alle derzeit in D zugelassenen Impfstoffe sind Totimpfstoffe. Auch wenn einige PID-Patienten nur eingeschränkt oder keine Antikörper bilden können, z.B. wenn B-Zellen fehlen, so gibt es starke Hinweise, dass sie incl. Patienten mit XLA von T-Zell-Immunität profitieren können
- Bei einem Patienten mit WAS wurde erstmals eine therapeutische Impfung versucht. Modell auch für andere PID?