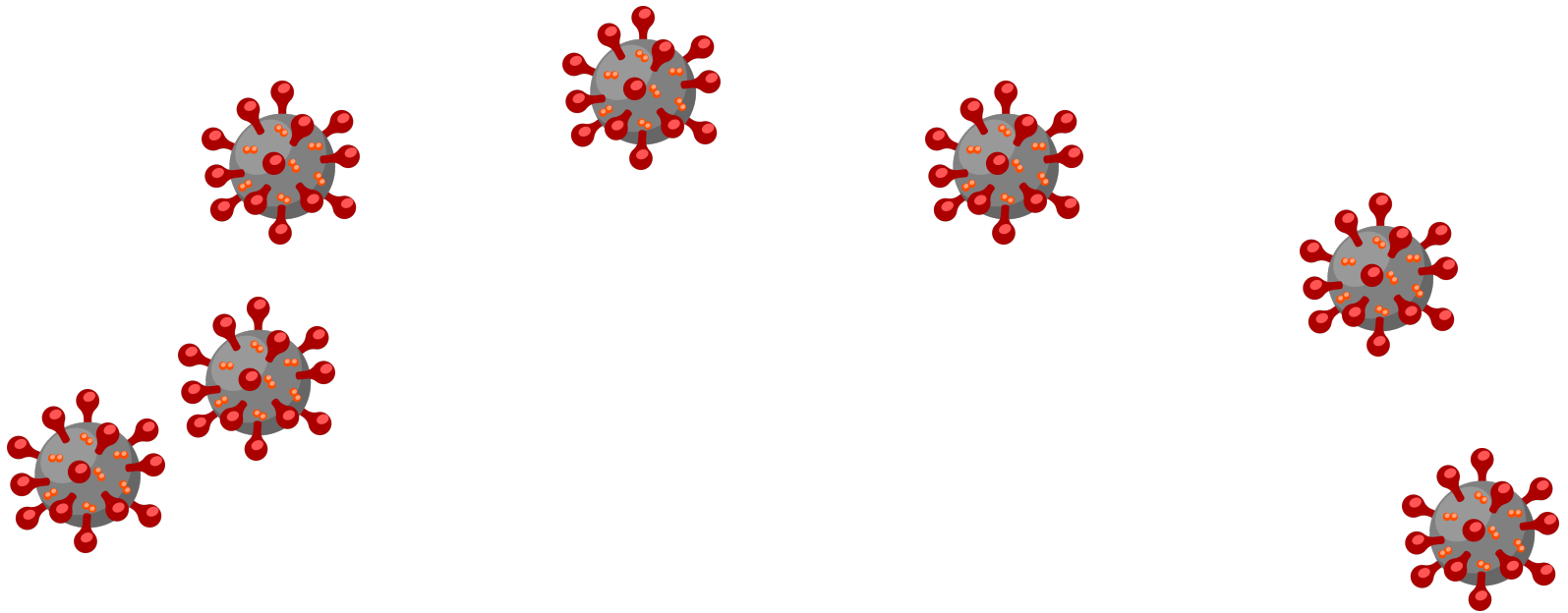


Immundefekt und Covid-19

Wirklich eine Risikogruppe?

dsai Fortbildung am 13.11.2021

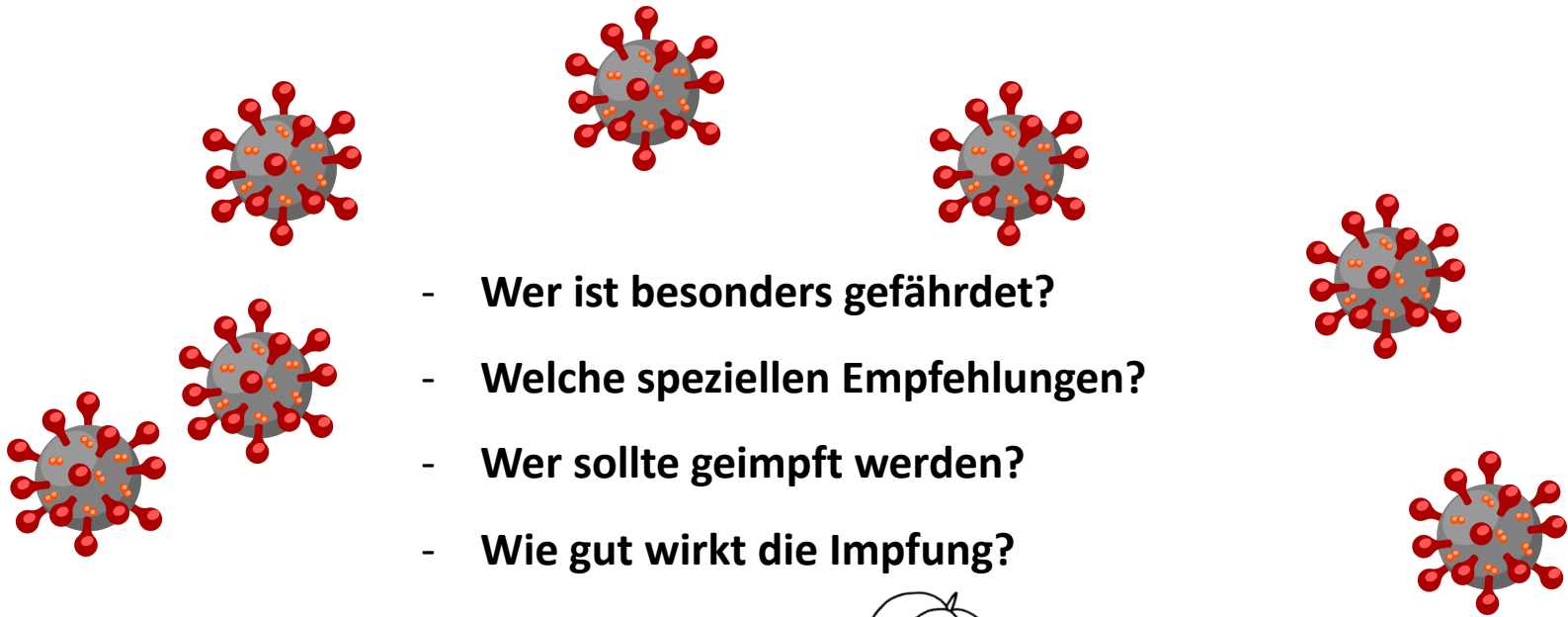
Dr. med. Katharina Gössling, PhD



Pandemiebeginn



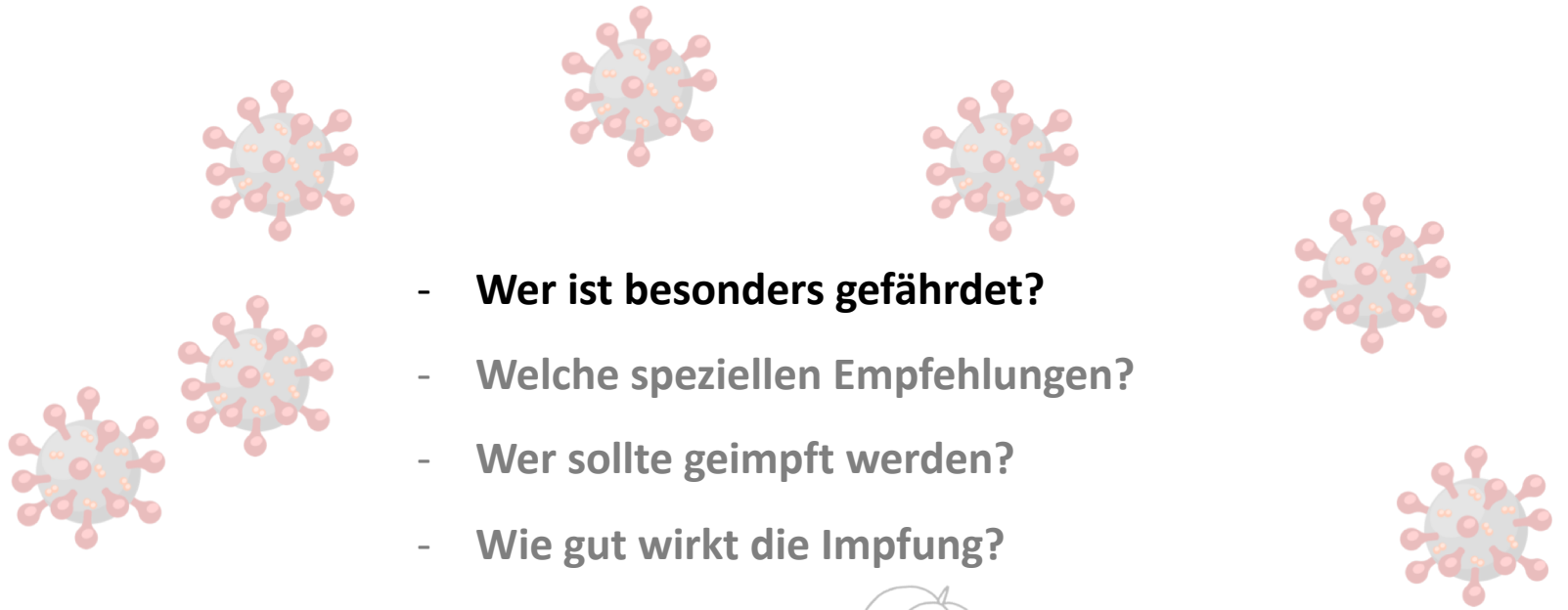
Pandemiebeginn



- **Wer ist besonders gefährdet?**
- **Welche speziellen Empfehlungen?**
- **Wer sollte geimpft werden?**
- **Wie gut wirkt die Impfung?**



Übergang Pandemie -> Endemie



- **Wer ist besonders gefährdet?**
- **Welche speziellen Empfehlungen?**
- **Wer sollte geimpft werden?**
- **Wie gut wirkt die Impfung?**



Übergang Pandemie -> Endemie

3 ganz unterschiedliche Fälle aus dem UKD ...



25-jährige SCID Patientin

Keitel et al., Front Immunol. 2021 May



7-jähriger M. Bruton Patient mit Frühgeburtlichkeit



7-jähriger Junge mit Immundefekt und Vorerkrankungen

Dinkelbach et al., Klin Padiatr. 2020 Sep;

25-jährige SCID Patientin



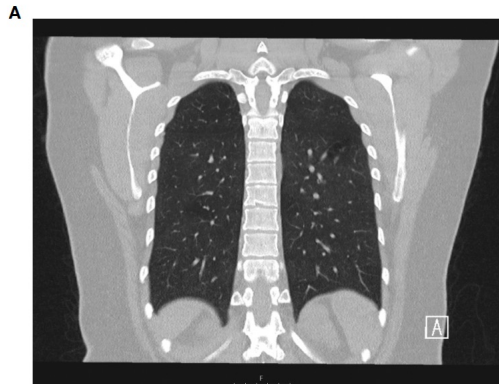
- SCID: T-, B-, NK+; RAG1-Mutation
- 4 Monate: haploidente HSZT
- Graft Failure:
 - Stammzellboost im Alter von 4 Jahren
 - Regelmäßige Leukozyteninfusionen
 - Regelmäßige Immunglobulinsubstitution
- 2. HSZT geplant
- Nachweis von SARS-CoV-2: $4,89 \times 10^8$ K/ml (Rachen)
- Vollständig asymptomatisch -> prophylaktisch hospitalisiert
- Bei Aufnahme: Neutropenie, Lymphopenie (reduzierte T-Zellen, keine B-Zellen), reduzierte NK-Zellen, keine Monozyten, IgA und IgM reduziert, IgG substituiert

Keitel et al., Front Immunol. 2021 May

25-jährige SCID Patientin



Tag 0



Tag +33



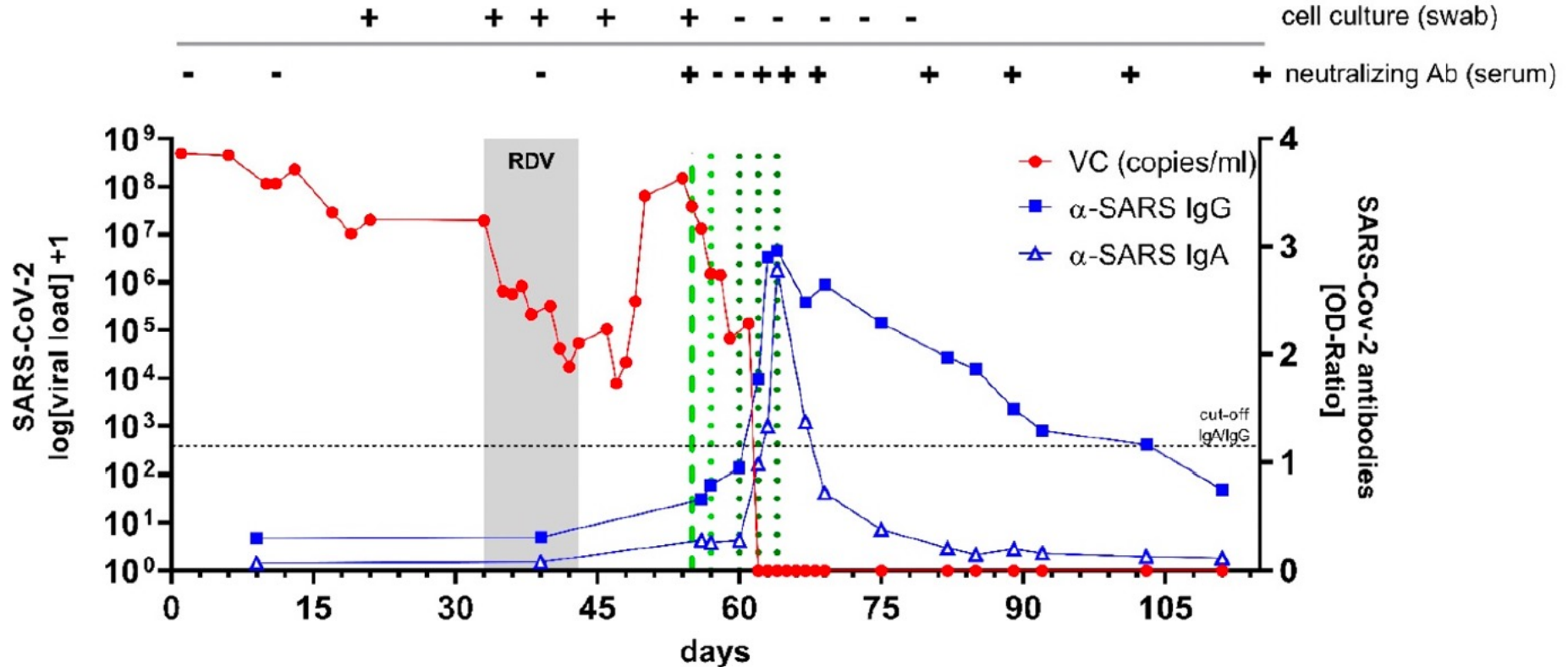
FIGURE 1 | Chest CT scans on day 3 after admission (A) without signs of COVID-19 and day 34 (B) showing COVID-19 pneumonia.

- Keine Symptome

- Leichte respiratorische Symptome und milde Zeichen einer Covid-19 Pneumonie in der CT an Tag +33

Keitel et al., Front Immunol. 2021 May

25-jährige SCID Patientin



Keitel et al., Front Immunol. 2021 May

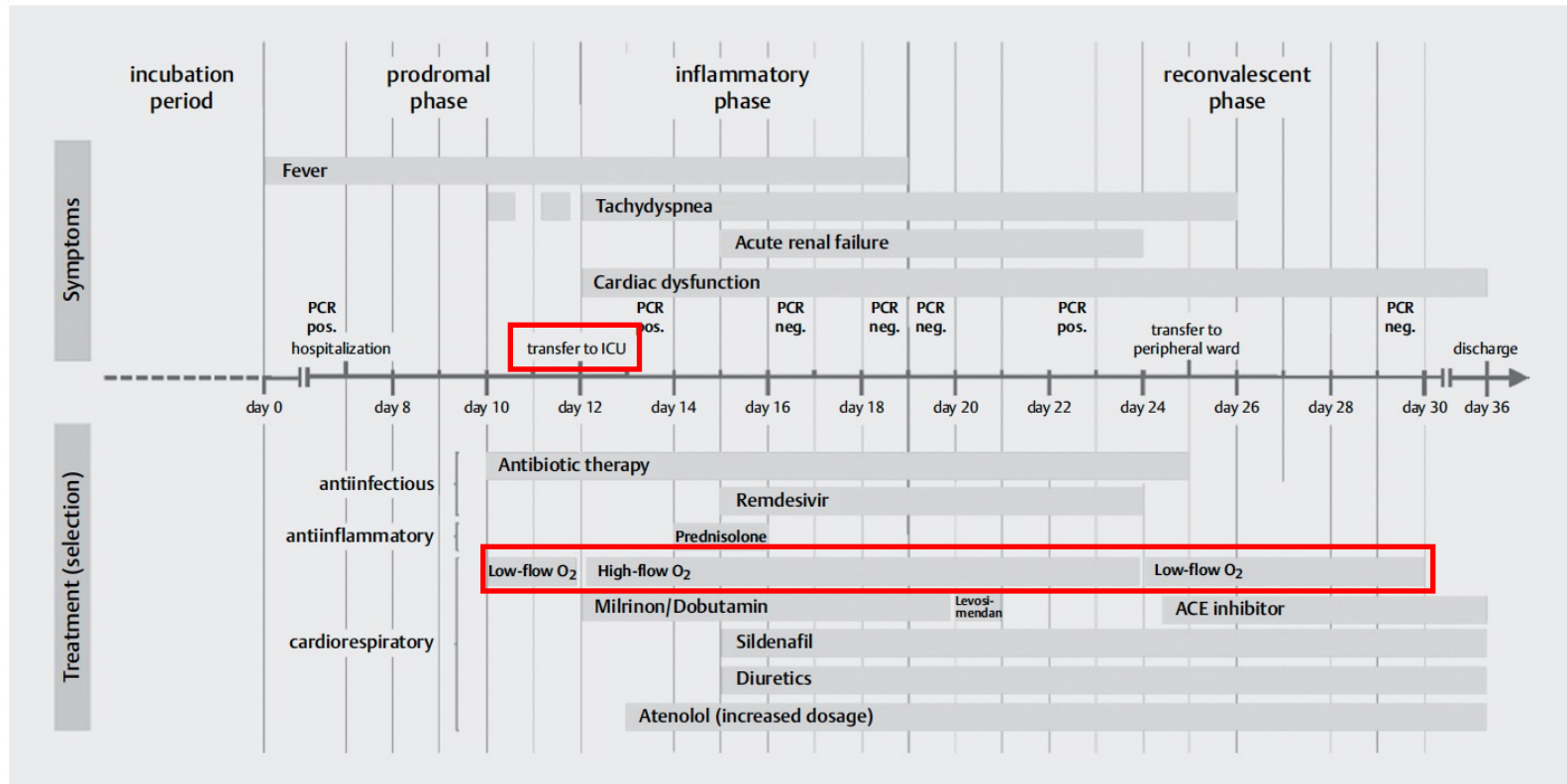
7-jähriger Junge mit FNIP-1 Defizienz



- 7-jähriger Junge mit aut.-rez. FNIP1-Mutation
- Kardiomyopathie, Präexzitationssyndrom, Mikrozephalie, Entwicklungsverzögerung und erhöhte Infektanfälligkeit (B-Zell Maturationsdefekt -> Hypogammaglobulinämie, T-Lymphozytose, Neutropenie)

Dinkelbach et al., Klin Padiatr. 2020 Sep;

7jähriger Junge mit FNIP-1 Defizienz



► **Fig. 2** Course of the Disease The days given represent the time from onset of symptoms. Acute renal failure was defined as a glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min as measured via cystatin C.

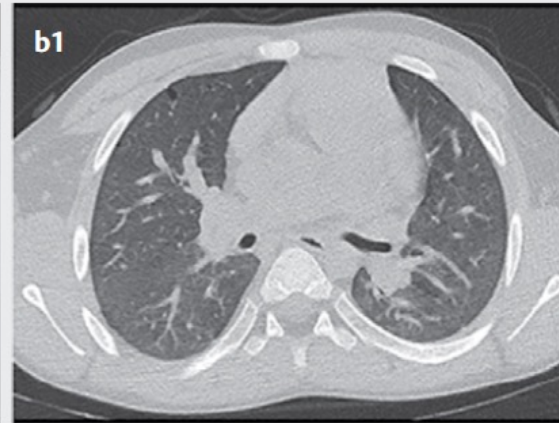
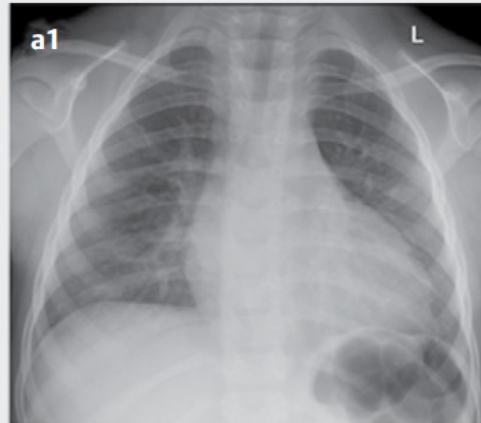
Dinkelbach et al., Klin Padiatr. 2020 Sep;

7jäh Def

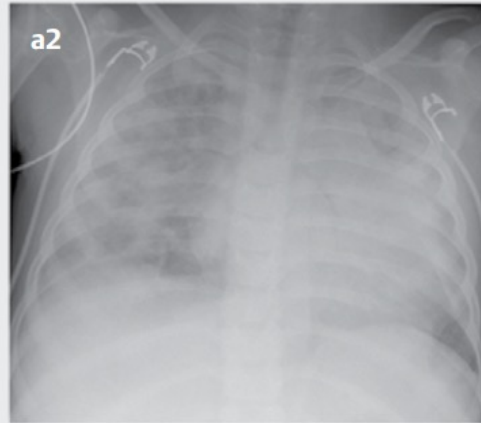


► Fig. 2
rate (GFR)

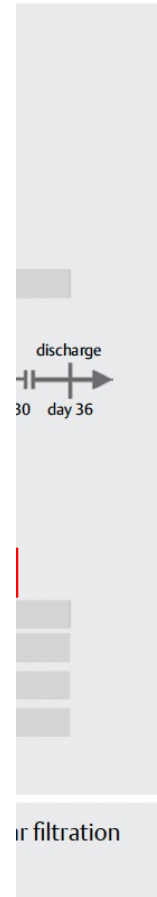
Previous Imaging



COVID-19



► **Fig. 1** Radiographic findings Chest X-ray and chest CT images on previous routine examinations (a1, X-ray aged 5 years; b1, CT scan aged 6 years) and with COVID-19 (a2 aged 7 years, X-ray on day fifteen of the disease; b2 on day ten). The previous images show mild cardiomegaly, small subpleural cysts and minor dystelectasis. The chest X-ray during COVID-19-infection shows bilateral patchy alveolar infiltrates. The CT scan was characterized by bilateral ground-glass opacities and extensive patchy consolidations of both lungs.



lin Padiatr. 2020 Sep;

7-jähriger Junge mit M. Bruton



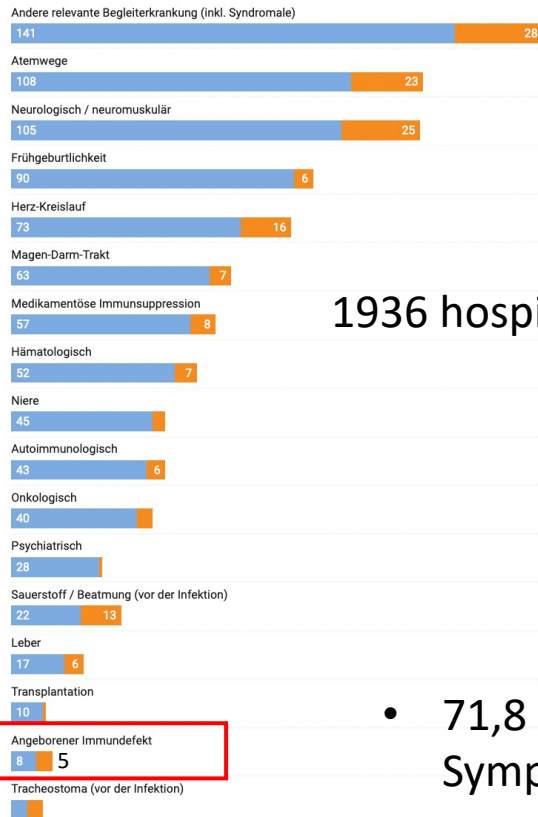
- M. Bruton
 - Immunglobulinsubstitution seit 3. Lebensjahr
- Ehemaliges FG 25. SSW mit Dystrophie
- 03/2021: Covid-19 mit milden respiratorischen Symptomen ohne Fieber
- 4 Wochen lang positiver Rachenabstrich
- 08/2021: positiver Nachweis von SARS-CoV-2 Antikörper (unter Substitution)

Daten aus dem DGPI Register

COVID-19 Begleiterkrankungen / Komorbiditäten

Gemeldete Fälle vom 01.01.2020 - 31.10.2021. Mehrfachauswahl möglich

■ Anzahl Normalstation ■ Anzahl Intensivstation



1936 hospitalisierte Fälle

- 71,8 % werden wegen Covid-assoziiertes Symptome aufgenommen

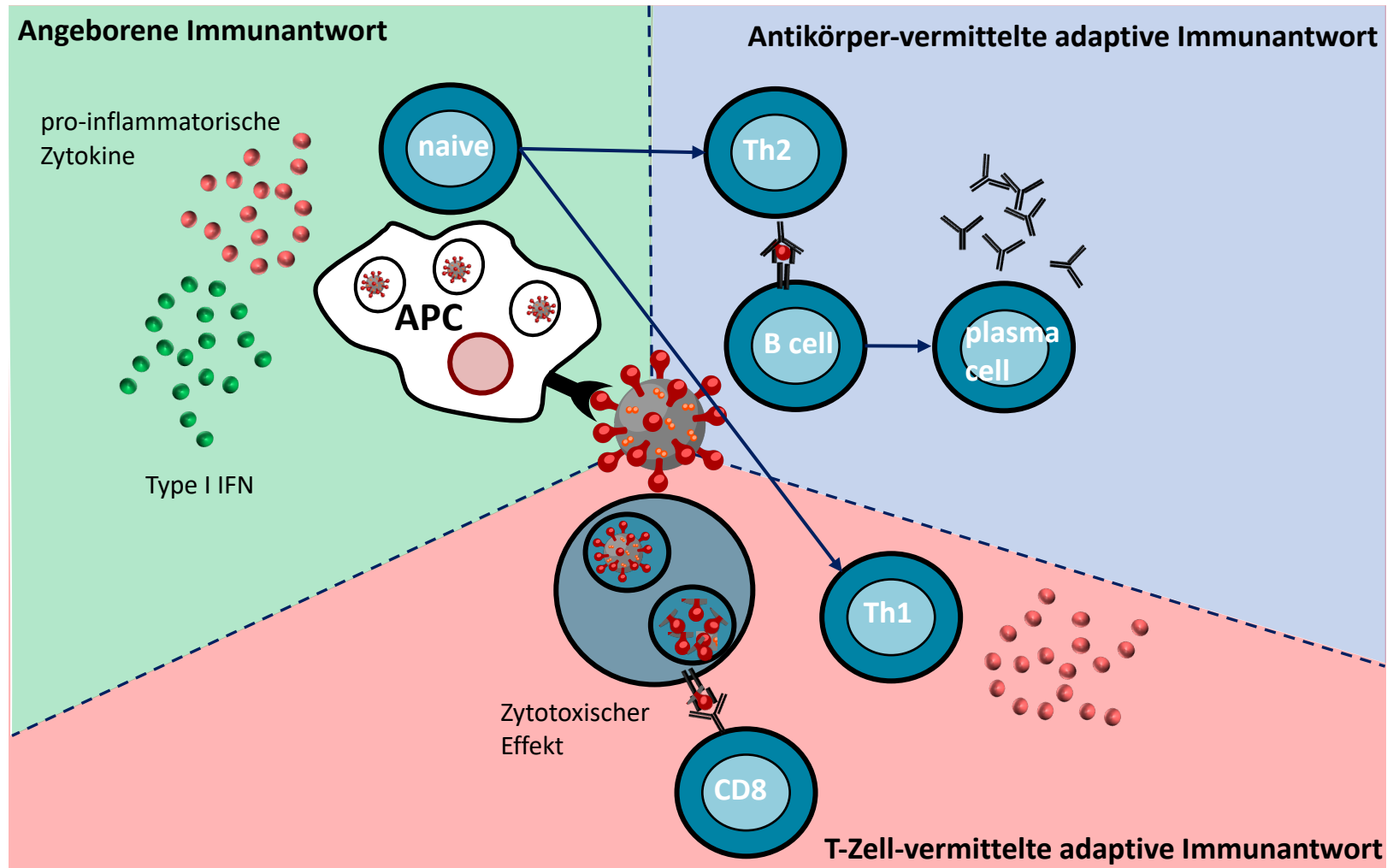
www.dgpi.de

Grafik: Im DGPI COVID-Survey gemeldete stationär behandelte Kinder und Jugendliche mit SARS-CoV-2 Direktnachweis in Deutschland und Österreich. • Quelle: DGPI COVID-19 Survey • Einbetten • Erstellt mit [Datwrapperr](#)

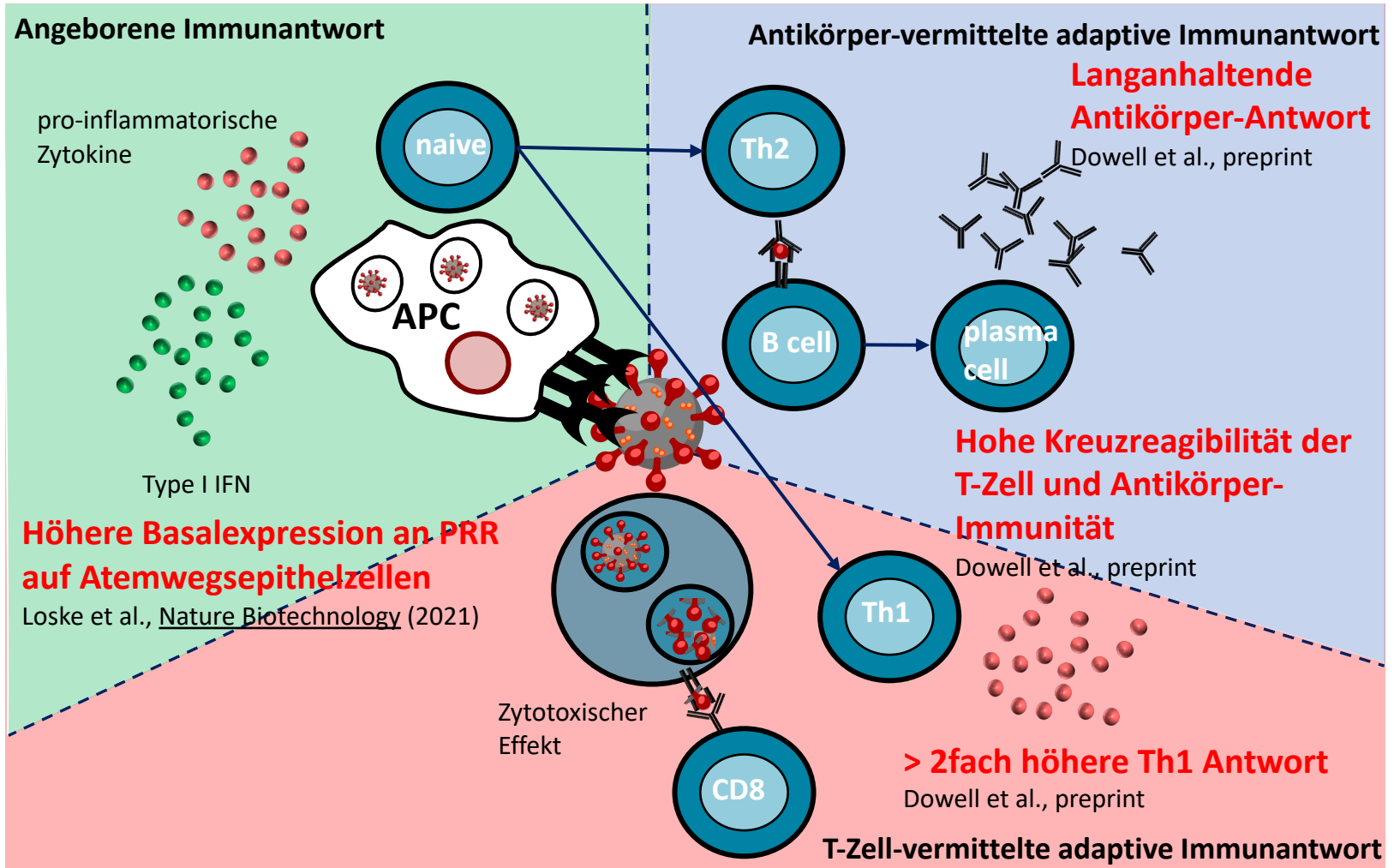
Wieso ist ein Immundefekt nur ein geringer Risikofaktor?

Kurzer Exkurs in die SARS-CoV-2 spezifische Immunantwort

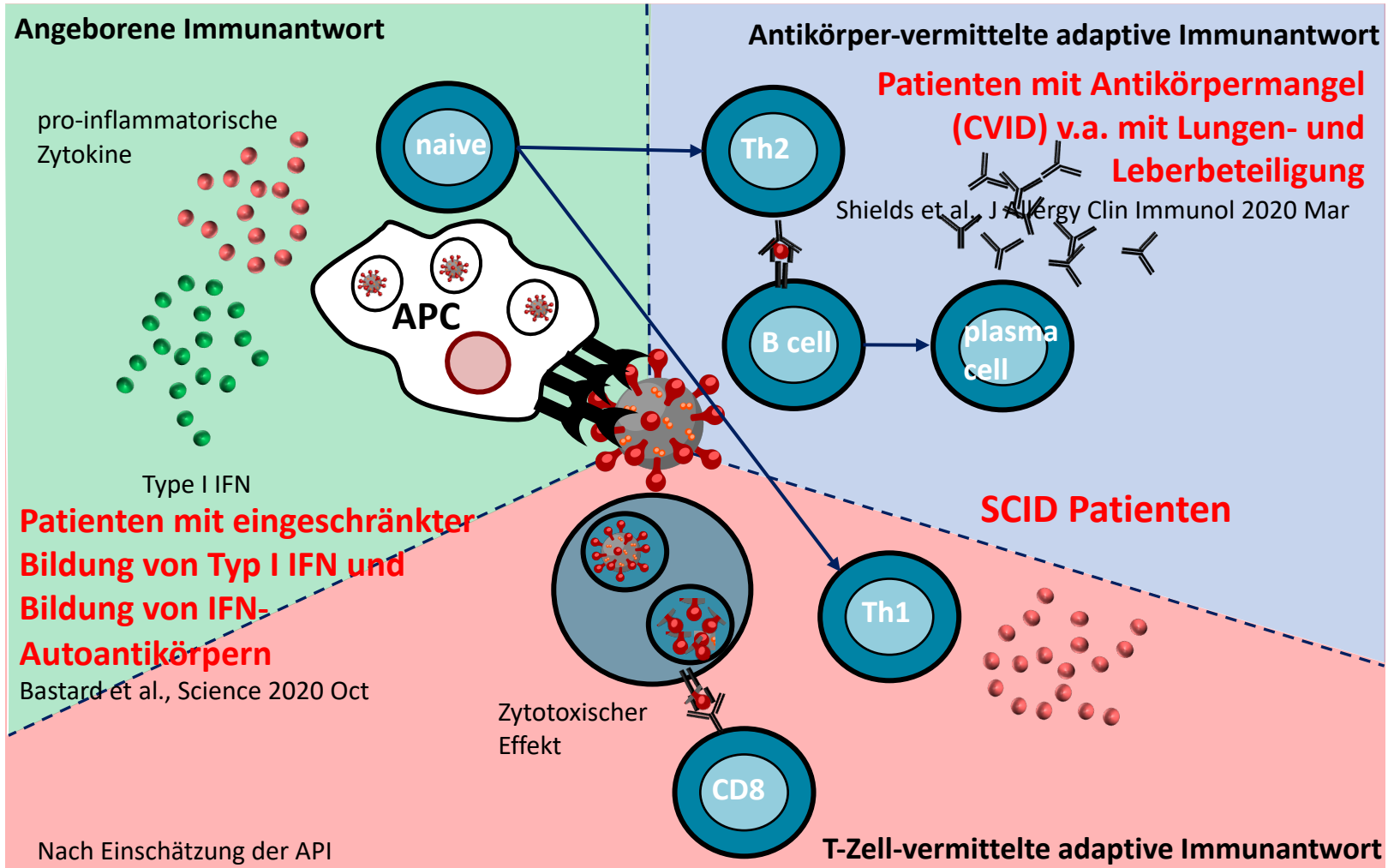
Die Immunantwort bei Covid-19



Warum die Kinder weniger schwer erkranken...



Welche PID Patienten sind gefährdet?



Risikoeinschätzung der API

PID mit erhöhtem Risiko für schweren Verlauf

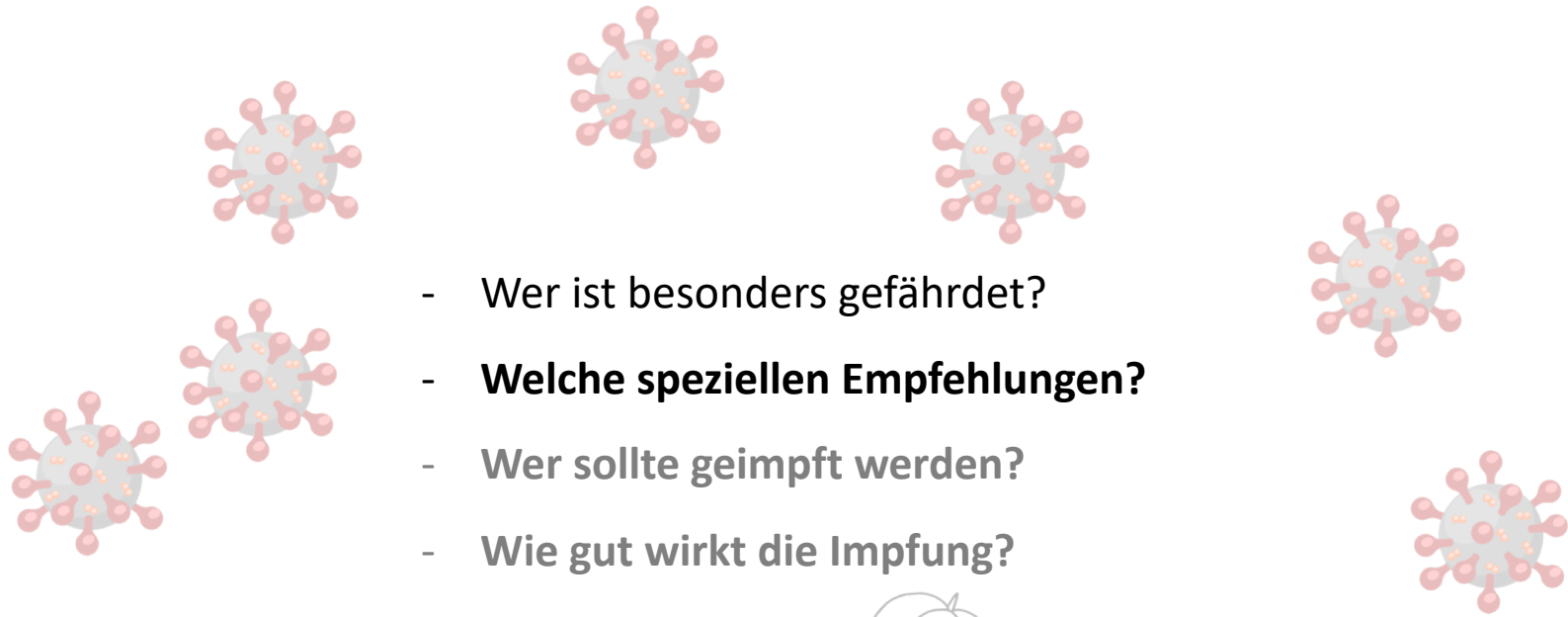
- CID/SCID
- Schwere pulmonale Infektionen
- Eingeschränkte Bildung von Typ I IFN
- Autoantikörper gegen Typ I IFN

PID mit Begleiterkrankung = (stark) erhöhtes Risiko für schweren Verlauf

- Alter (> 60 Jahre)
- Adipositas
- Trisomie 21
- Onkologische Erkrankung
- Z.n. Organ-Tx
- Chronische Lungen-/Muskel-/Leber-/Nieren-/Herz-Erkrankung

-> **Spezielle Empfehlungen**

www.api.de



- Wer ist besonders gefährdet?
- **Welche speziellen Empfehlungen?**
- Wer sollte geimpft werden?
- Wie gut wirkt die Impfung?



Übergang Pandemie -> Endemie

API empfiehlt allen PID Patienten

Prophylaktisch

- Impfung der direkten Kontaktpersonen!
- Fortführung der IGG Substitution
 - (01/2021 90% der Immunglobulinpräparate enthalten geringe Mengen von Antikörpern gegen SARS-CoV2, Romero et al.)

Bei positivem SARS-CoV-2 Nachweis

- Intensiviertes Virusmonitoring (wöchentliche Abstriche bis 2x negativ): Dauerausscheider
- Schutzmaßnahmen auch nach überstandener Infektion

www.api.de

Implikationen für ‚Public Health‘

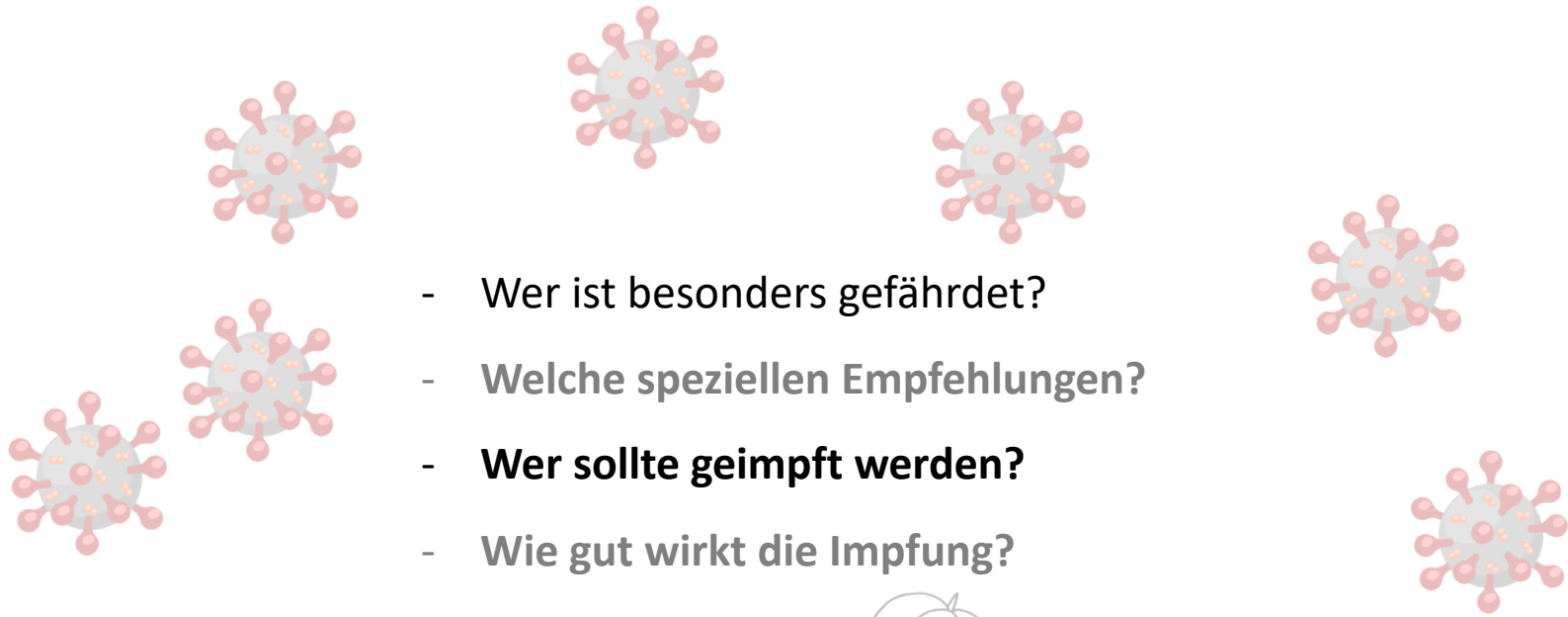
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SOUNDING BOARD

SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression

Lawrence Corey, M.D., Chris Beyrer, M.D., M.P.H., Myron S. Cohen, M.D.,
Nelson L. Michael, M.D., Ph.D., Trevor Bedford, Ph.D., and Morgane Rolland, Ph.D.

- Immunsupprimierte Patienten können ein Reservoir für Virusvarianten darstellen
- Gefahr der Mutation zu pathogeneren Varianten



- Wer ist besonders gefährdet?
- Welche speziellen Empfehlungen?
- **Wer sollte geimpft werden?**
- Wie gut wirkt die Impfung?



Übergang Pandemie -> Endemie

Wer sollte geimpft werden?

	Impfabstand
Homologe Impfschemata	
2 Dosen Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	3–6 Wochen
2 Dosen Spikevax (Moderna)	4–6 Wochen
2 Dosen Vaxzevria (AstraZeneca)	9–12 Wochen
2 Dosen COVID-19 Vaccine Janssen ²	ab 8 Wochen
Heterologe Impfschemata	
1 Dosis Vaxzevria gefolgt von 1 Dosis Comirnaty oder Spikevax ³	ab 4 Wochen
1 Dosis COVID-19 Vaccine Janssen gefolgt von 1 Dosis Comirnaty oder Spikevax ⁴	ab 4 Wochen

Tab. 1 | Impfabstände zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 (Stand: 18.10.2021)¹

Wer sollte geimpft werden?

- STIKO Empfehlung: Kinder und Jugendliche ≥ 12 Jahren mit 2 Dosen Comirnaty (BioNTech/Pfizer)
- Auffrischung mit Comirnaty (BioNTech/Pfizer) in gleicher Dosierung (30 μ g)

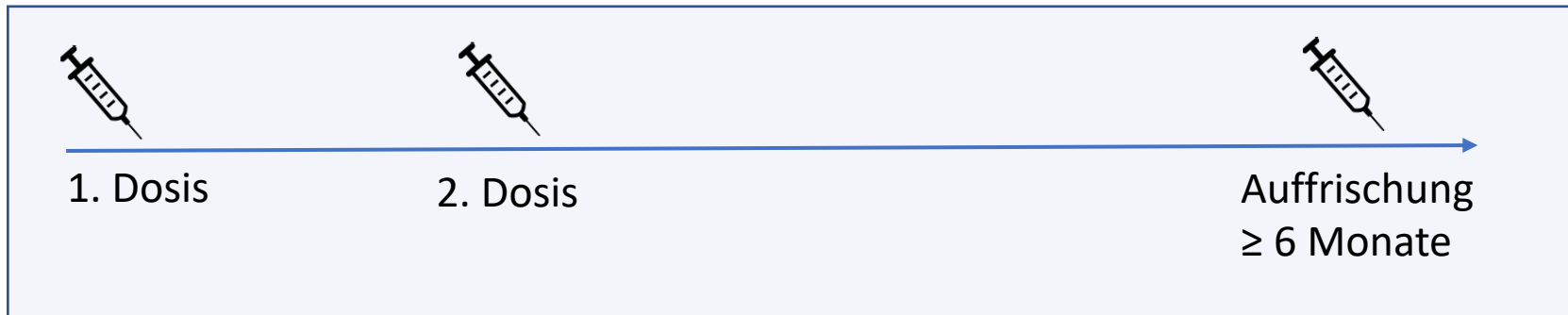
	Impfabstand
Homologe Impfschemata	
2 Dosen Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	3–6 Wochen
2 Dosen Spikevax (Moderna)	4–6 Wochen
2 Dosen Vaxzevria (AstraZeneca)	9–12 Wochen
2 Dosen COVID-19 Vaccine Janssen ²	ab 8 Wochen
Heterologe Impfschemata	
1 Dosis Vaxzevria gefolgt von 1 Dosis Comirnaty oder Spikevax ³	ab 4 Wochen
1 Dosis COVID-19 Vaccine Janssen gefolgt von 1 Dosis Comirnaty oder Spikevax ⁴	ab 4 Wochen

Tab. 1 | Impfabstände zur Grundimmunisierung gegen COVID-19 (Stand: 18.10.2021)¹

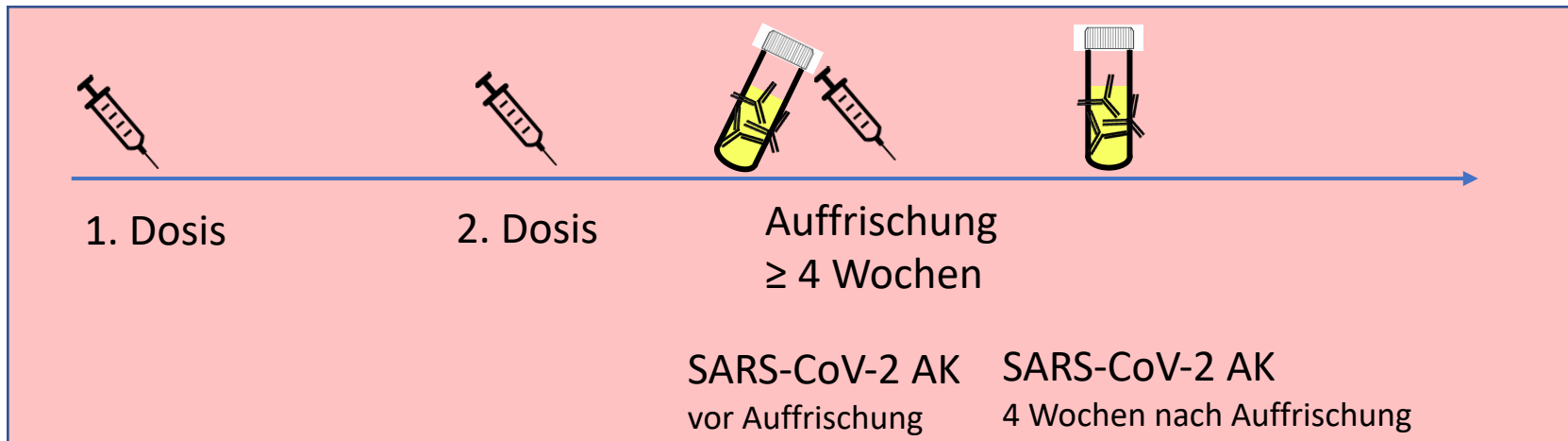
Pressemitteilung der STIKO vom 10.11.21
RKI – Epidemiologisches Bulletin 43/2021

Messung des Impfansprechens

OHNE Erkrankung oder Therapie, die zu Immunsuppression führt



MIT Erkrankung oder Therapie, die zu Immunsuppression führt



RKI – Epidemiologisches Bulletin 43/2021

Impfung bei Immunsuppression

Normales Impfschema	Intensiviertes Impfschema
<p>Therapien OHNE relevante Einschränkung der Impfantwort</p> <p><i>Beispiel:</i> CSA $\leq 2,5$mg/kgKG, MTX ≤ 15mg/m², Glukokortikoide in niedriger Dosierung</p>	<p>Therapien MIT relevanter Einschränkung der Impfantwort</p> <p><i>Beispiel:</i> MTX ≥ 15mg/m², Glukokortikoide in intermediärer/hoher Dosierung, Rituximab</p>
<p>Erkrankungen, die zu keiner Einschränkung der Impfantwort führen</p> <p><i>Beispiel:</i> Multiple Sklerose, M. Crohn, JIA (unbehandelt)</p>	<p>Erkrankungen, die zu relevanter Einschränkung der Impfantwort führen</p> <p><i>Beispiel:</i> Z.n. Organ-TX oder HSZT (vor Immunrekonstitution), HIV-Infektion (CD4+ ≤ 200)</p>

RKI – Epidemiologisches Bulletin 43/2021

SARS-CoV-2 Impfung bei PID

- RKI: Orientierung an *Influenza*-Impfung
- Empfehlung zur *Influenza*-Impfung bei:
 - SCID: Impfungen nicht sinnvoll!
 - Impfungen sinnvoll bei: CID, Erkrankungen mit AK-Mangel, Phagozytendefekte, Defekte der Pathogenerkennung, Erkrankungen mit gestörter Immunregulation, autoinflammatorische Erkrankungen, Komplementdefekte
- Totimpfstoffe können ohne Risiko verabreicht werden!

Impfen bei Immundefizienz

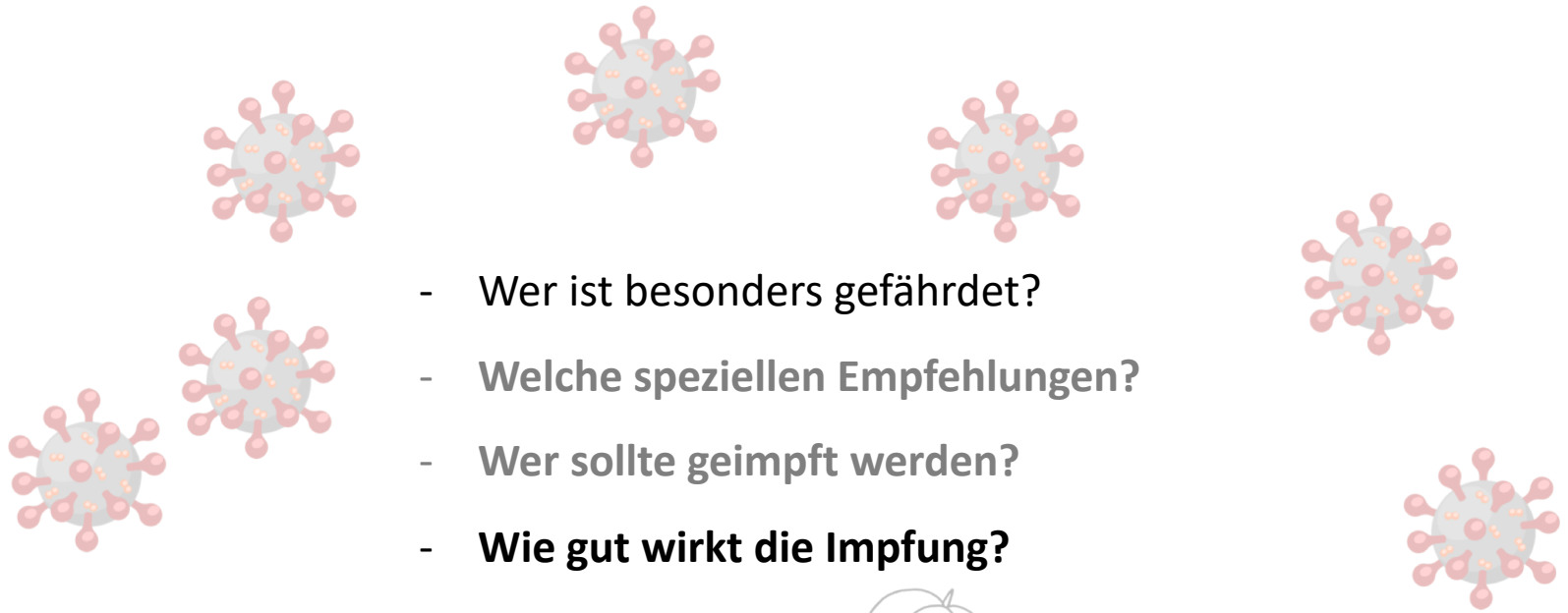
Bundesgesundheitsbl 2018 61:1034–1051

SARS-CoV-2 Impfung unter immunsuppressiver Therapie

- Patienten und Immunglobulinsubstitution:
 - 1 Woche Abstand zu IVIG
 - 2-3 Tage Abstand zu SCIG
- *Beispiel:* Impfung 4 Wochen vor Rituximab
- Möglichst vor Start immunsuppressiver Therapie, möglichst bei geringer Krankheitsaktivität

Impfen bei Immundefizienz

Bundesgesundheitsbl 2019 62:494–515

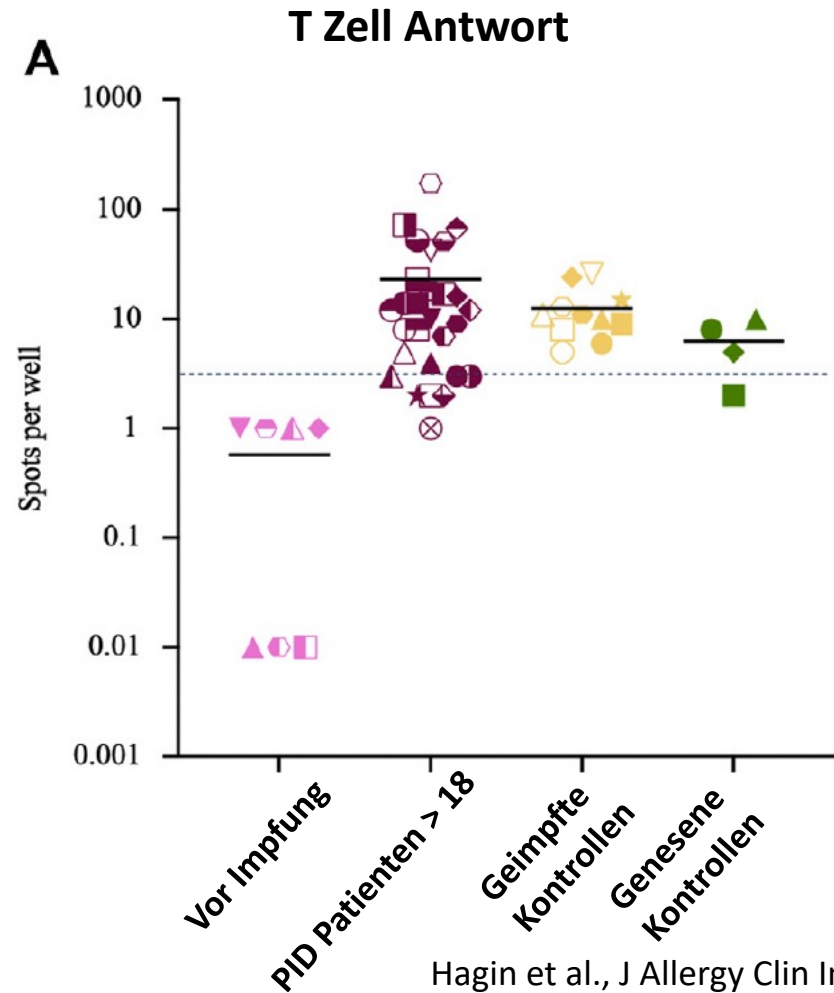
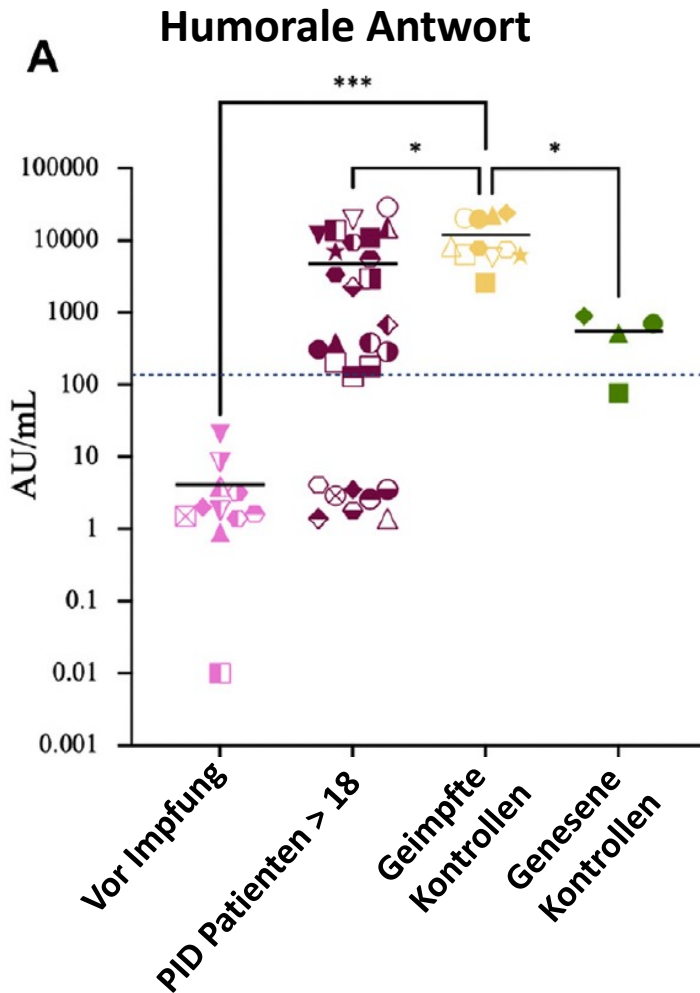


- Wer ist besonders gefährdet?
- Welche speziellen Empfehlungen?
- Wer sollte geimpft werden?
- **Wie gut wirkt die Impfung?**



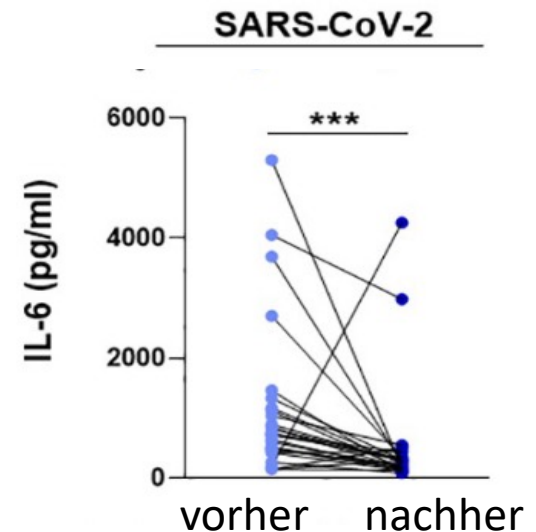
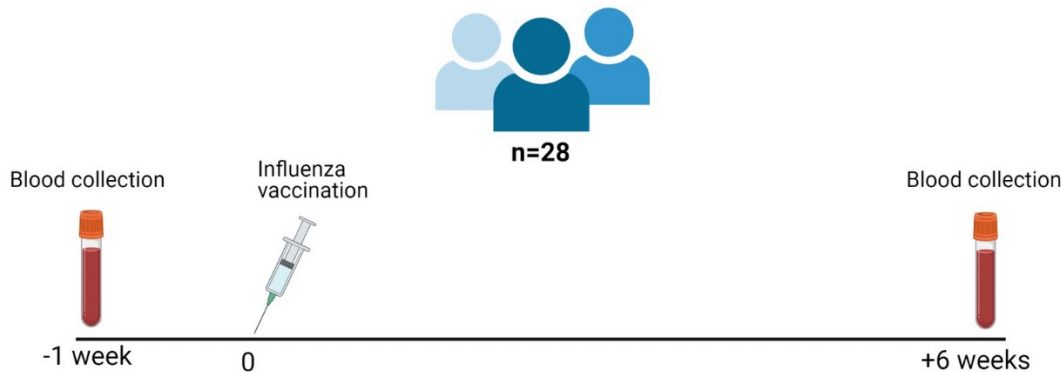
Übergang Pandemie -> Endemie

Wie gut wirkt die Impfung?



Hagin et al., J Allergy Clin Immunol 2021

Möglicher unspezifischer Schutz durch *Influenza*-Impfung



- Experimentelle Studie: erwachsene gesunde Probanden
- Übertragbarkeit auf Kinder mit PID unklar
- Dennoch: *Influenza*-Impfung kann einen zusätzlichen Schutz bringen!

Debisarun/Gössling et al., PlosPathogens Oct 2021

Take home messages

- Die Immunantwort gegen SARS-CoV-2 wird durch verschiedene Komponenten bestimmt
- PID Patienten haben nur ein gering erhöhtes Risiko für einen schweren Covid-19 Verlauf
- Die Schwere der Begleiterkrankung ist der größte Risikofaktor
- PID Patienten haben ein hohes Risiko asymptomatische Dauerausscheider zu werden
- Impfen der Kontaktpersonen ist eine wichtige Schutzmaßnahme!
- Das homologe Impfschema mit Corminaty (BioNTech/Pfizer) wird für alle PID Patienten ≥ 12 Jahre vom RKI empfohlen
- Das Impfansprechen bei PID Patienten kann eingeschränkt sein und sollte bei starker Immunsuppression kontrolliert werden

“After all, do not fear difficult times. The best comes from there.”

- Rita Levi Montalcini



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!