

# COVID-19 und PID

Datenlage Oktober 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- $\kappa$ 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)

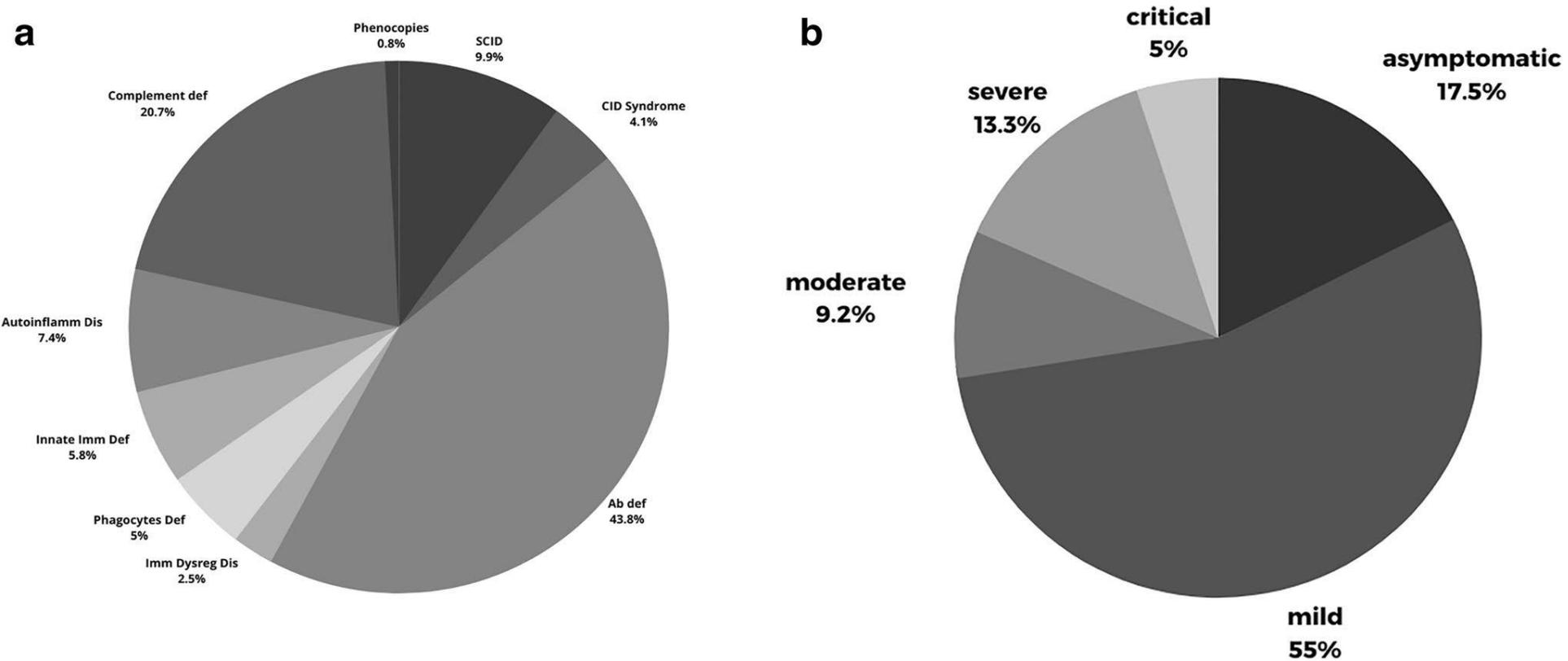
# COVID-19 Übersichten (7)

- 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

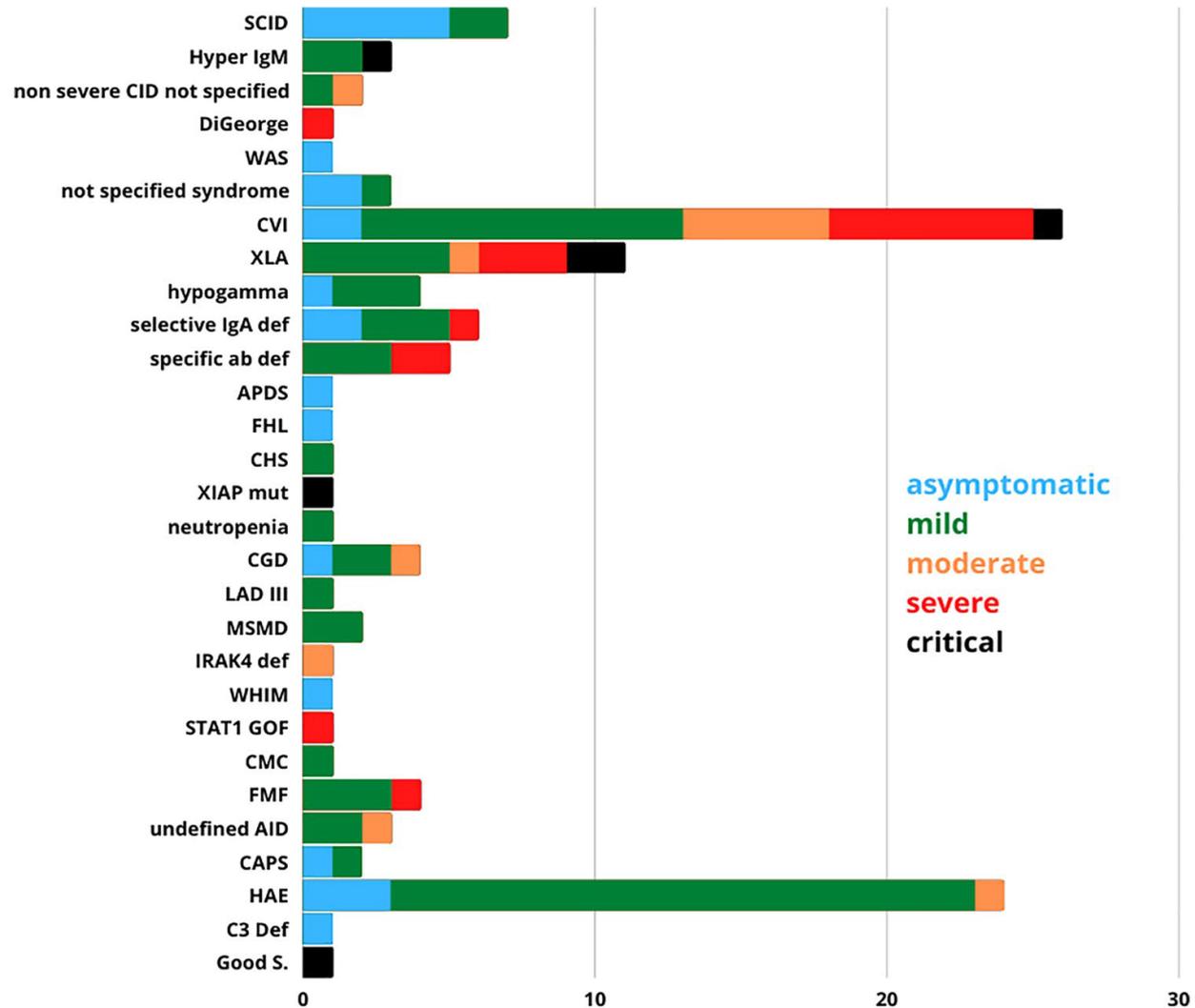
# COVID-19 Übersichten (8)

- 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



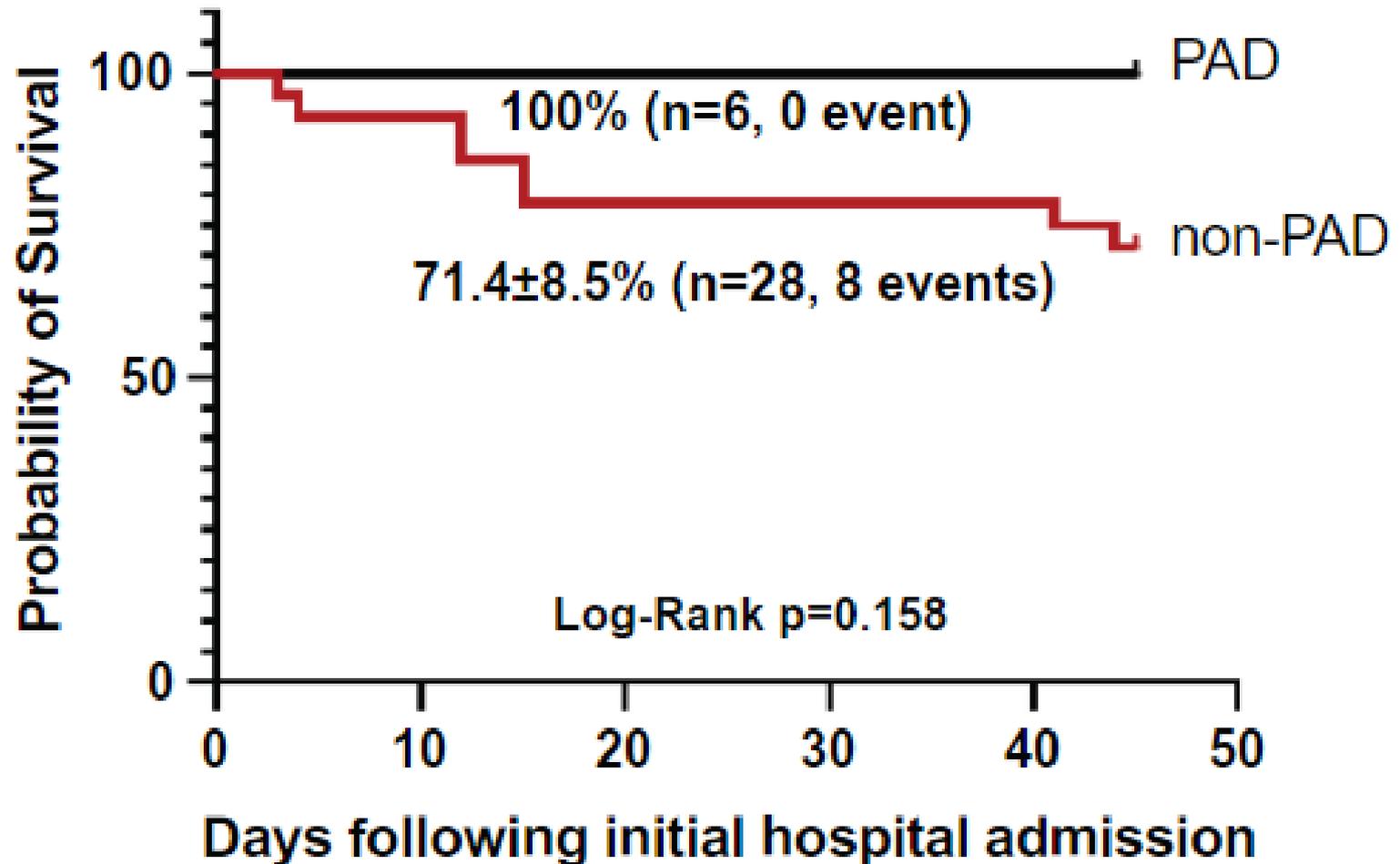
# Daten im Einzelnen



# 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

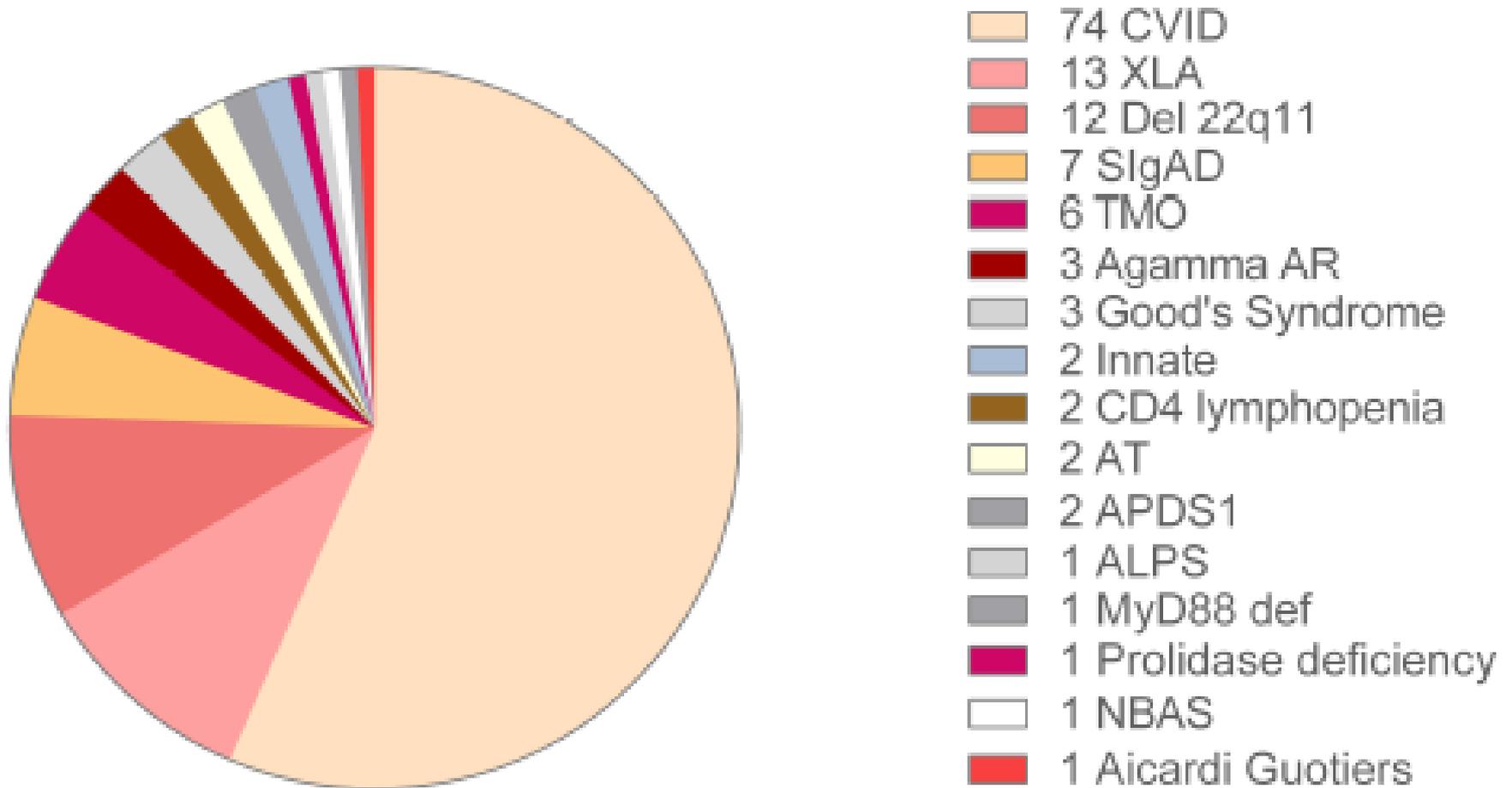
# Diagnosen im Einzelnen

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

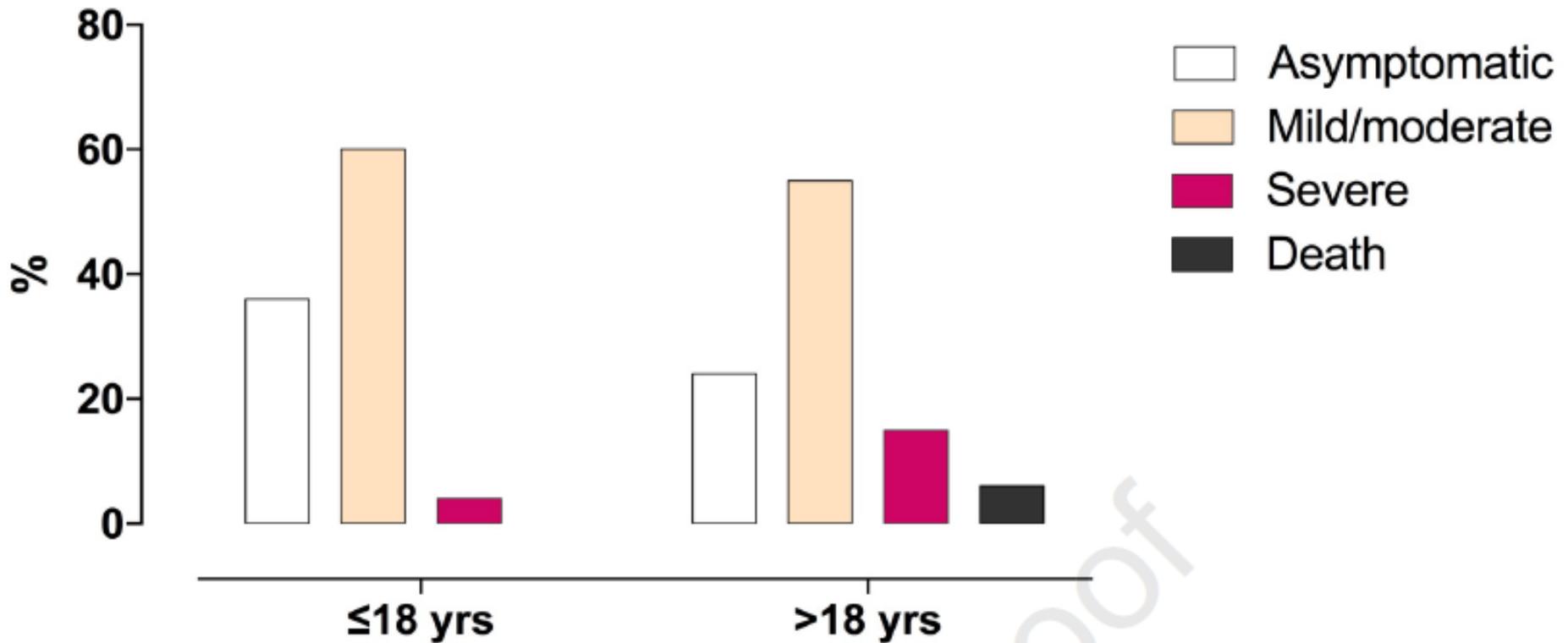
# COVID-19 Übersichten (11)

- 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

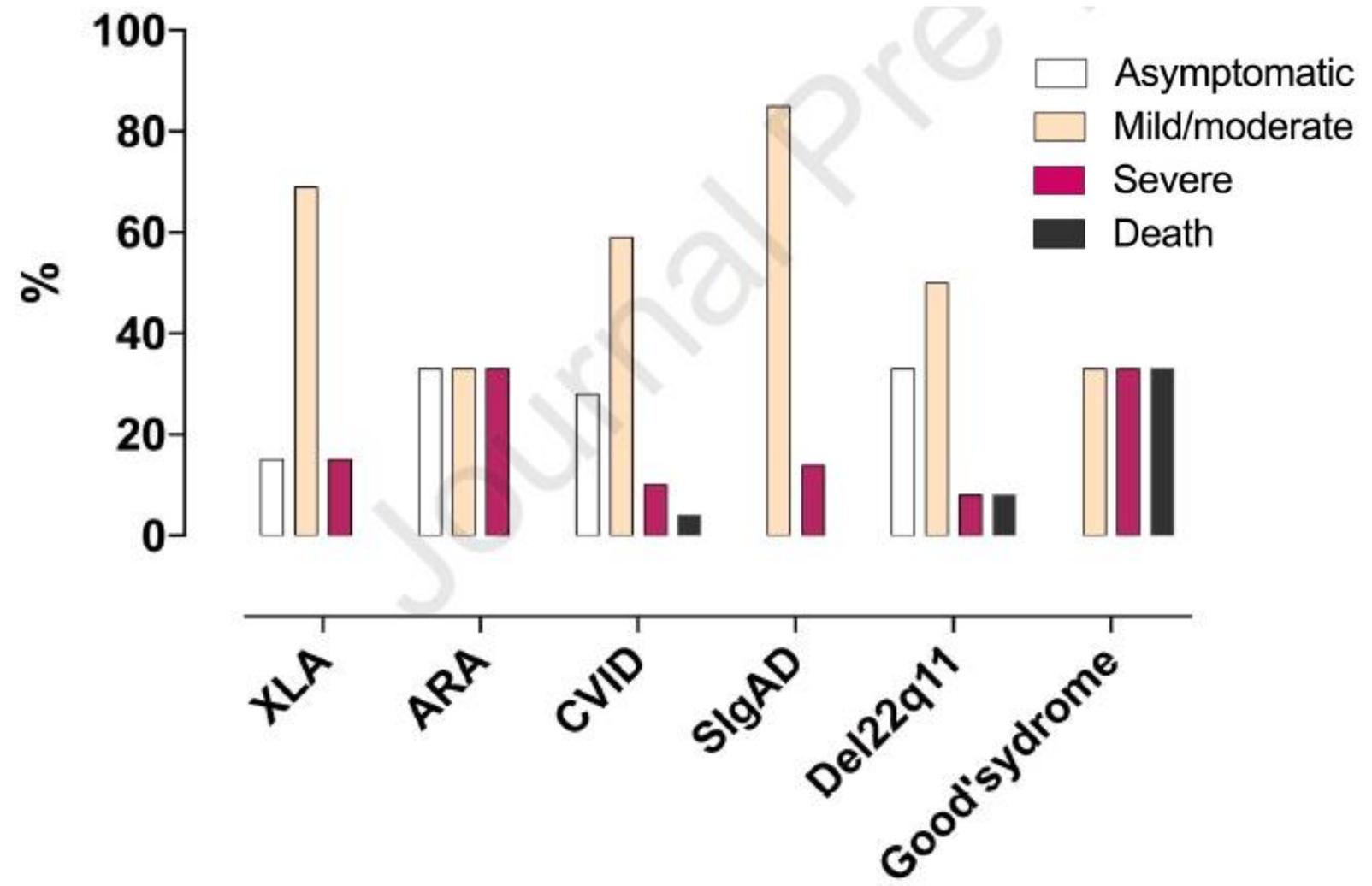
# COVID-19 bei PID: Verteilung (Italien)



# 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 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, 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

# 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 Insulinitis, 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

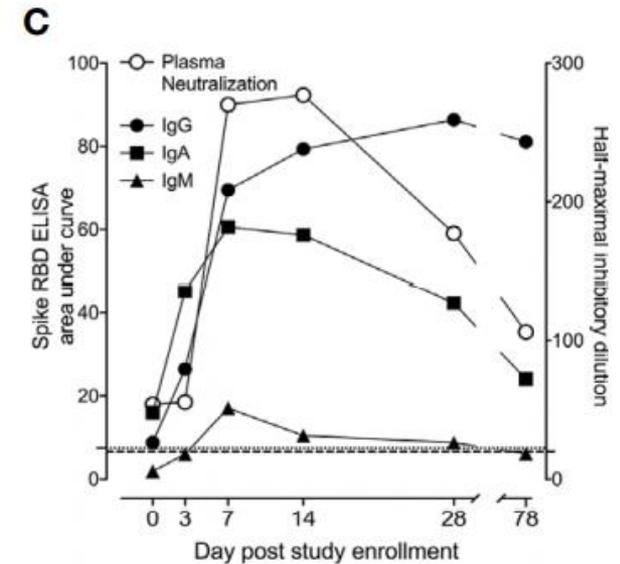
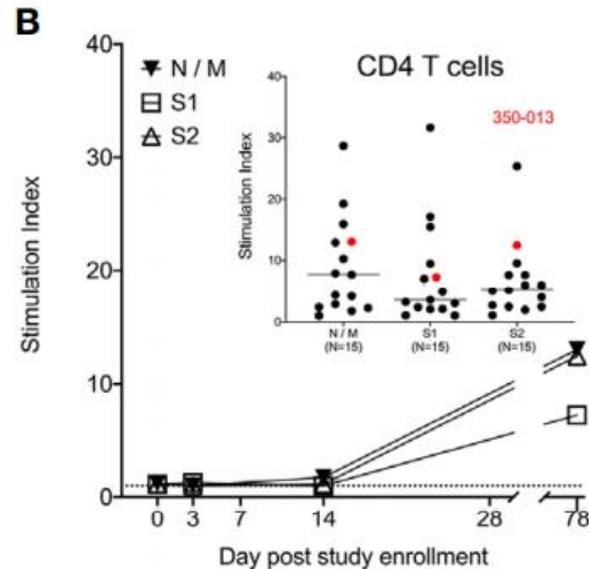
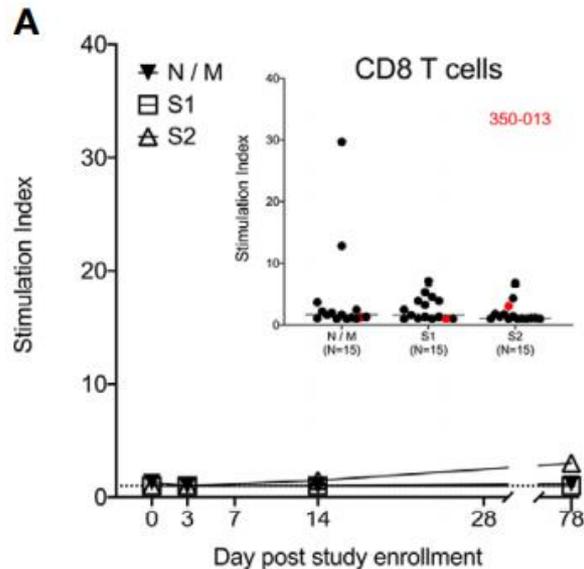
# Andere Defekte (10)

- 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

# 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

# Monoklonale Antikörper

- 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?

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
  - Gewichte Memory B-Zellen < 2%

# Antikörper nach Impfungen (5)

- Untersucht:

# 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. 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, z.B. wenn B-Zellen fehlen, so gibt es starke Hinweise, dass sie von T-Zell-Immunität profitieren können