

COVID-19 und PID

Datenlage Mai 2021

COVID-19 und Immundefekte

- Verläufe bei bekannten PID
- Neue monogene PID
- PID-Phänokopien

COVID-19 bei bekannten PID (1)

- Analysiert: 94 Patienten mit unterschiedlichen PID und COVID-19 mit medianem Alter von 25-34 Jahren
- Grundkrankheiten: 56% mit Antikörpermangelerkrankungen, 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 bei bekannten PID (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 bei bekannten PID (3)

- 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 bei bekannten PID (4)

- 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 bei bekannten PID (5)

- 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 COVID: Alle mit hohem Fieber und Dyspnoe, 3 auf Intensivstation, 1 Patient verstirbt, die anderen erholen sich
- Alle Patienten erhielten kein Konvaleszentenplasma

COVID-19 bei bekannten PID (6)

- 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

COVID-19 bei bekannten PID (7)

- 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

COVID-19 bei bekannten PID (8)

- 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

COVID-19 bei bekannten PID (9)

- 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

COVID-19 bei bekannten PID (10)

- 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

COVID-19 bei bekannten PID (11)

- 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)

COVID-19 bei bekannten PID (12)

- 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

COVID-19 bei bekannten PID (13)

- 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

COVID-19 bei bekannten PID (14)

- 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)

COVID-19 bei bekannten PID (15)

- 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

COVID-19 bei bekannten PID (16)

- 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

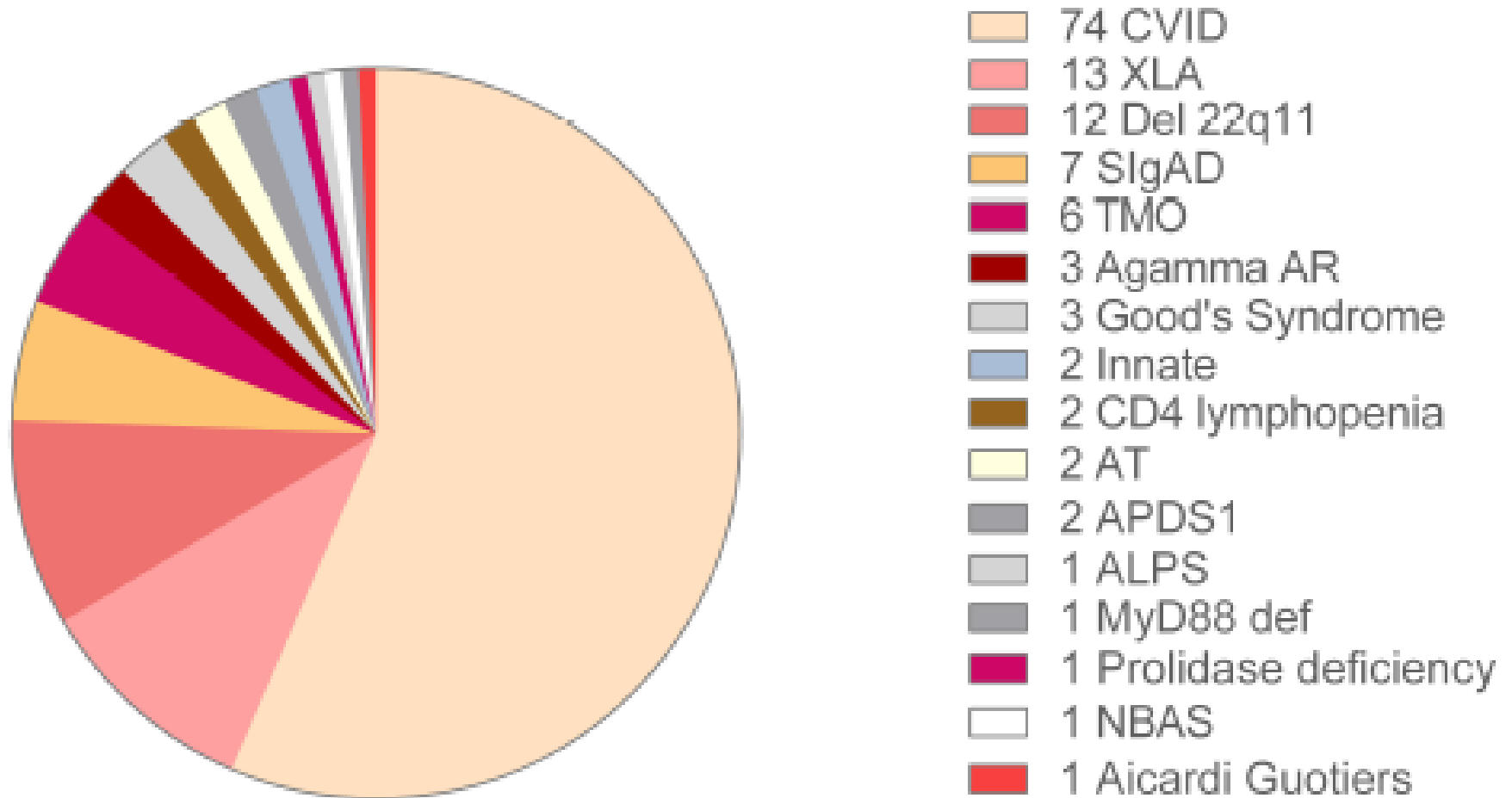
COVID-19 bei bekannten PID (17)

- 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*

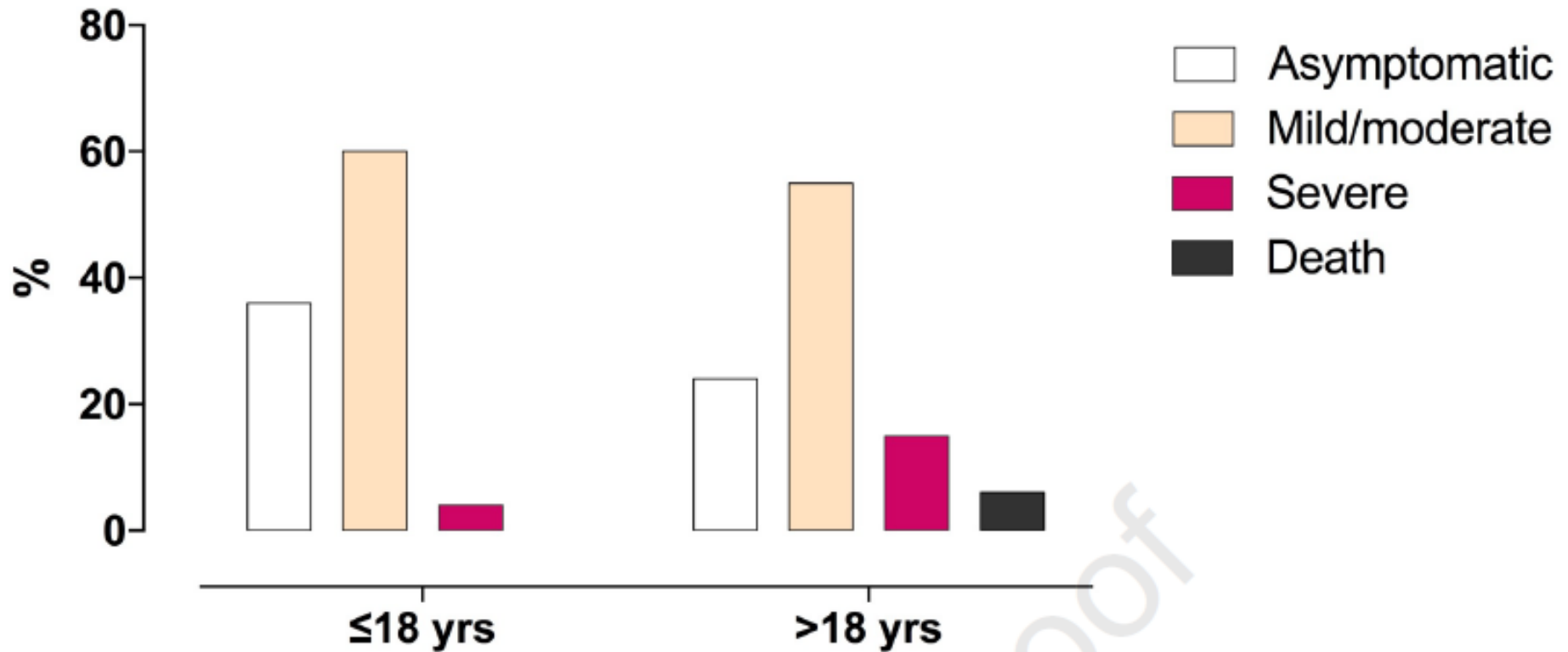
COVID-19 bei bekannten PID (18)

- 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

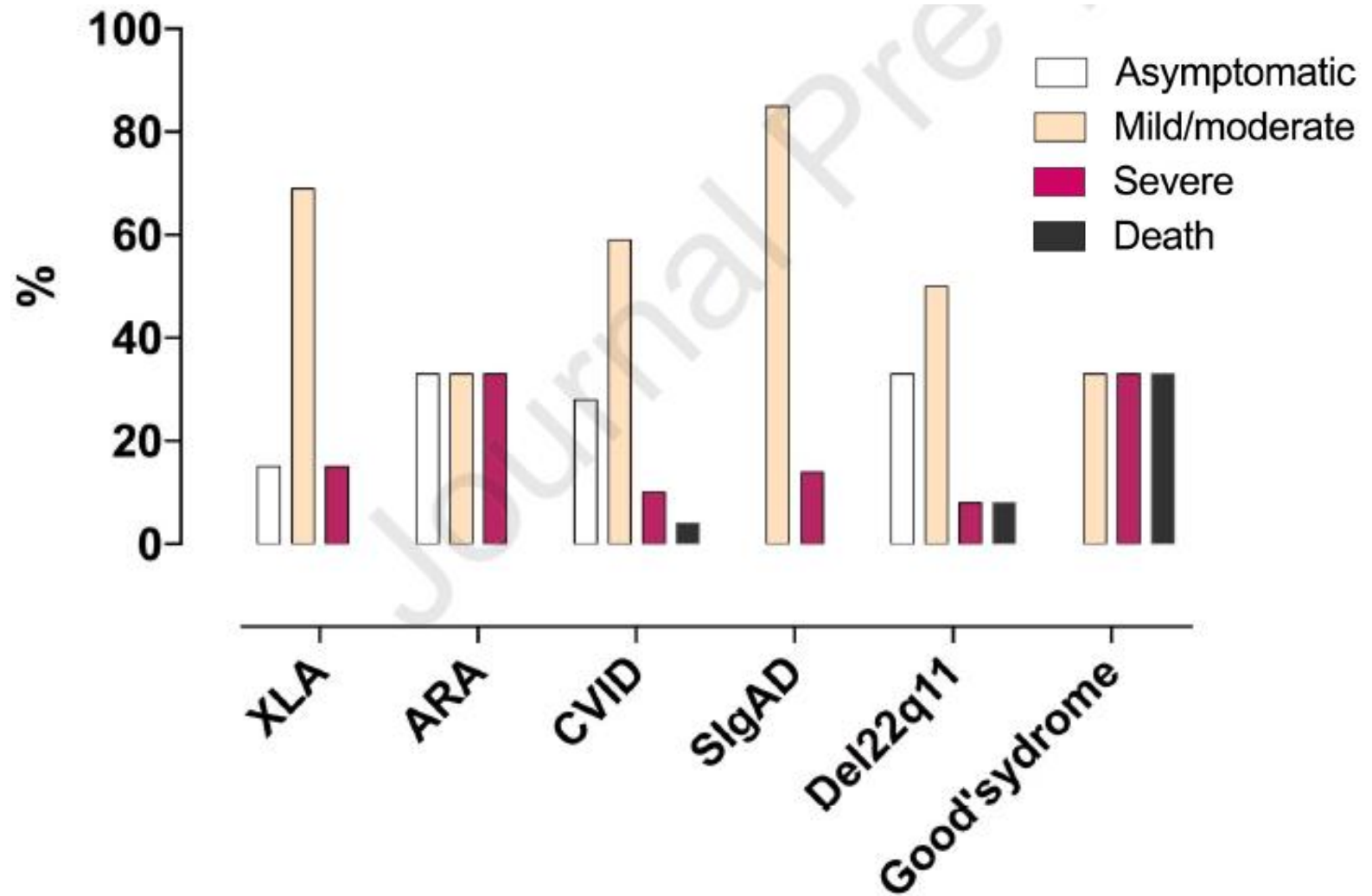
COVID-19 bei PID: Verteilung (Italien)



COVID-19 bei PID: Verläufe (Italien)



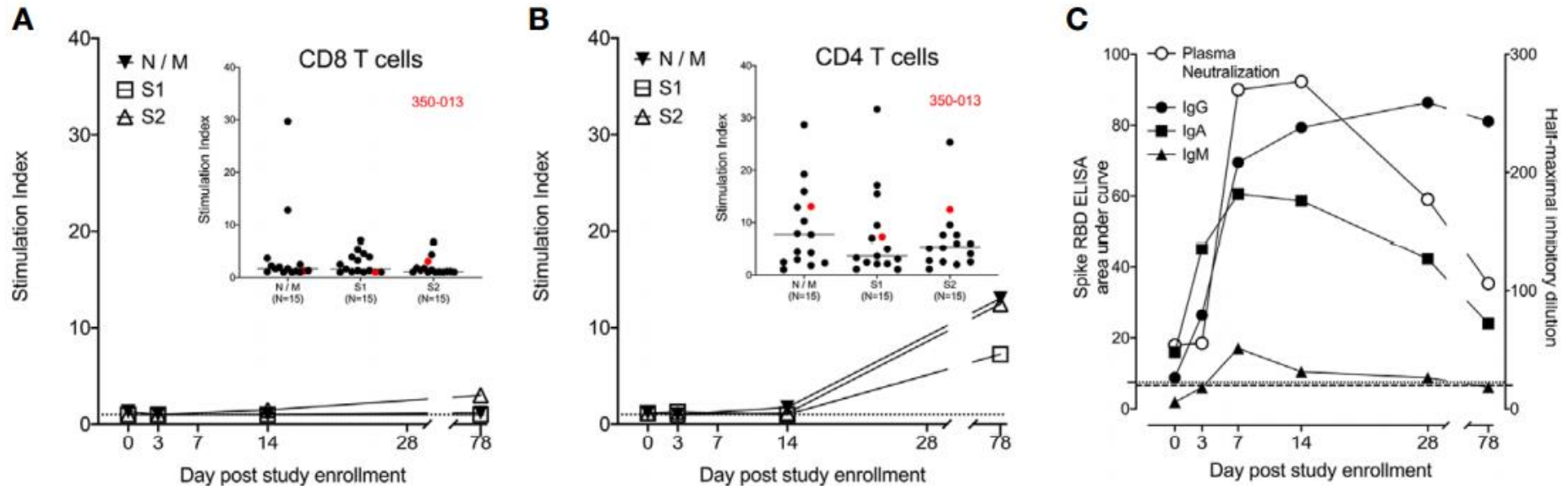
COVID-19 bei PID: Diagnosen (Italien)



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



Diese und weitere Fälle in aktuellem Review

(Liu BM und Hill HR J Interferon Cytokine Res 2020
Dec;40(12):549-554)

Schlussfolgerungen dieser Autoren

- Auch bei PID: Alter und Komorbiditäten relevant
- Verläufe abhängig vom Immunstatus bei B- und T-Zellen, keine generelle Risikoerhöhung bei PID
- Aber: Risiken eindeutig erhöht bei Defekten von
 - TLR3, TLR7 oder IRF7
 - IFNAR2
- IgG Therapie ist möglicherweise auch antiinflammatorisch wirksam

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 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 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

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 etwas erhöht zu sein

Fazit (2)

- 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
- 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