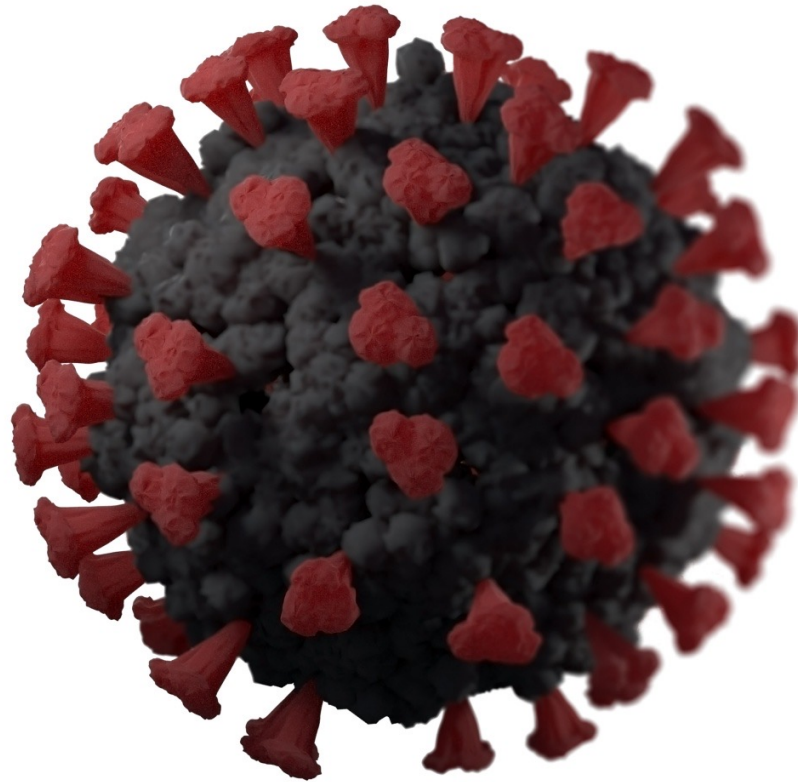


Mit Hyper-IgE-Syndrom durch die Pandemie ! ?

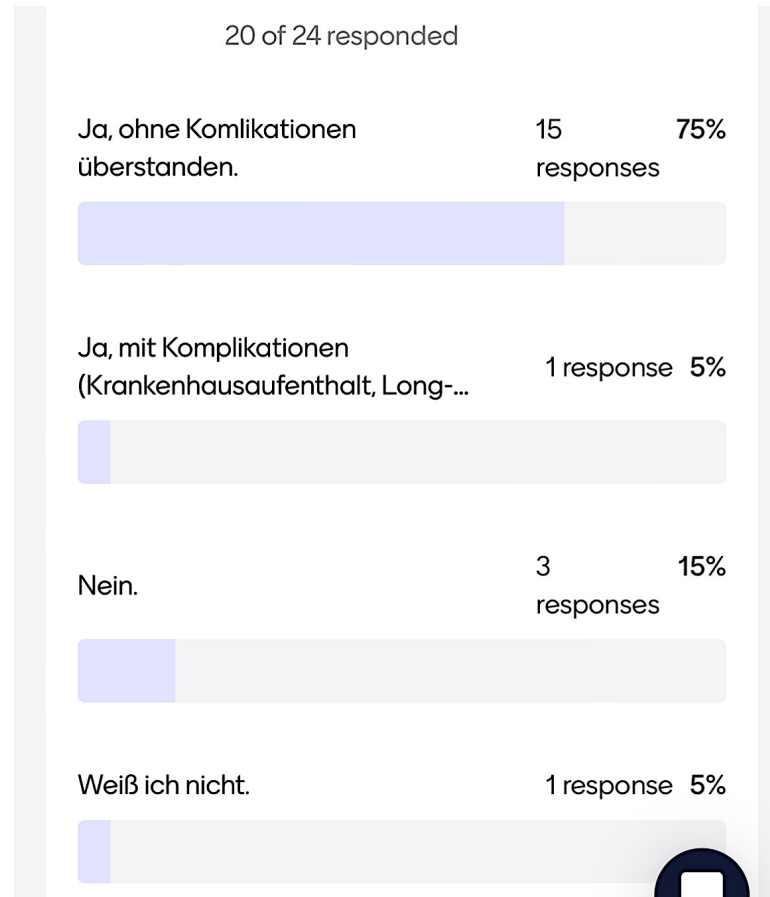


HIES Patient:innentag Frankfurt 2024

12.04.2024

Julia Körholz, Dresden

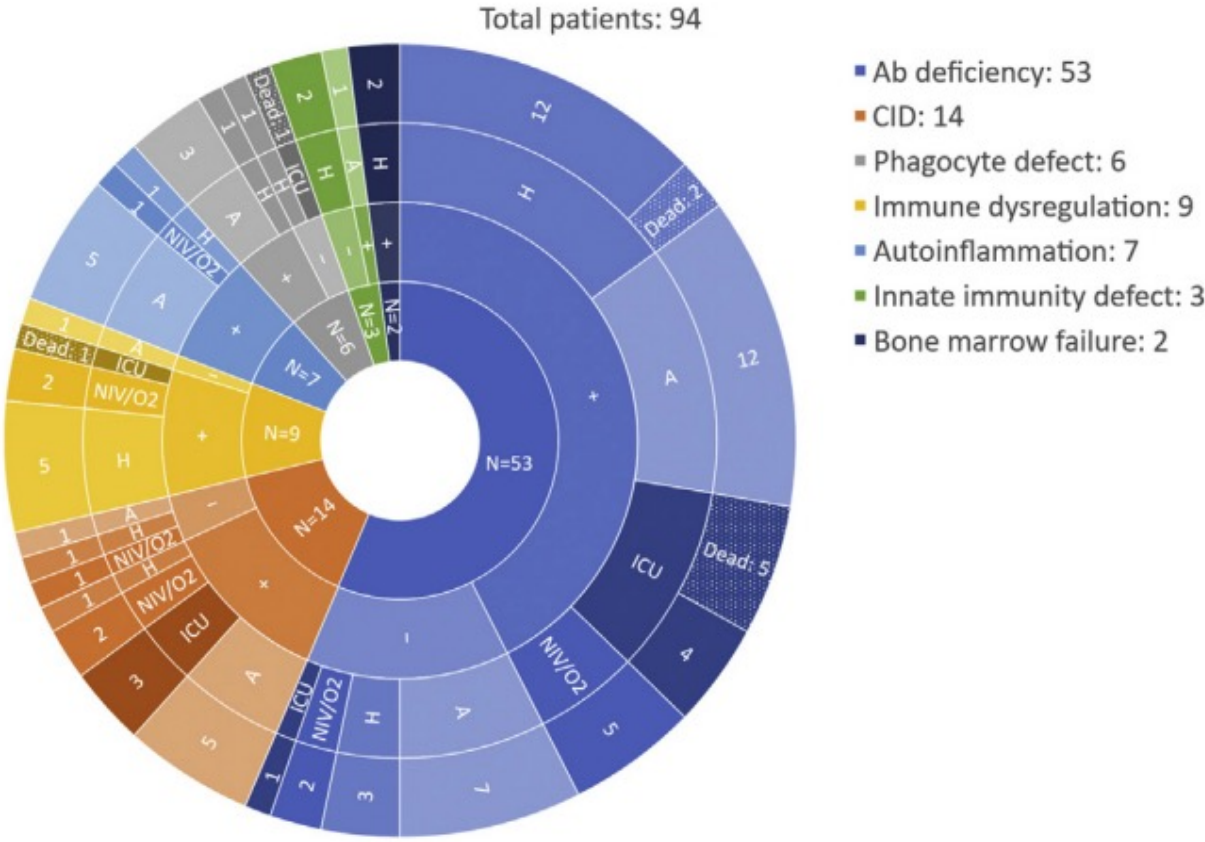
Frage an das Publikum: Hatten Sie jemals eine SARS-CoV-2-Infektion?



Bin ich als Patient:in mit Immundefekt besonders gefährdet bei einer SARS-CoV-2-Infektion?



Eher milde Verläufe bei meisten IEI, ähnliche Risikofaktoren, jüngere Patient:innen aber vergleichsweise stärker betroffen



STAT3DN = CID

Aus Meyts et al., JACI, 2021

Eher milde Verläufe bei meisten IEI, ähnliche Risikofaktoren, jüngere Patient:innen aber vergleichsweise stärker betroffen

Total patients: 94



- Ab deficiency: 53
- CID: 14
- Phagocyte defect: 6
- Immune dysregulation: 9

Pt. no.	Outcome	PID	Age group (y)	Sex	Comorbidities	Usual therapy	Manifestations					
							Fever	Cough	URS	GI	Myalgia	Other
77	Resolved	CID Hyper-IgE (<i>STAT3</i>)	25-34	M	Lung disease, hypertension	Antibiotics, antifungals					X	Headache
78	Resolved	CID	35-44	M	GI and skin disease	Antibiotics				X		Anosmia

Respiratory insufficiency	Invasive ventilation	Severity	Complications	Therapy	Country	Seroconversion	Estimated duration of SARS-CoV-2 PCR positivity	Duration of infection/symptoms
		Hospital admission	—	—	France	Yes	36 d (still pos)	3 d
		Asymptomatic	—	—	Chile			



STAT3DN = CID

Aus Meyts et al., JACI, 2021

Weniger Infektionen, aber schwerere Verläufe und mehr Todesfälle bei IEI Patient:innen

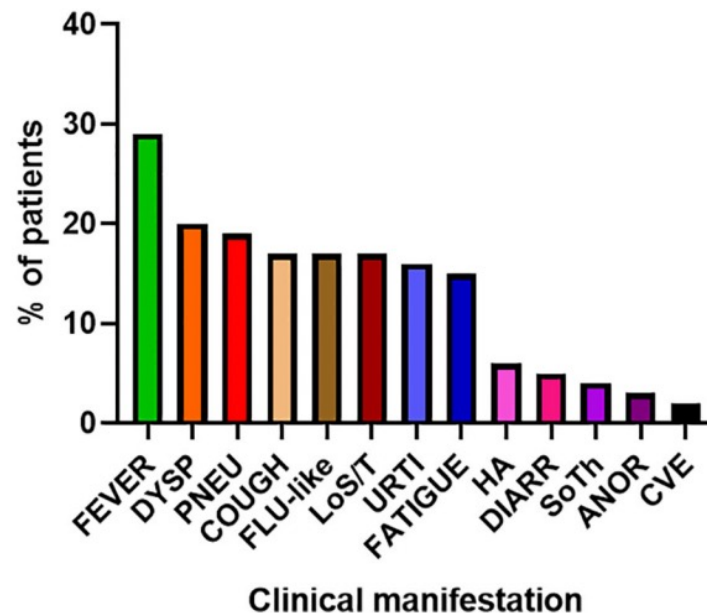
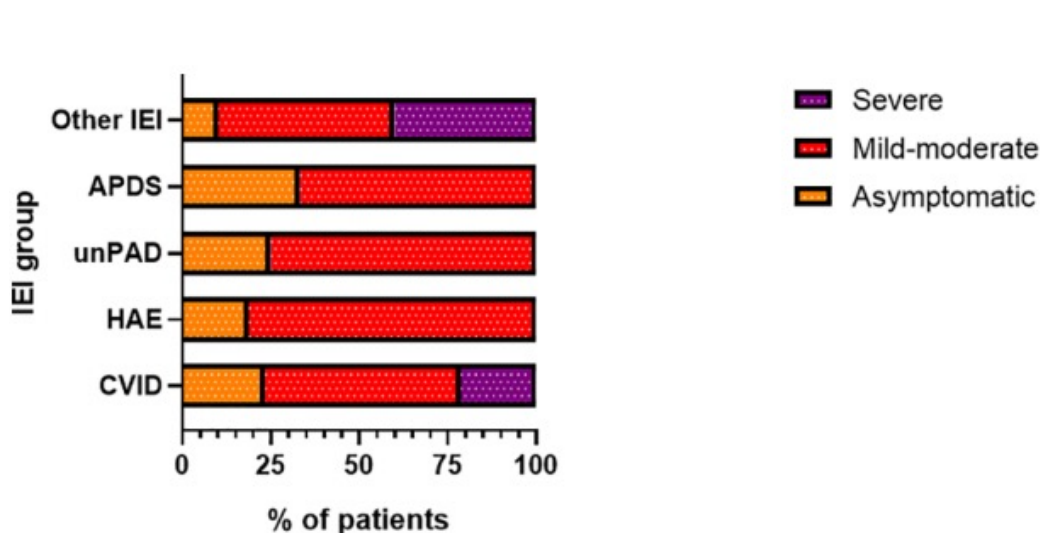


TABLE 2 | Characteristics of hospitalized patients.

Diagnosis	Gender	Age	BMI (kg/	Comorbidity	Immuno-	IRT	Treatment	Oxygen	Other treatment	Outcome
HIES	F	46	28.7	CLD	0	Yes	ICU	NC	REM	resolved
WAS	M	45	19.8	NEPH	GC	Yes	SC	N/R	Symptomatic	resolved

(IRT, immunoglobulin replacement therapy; yrs, years; BMI, body mass index; m, male; f, female; CVID, common variable immunodeficiency; LOCID, late-onset combined immunodeficiency; GS, Good's syndrome; KS, Kabuki syndrome; HIES, hyper IgE syndrome; WAS, Wiskott-Aldrich syndrome; AH, arterial hypertension; DM, diabetes mellitus; CLD, chronic lung disease; HEP, hepatopathy; THRO, thrombocytopenia; CED, celiac disease; LYMPH, lymphadenopathy; SPLE, splenomegaly; PCa, prostate cancer; NEPH, nephropathy; HPIT, hypopituitarism; CHD, congenital heart defect; AIHA, autoimmune hemolytic anemia; SC, standard care; ICU, intensive care unit; N/R, not required; NC, nasal cannula; HFNO, high-flow nasal oxygen; AV, artificial ventilation; ATB, antibiotics; REM, remdesivir; FAV, favipiravir; GC, glucocorticoids; CP, convalescent plasma; SMA, anti-spike SARS-CoV-2 specific monoclonal antibodies; RTX, rituximab).

Aus Milota et al., *Front. In Immunol.*, 2022

Zusammenfassende Analyse 2021 - Outcome der CID (inkl. HIES) schlechter als bei best. anderen IEI

Table 1. Patients with inborn errors of immunity affected by coronavirus disease 2019: type of immune defect and outcome

Type of IEI	No. of patients (%)	ICU admission rate ^a	Case fatality rate (no.)
Antibody deficiency	330 (51%)	14%	8% (26)
CVID	200 (31%)	14%	9% (17)
XLA	59 (9%)	14%	8% (5)
Combined immunodeficiency	94 (14%)	20%	13% (12)
SCID pre-HSCT	7 (1%)	57%	57% (4)
SCID post-HSCT or GT	10 (1.5%)	0%	0%
Disorder of immune dysregulation	62 (10%)	28%	15% (9)
APS-1	27 (4%)	41%	15% (4)
Autoinflammatory disease	54 (8%)	4%	6% (3)
Innate immune defect	39 (6%)	62%	10% (4)
Phagocyte defect	34 (5%)	8%	6% (2)
Complement defect	29 (4%)	0%	0%
Phenocopy (Good syndrome)	7 (1%)	75%	43% (3)
Total	649	16%	9% (59)

CVID, common variable immunodeficiency; GT, gene therapy; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IEI, inborn error of immunity; SCID, severe combined immunodeficiency; XLA, X-linked agammaglobulinemia.

^aCalculated on patients for whom the information was available.

Aus Buccioli et al., CO Pediatr., 2021

Zusammenfassende Analyse 2021 - Outcome der CID (inkl. HIES) schlechter als bei anderen IEI, aber nicht fatal

Table 1. Patients with inborn errors of immunity affected by coronavirus disease 2019: type of immune defect and outcome

Type of IEI	No. of patients (%)	ICU admission rate ^a	Case fatality rate (no.)
Antibody deficiency	330 (51%)	14%	8% (26)
CVID	200 (31%)	14%	9% (17)
XLA	59 (9%)	14%	8% (5)
Combined immunodeficiency	94 (14%)	20%	13% (12)
SCID pre-HSCT	7 (1%)	57%	57% (4)
SCID post-HSCT or GT	10 (1.5%)	0%	0%
Disorder of immune dysregulation	62 (10%)	28%	15% (9)
APS-1	27 (4%)	41%	15% (4)
Autoinflammatory disease	54 (8%)	4%	6% (3)
Innate immune defect	39 (6%)	62%	10% (4)
Phagocyte defect	34 (5%)	8%	6% (2)
Complement defect	29 (4%)	0%	0%
Phenocopy (Good syndrome)	7 (1%)	75%	43% (3)
Total	649	16%	9% (59)

CVID, common variable immunodeficiency; GT, gene therapy; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IEI, inborn error of immunity; SCID, severe combined immunodeficiency; XLA, X-linked agammaglobulinemia.

^aCalculated on patients for whom the information was available.

Aus Buccioli et al., CO Pediatr., 2021

Komplikationen bei Patient:innen mit IEI bei SARS-CoV-2 Infektionen

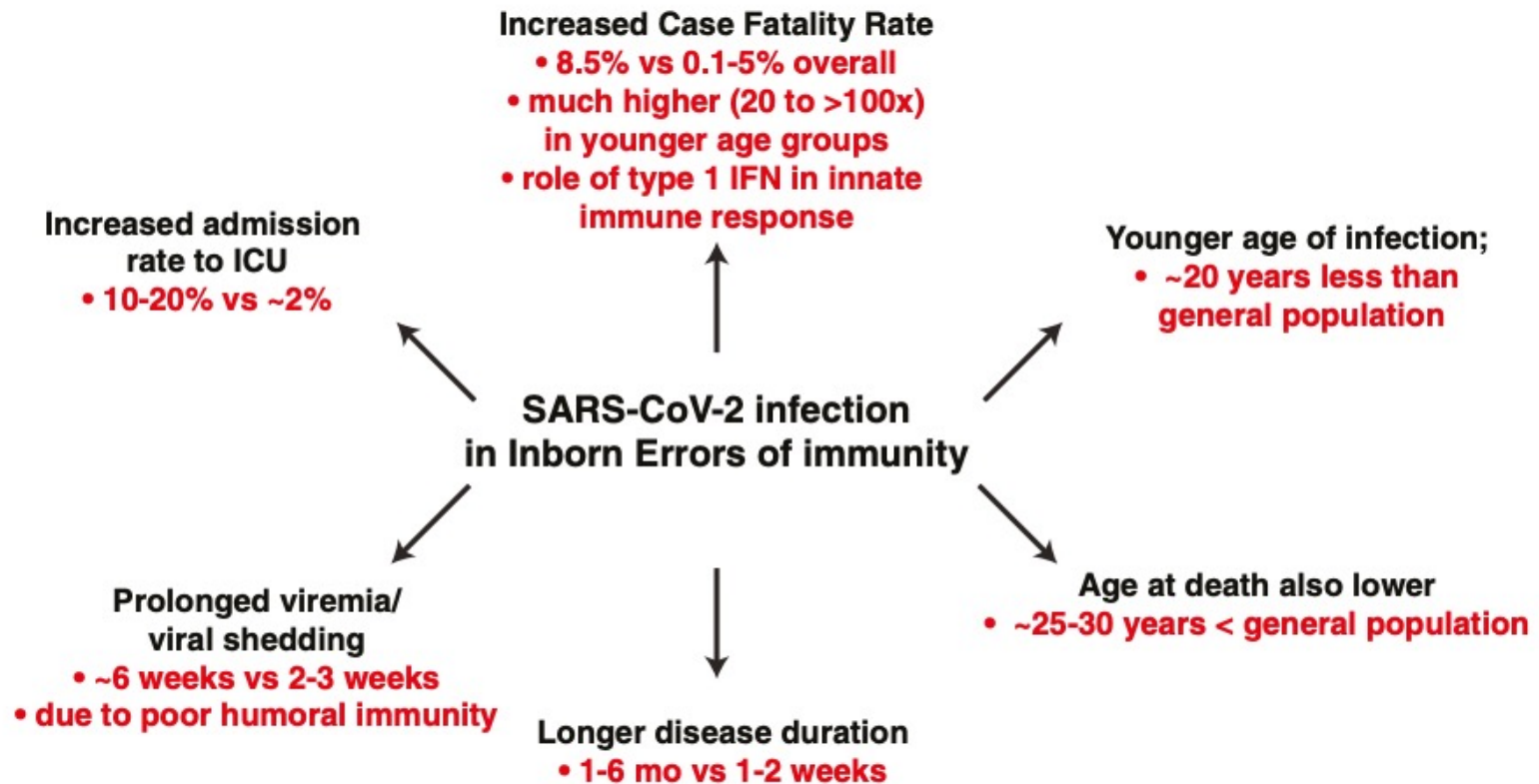
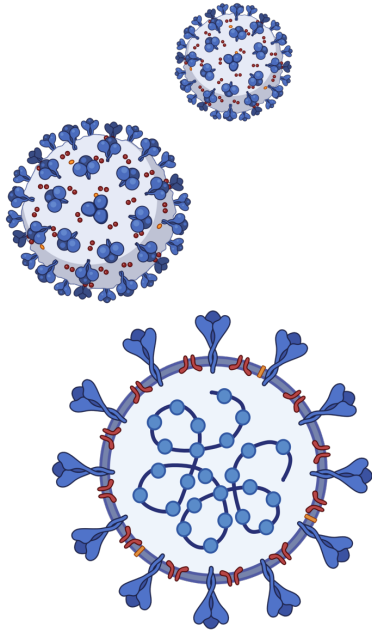


FIG 2. Consequences and outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with IEI.

Aus Tangye et al., JACI, 2023

Zusammenfassung



SARS-CoV-2
bei IEI (HIES)

HIES vs. IEI



insg. ca. 10 Berichte in Literatur über SARS-CoV-2-Verläufe bei HIES



in Gruppe CID (inkl. HIES): mehr Hospitalisierungen, höhere "Disease fatality rate" (DFR)



HIES: insgesamt eher milde Verläufe, schwere Verläufe/Hospitalisierungen bei Komorbiditäten

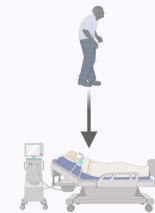
"Disease fatality"



ambulante
Behandlung



Hospitalisierung



ITS
Aufnahme

(Wie) kann/konnte ich während der Pandemie noch am Sozialleben teilhaben?



Frage an das Publikum:

Was hat Sie während der Pandemie im Alltag am meisten eingeschränkt?

11 of 24 responded • 25 responses

Most popular

ungewissheit 2

Also prominent

angst 1

angst vor ansteckung 1

ausgangsbeschränkung 1

ausgangssperren 1

eingeschränkte freizeit 1

husten in der öffentlichk 1

ich fand es gut 1

impffrage 1

impfung ja oder nein 1

impfzwang 1

isolation 1

kontakbeschränkungen 1

kontakte 1

limitierter arztkontakt 1

maskenpflicht 1

medikamentenknappheit 1

mit freunden treffen 1

politische maßnahmen 1

politischen maßnahmen 1

soziale kontakte 1

sozialleben 1

teilung der bürger 1

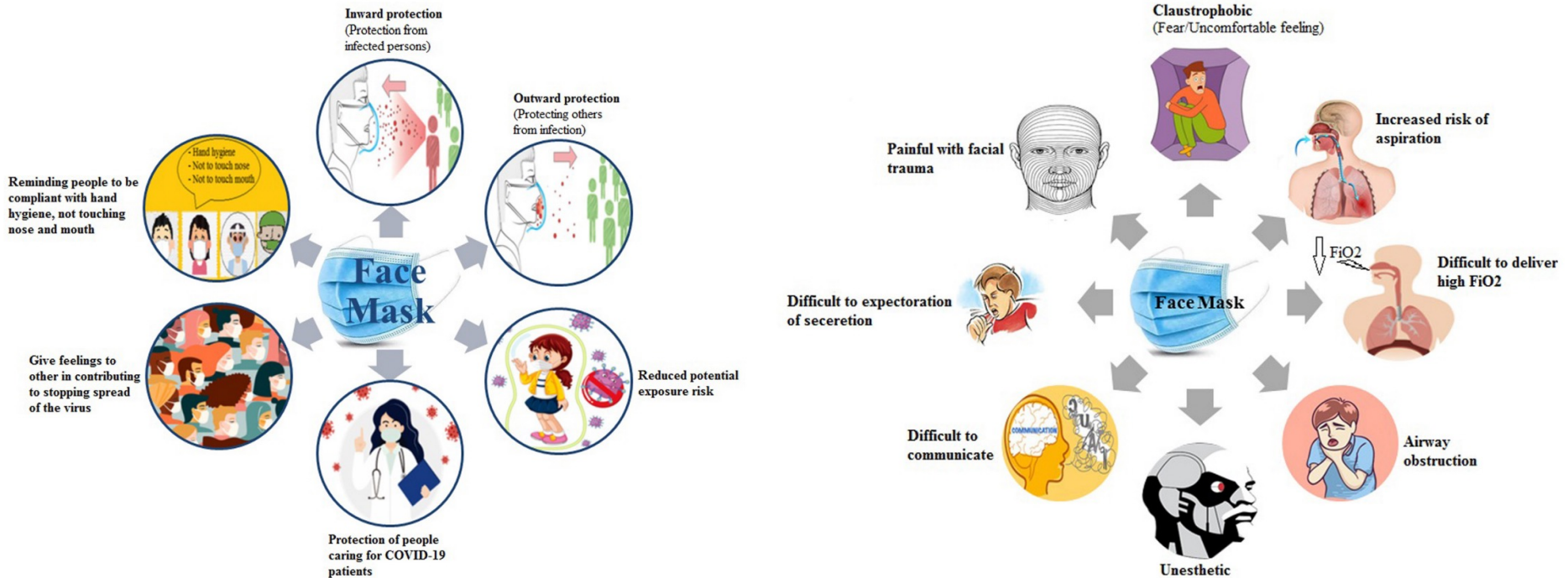
veranstaltungen 1

Empfehlungen zum Masketragen während der Pandemie: *Infektionsschutz vs. Luftnot*

Chronic lung diseases	4 experimental studies 3 observational studies	602	People with chronic lung disease should discuss with their physician whether they can attend crowded places and use a respiratory protective device An accurate definition of disease status and a blood gases test at rest and after walking with a mask could be required to state a safe use Even if the face mask is allowed, they should be advised to: Use face mask for short periods (<2 h), especially during exertion even mild (i.e., walking) Alternate periods of use with others without (e.g., outdoor exit) Practice physical distancing, avoid crowded locations, stay home, keep hands clean
-----------------------	---	-----	---

Aus Balestracci et al., Internal and Emergency Medicine (2023)

Empfehlungen zum Masketragen während der Pandemie: *Infektionsschutz vs. Luftnot*



M.D. Faruque Ahmad, S. Wahab, F. Ali Ahmad et al. Saudi Pharmaceutical Journal (2021)

Maskne...die Epidemie in der Pandemie



<https://www.bunte.de/beauty/pflege/hautprobleme/die-neue-akne-phaenomen-maskne-so-vermeidest-du-hautunreinheiten-unter-der-maske.html>

Verstärktes Auftreten in Abhängigkeit der Dauer des Masketragens (beruflich, Risikofaktoren,...)

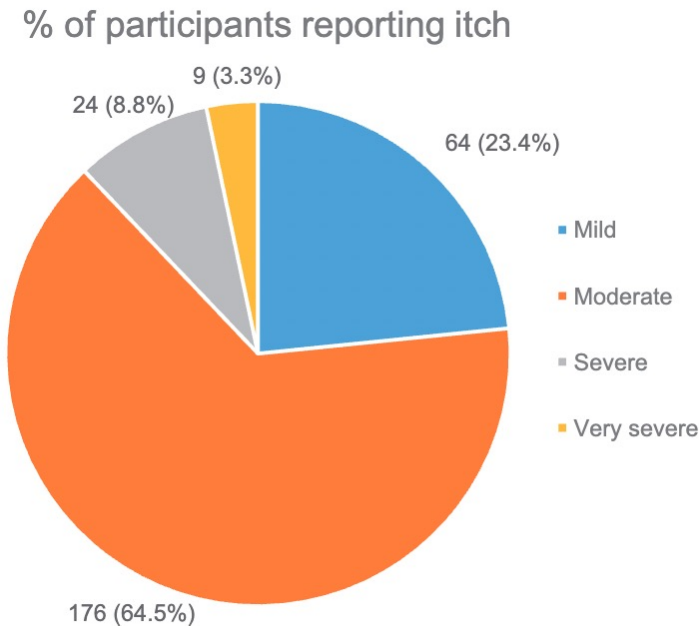


Fig. 1. Intensity of face-mask-induced itch ($n = 273$).

„kein vermehrtes Auftreten bei Patient:innen mit Atopischer Dermatitis“



Aus Szepitowski et al., Acta Derm Venerol., 2020

Aus Niesert et al., EJD., 2021

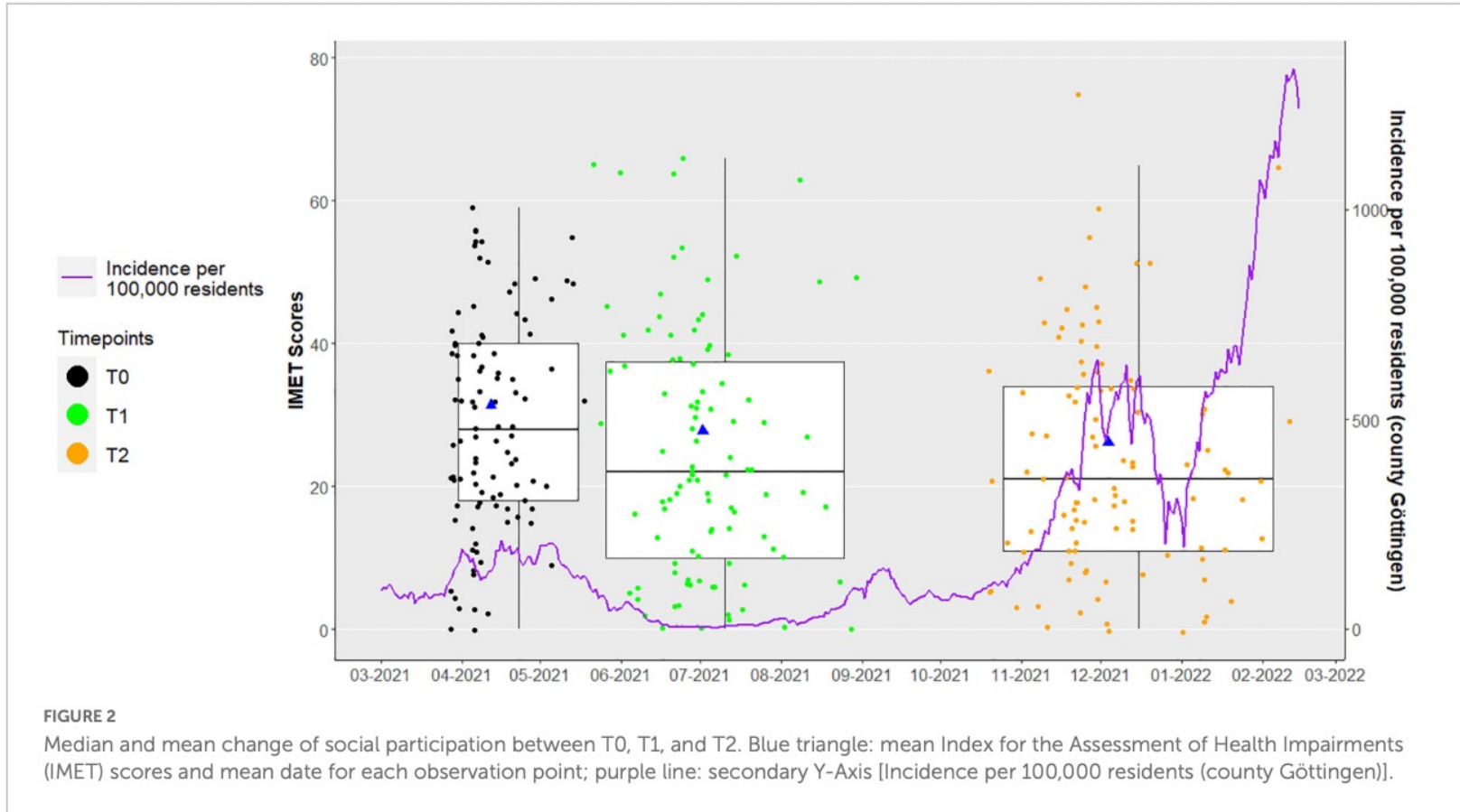
Soziale Isolation höher bei Patient:innen mit eingeschränktem Immunsystem. Größere soziale Teilhabe nach ersten Impfungen angegeben.

	Baseline Mean (sd)	Follow-up Mean (sd)	Difference Mean (sd)	Hedges g* Hedges G (95% CI)
IMET Score T0-T1 (all completed cases n = 168)	31.7 (16.7)	27.2 (18.3)	4.6 (15.7)	0.3 (0.1; 0.4)
Usual activities of daily life (n = 194) ⁵	1.3 (2.0)	1.5 (2.2)	-0.2 (1.8)	-0.1 (-0.2; 0.0)
Family and domestic responsibilities (n = 191) ⁶	2.1 (2.3)	2.3 (2.5)	-0.2 (2.0)	-0.1 (-0.2; 0.0)
Getting thing done outside of home (n = 192) ⁴	3.1 (3.0)	2.6 (2.7)	0.5 (2.9)	0.2 (0.0; 0.3)
Daily tasks and obligations (n = 191) ⁸	2.8 (2.8)	2.6 (2.5)	0.2 (2.8)	0.1 (-0.1; 0.2)
Recreation and leisure (n = 187)⁹	5.5 (3.4)	4.0 (3.1)	1.4 (3.6)	0.4 (0.2; 0.5)
Social activities (n = 188)⁹	7.1 (3.4)	4.8 (3.2)	2.2 (3.8)	0.6 (0.4; 0.7)
Close personal relationships (n = 194)⁷	3.6 (3.2)	2.9 (2.9)	0.7 (3.1)	0.2 (0.1; 0.4)
Sex life (n = 185) ⁷	3.2 (3.2)	3.6 (3.5)	-0.4 (3.0)	-0.2 (-0.3; 0.0)
Stress and extraordinary strain (n = 194) ²	3.5 (2.8)	3.3 (2.8)	0.2 (2.7)	-0.1 (-0.1; 0.2)

IMET = 9 Items à 11 levels (0-10)
Höherer Wert = niedrigere soziale Teilhabe

Aus Heesen et al., FrontinPubHealth, 2022

Größere soziale Teilhabe nach ersten Impfungen angegeben.



Heesen et al. FrontinPsych 2022

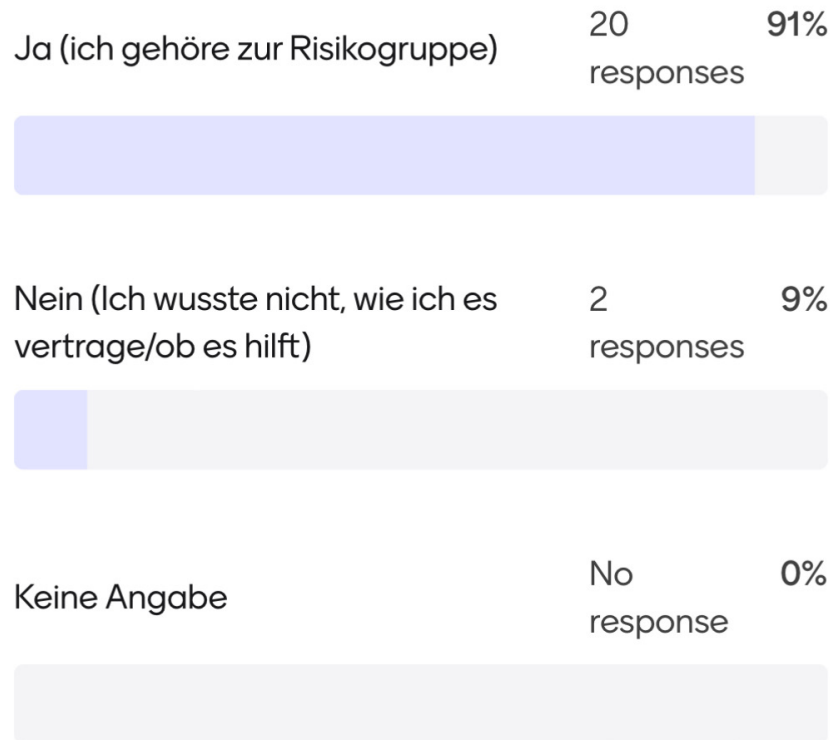
Endlich, die Impfung! Ein Schritt zurück in den Alltag!



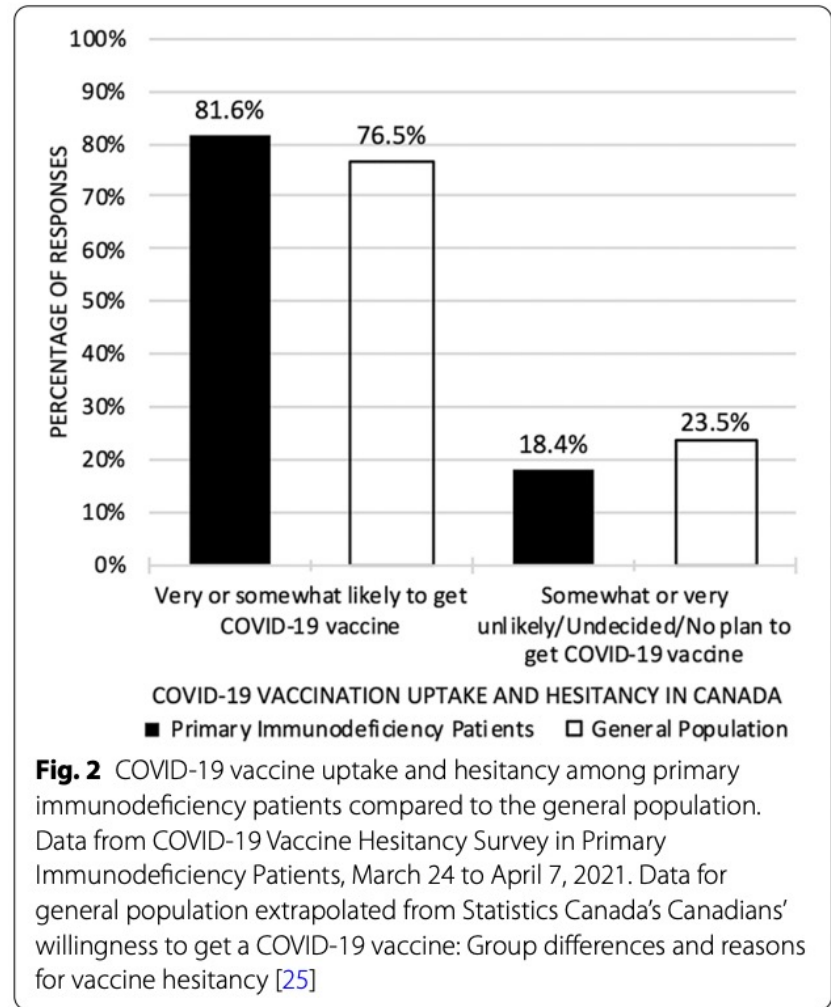
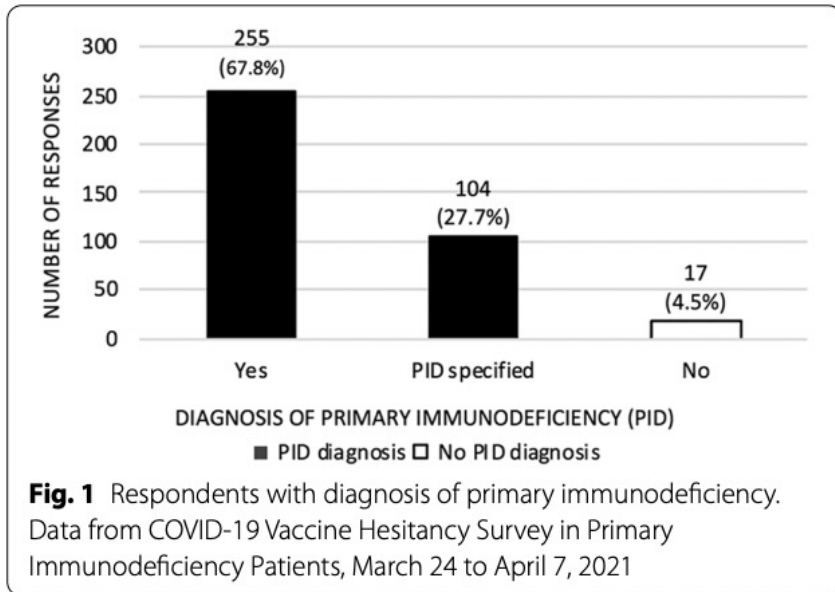
ABER...

Frage an das Publikum: Sind Sie gegen SARS-CoV-2- geimpft?

22 of 24 responded

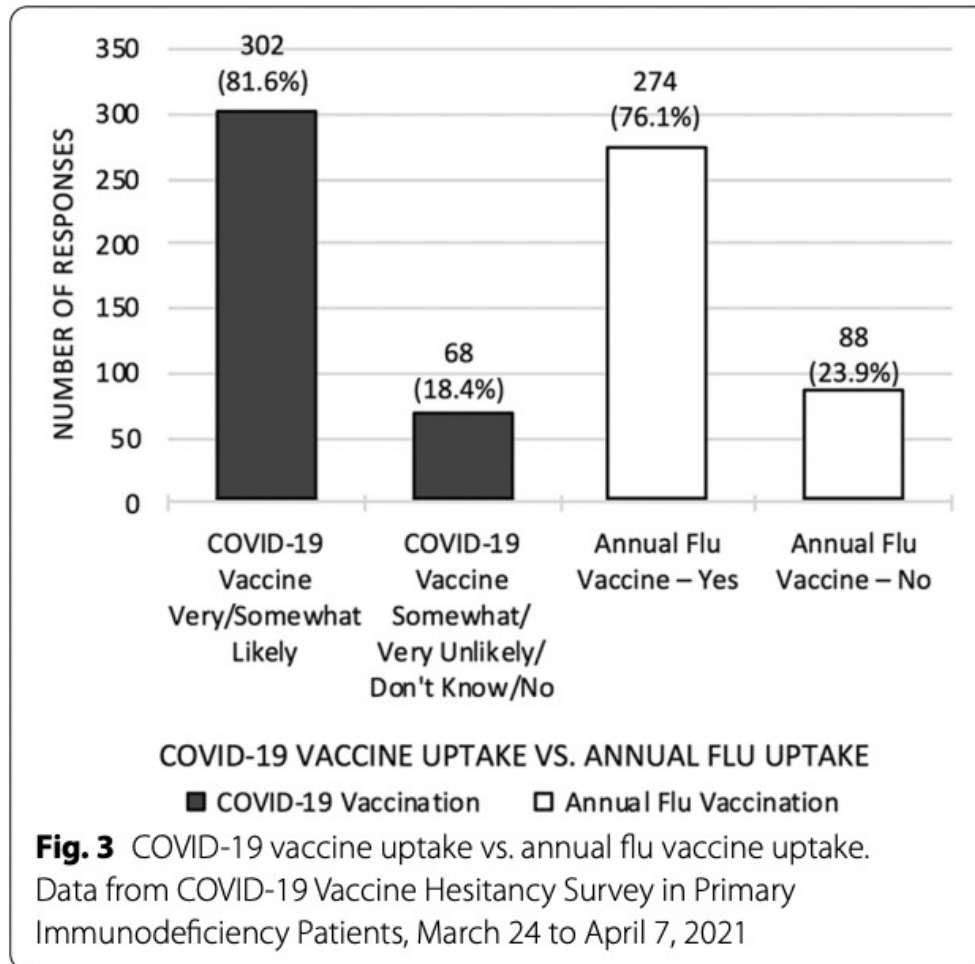


Würde ich mich impfen lassen?



Aus Aberumand et al. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2022

Würde ich mich impfen lassen?



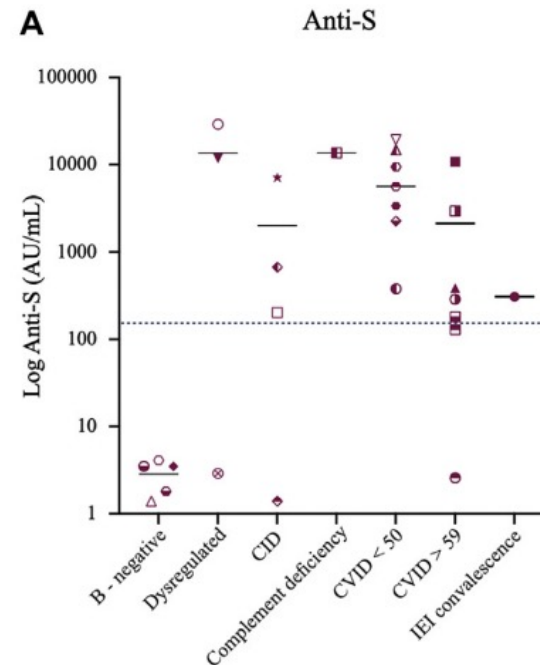
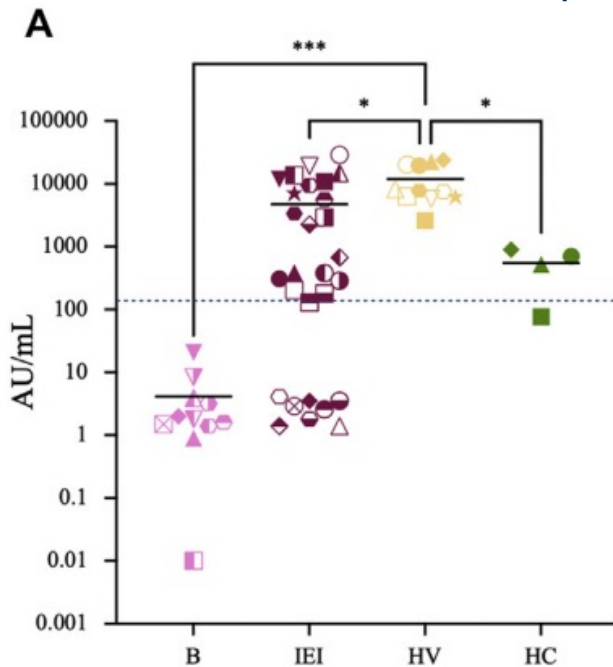
Aus Aberumand et al. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2022

(Wie) wirkt die Impfung bei mir?



B-Zell Antwort bei meisten IEI vorhanden (bis auf bestimmte B-Zell-Defekte, wie XLA)

Anti-S -AK-Titer (nach Impfung)



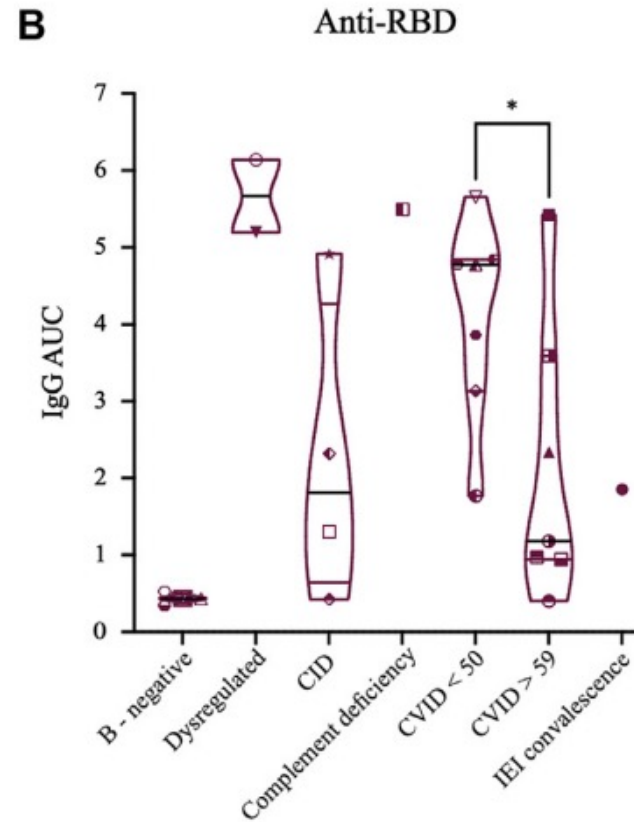
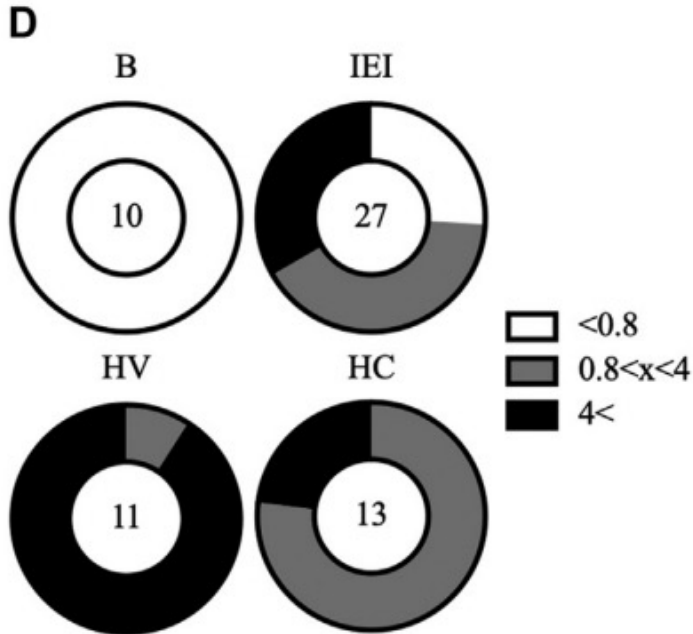
B = gesund, ungeimpft
 IEI = Patient:innen mit Immundefekt
 HV = gesund, geimpft
 HC = gesund, kürzlich genesen

- Gut toleriert, keine spezifischen Nebenwirkungen (u.a. lokaler Schmerz, Rötung, Fieber, Lymphadenopathie)

Aus Hagin et al. JACI 2021

B-Zell Antwort bei meisten IEI vorhanden

Neutralisierende-AK (RBD):



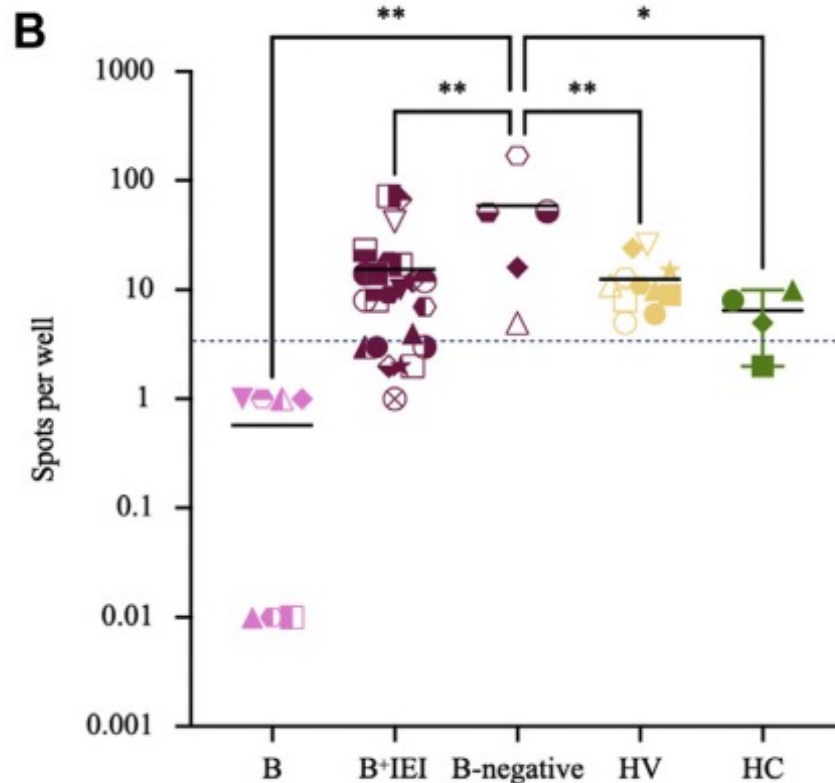
B = gesund, ungeimpft
 IEI = Patient:innen mit Immundefekt
 HV = gesund, geimpft
 HC = gesund, kürzlich genesen

- Bessere Titer bei jüngeren Individuen

Aus Hagin et al. JACI 2021

T-Zell-Antwort bei ca. 74% der IEI Patient:innen vergleichbar mit Gesunden und auch bei B-Zell-Defekten gegeben

Immunantworten von T-Zellen (ELISPOT):



B = gesund, ungeimpft

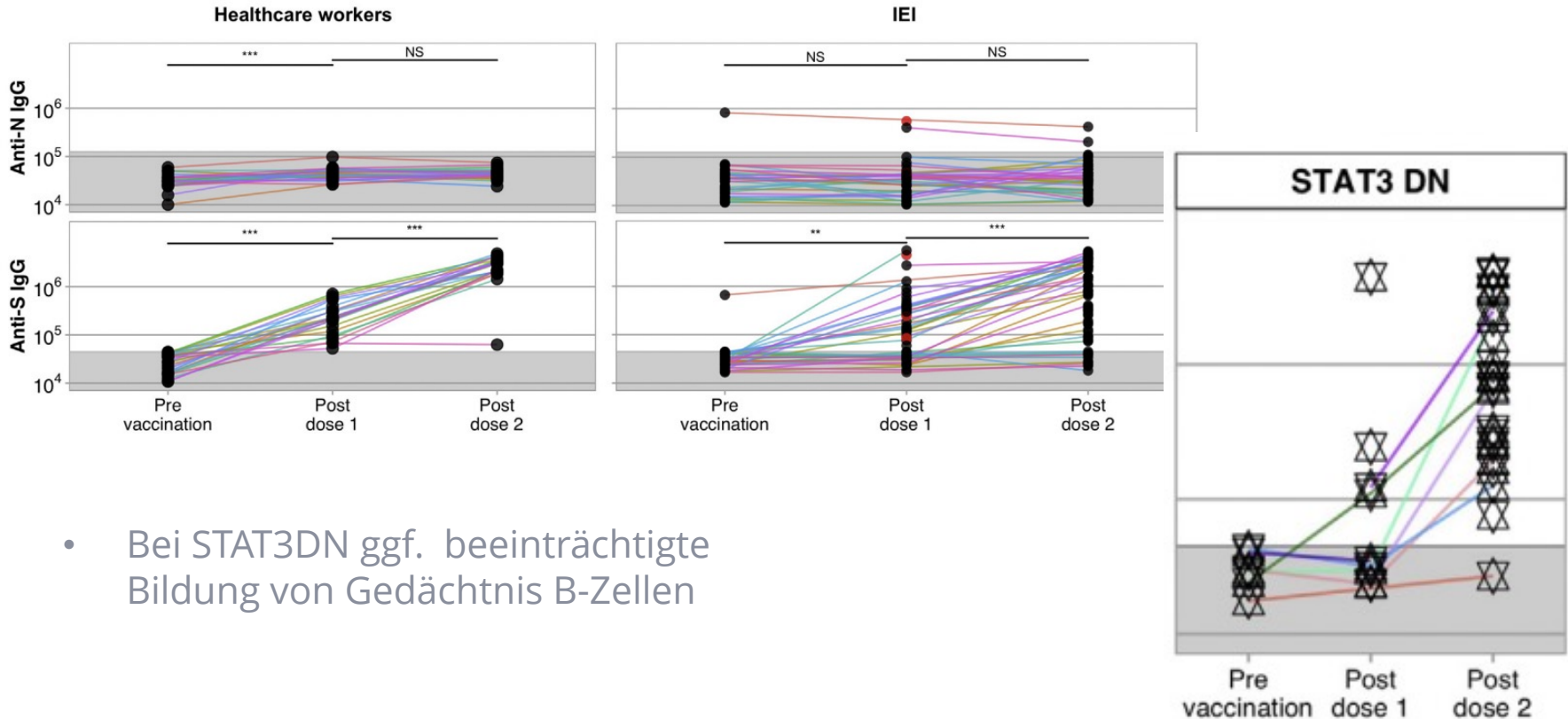
IEI = Patient:innen mit Immundefekt

HV = gesund, geimpft

HC = gesund, kürzlich genesen

Aus Hagin et al. JACI 2021

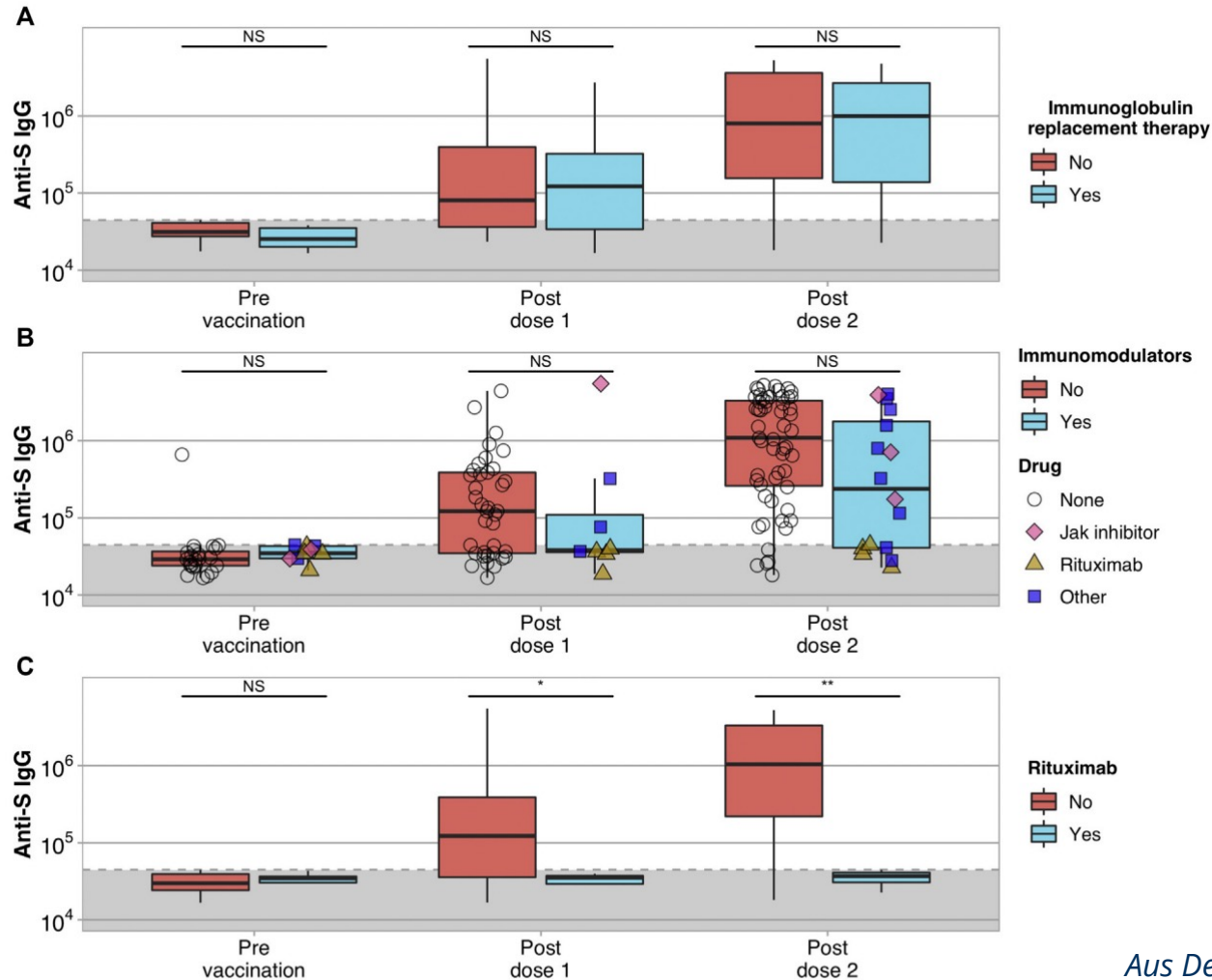
Bei meisten IEI relativ gutes Impfansprechen nach 2. Impfdosis [85.4%], aber schlechter als bei „Gesunden“



- Bei STAT3DN ggf. beeinträchtigte Bildung von Gedächtnis B-Zellen

Aus Delmonte et al. JACI 2021

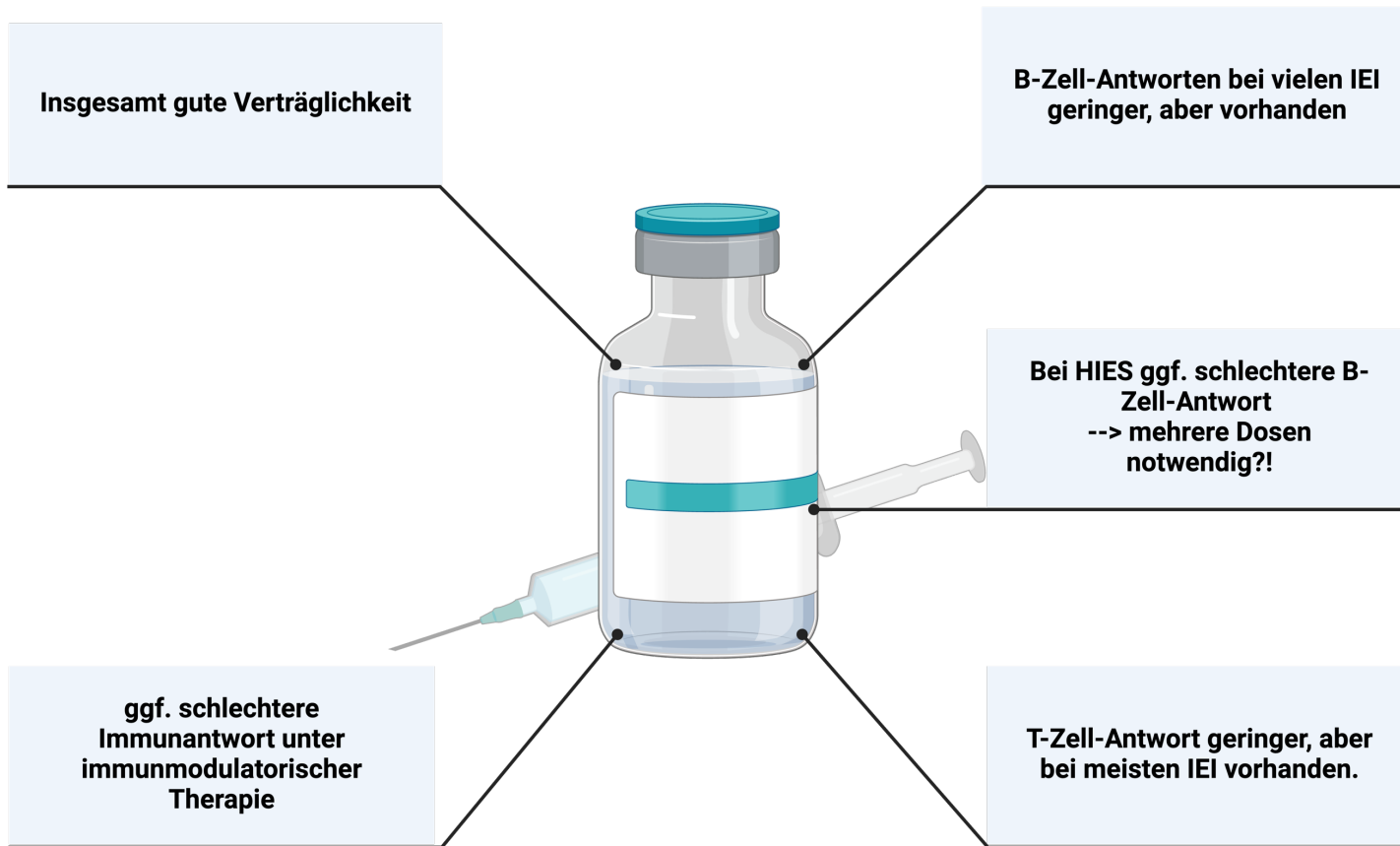
Schlechtere Impfantwort unter immunmodulatorischen Therapien (insb. B-Zell-Depletion)



Aus Delmonte et al. JACI 2021

Zusammenfassung Impfungen bei SARS-CoV-2 und IEI

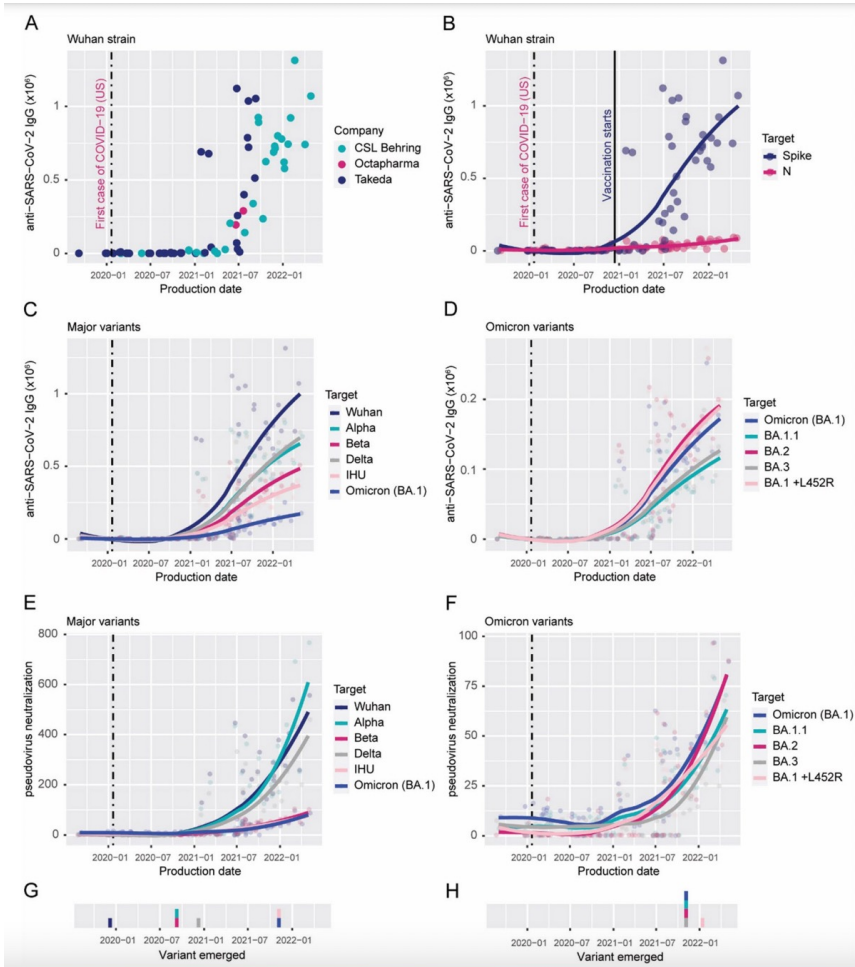
SARS-CoV-2-Impfung bei IEI



Gibt es für mich eine spezielle Therapie bei SARS-CoV-2?



Immunglobulintherapien enthalten teilweise neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2



Vorwiegend Impfantikörper (von Spender:innen) vorhanden


Anfang 2023 noch wenig neutralisierende AK gegen Omikron Varianten in IgRT-Produkten

→ ggf. bereits überholt?!

Aus Lindahl et al., JCI, 2023



Aktuelle COVID-Therapieleitlinien (AWMF)

Die meisten Patient:innen mit Immundefekt haben a.e. ein moderat erhöhtes Risiko für schwere Erkrankung/schwereren Verlauf

1. **Patientengruppen mit einem hohen Risiko (ca. 6 %) für einen Krankenhausaufenthalt:** Patienten nach Transplantation eines soliden Organs, nach Therapie mit Anti-B-Zell-Antikörpern (insbesondere sofern keine Rekonstitution der B-Zell-Kapazitäten erfolgt ist), unter CAR-T-Zell-Therapie, unter starker Immunsuppression (z. B. unter laufender Chemotherapie, mit schweren Immundefekten, die die antivirale Immunität beeinträchtigen, nach autologer oder allogener Stammzelltransplantation vor immunologischer Rekonstitution).
-  2. **Patientengruppen mit einem moderaten Risiko (ca. 3 %) für einen Krankenhausaufenthalt:** Patienten > 65 Jahre und/oder folgenden Komorbiditäten: Adipositas, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, aktiven Krebserkrankungen, Trisomie 21 und Patienten mit Komorbiditäten durch (andere) chronische Erkrankungen.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-0011_35_empfehlungen-zur-therapie-von-patienten-mit-covid-19_2024-01_1.pdf

Aktuelle COVID-Therapieleitlinien (AWMF)

<p>Population:</p>  <p>Pat. mit bestätigter SARS-CoV-2-Infektion</p>	<p>COVID-19 - Frühphase</p> <p>+ <u>hohes Risiko*</u> für einen schweren Verlauf</p>	<p>COVID-19 – Pneumonie</p> <p>+ <u>Covid-19 Pneumonie bedingte</u> Sauerstofftherapie</p>
<p>Empfehlung:</p> 	<p>Nirmatrelvir/Ritonavir (innerhalb der ersten 5 Tage)</p> <p>oder</p> <p>Remdesivir (innerhalb der ersten 7 Tage)</p>	<p>Dexamethason (für 10 Tage) und ggfs.</p> <p>Remdesivir (nur bei Low Flow-Sauerstofftherapie)</p> <p>Tocilizumab (nur bei rasch progr. schwerer Erkrankung)</p>

https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001_S3_Empfehlungen-zur-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2024-01_1.pdf

Weiter offene Fragen:

Langzeitfolgen von SARS-CoV2 bei IEI?

Erhöhtes Malignitätsrisiko?

Höheres Risiko für neurologische
Folgen/long-COVID?

Viele Fragen beantwortet, viele Fragen weiterhin offen

...mit HIES auch weiterhin durch die Pandemie

Fragen/Diskussion

