

COVID-19 a význam očkování u pacientů s vrozenými poruchami tvorby protilátek

MUDr. Tomáš Milota, PhD.

**Ústav imunologie
2. LF UK a FN Motol, Praha**

Diagnostická kritéria CVID

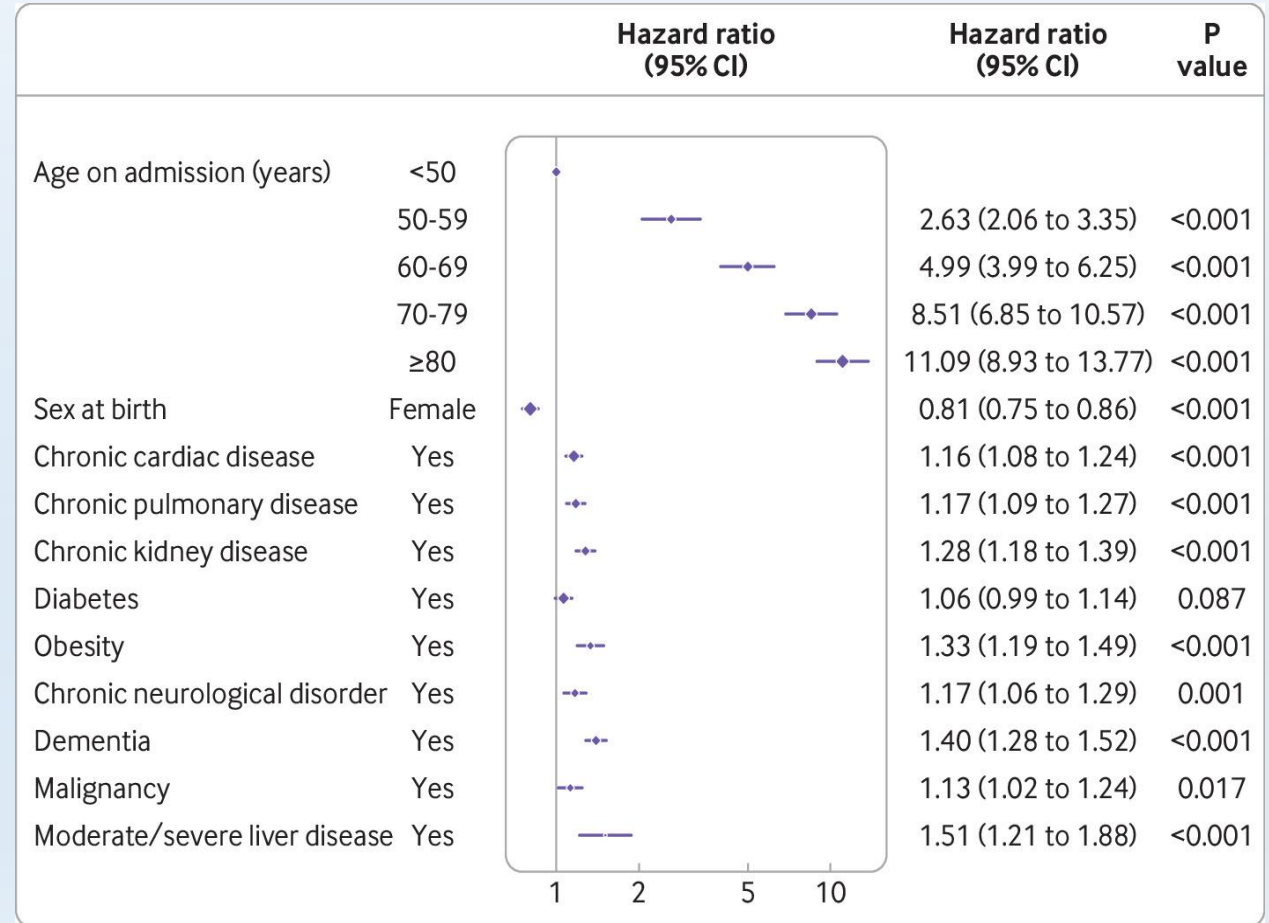
ESID diagnostická kritéria	ICON kritéria
Klinické kritérium (alespoň 1 z následujících) <ul style="list-style-type: none">■ zvýšená vnímavost k infekcím■ autoimunitní komplikace■ granulomatózní projevy■ nevysvětlená lymfoproliferace■ výskyt protilátkového deficitu v rodině	Klinické kritérium (nemusí být přítomno ke stanovení diagnózy)
Hypogammaglobulinémie <ul style="list-style-type: none">■ významné snížení (<2SD pro daný věk) sérové hladiny IgG a IgA (měřeno alespoň 2x)	Hypogammaglobulinémie <ul style="list-style-type: none">■ významné snížení sérové hladiny IgG (měřeno alespoň 2x nebo <3g/l)■ významné snížení sérové hladiny IgA a/nebo IgM
Narušená tvorba specifických protilátek (alespoň 1 z následujících) <ul style="list-style-type: none">■ nedostatečná odpověď na vakcinaci■ absence isohemaglutininů■ snížený počet paměťových B lymfocytů po izotypovém přesmyku (<70% pro daný věk)	Narušená tvorba specifických protilátek <ul style="list-style-type: none">■ narušená odpověď na T závislé antigeny■ narušená odpověď na T nezávislé antigeny■ vyšetření nemusí být provedeno v případě nutnosti urychleného podání Ig substituce)
Vyloučení sekundární příčiny	Vyloučení sekundární příčiny
Definitivní diagnóza stanovena po 4. roce života	Definitivní diagnóza stanovena po 4. roce života
Vyloučení T buněčného deficitu	

Spektrum CVID komplikací

	No.	% of cohort (n = 623)	Chapel et al. (8) (n = 334)	Quinti et al. (20) (n = 224)	Wehr et al. (21) (n = 303)	Farmer et al. (24) (n = 205)
Infection only	199	31.9	26%	NR	NR	NR
Non-infectious complication	424	68.1	74%	NR	NR	NR
Autoimmunity	207	33.2	NR	25.9%	20.3%	NR
Chronic lung disease	189	30.3	NR	46.4%	NR	NR
Lymphoid hyperplasia/splenomegaly	130	20.9	30%	26.4%**	40.5%**	25.9%**
Gastrointestinal disease	108	17.3	9%	22.4%***	NR	21.5%
Liver disease	79	12.7	9%*	NR	NR	9.3%
Granulomas	58	9.3	8%	NR	11.6%	20%
Lymphoma	42	6.7	3%	1.8%	NR	5%
Other malignancies	40	6.4	3%	4.5%	NR	22%****

*Categorized as hepatomegaly in the original study. **categorized as splenomegaly in the original studies. ***categorized as chronic diarrhea in the original study. ****categorized as solid organ malignancy in the original study. NR, Not reported.

Rizikové faktory pro závažný COVID-19



**„Mají pacienti s CVID vyšší riziko
závažného průběhu COVID-19?“**

□ **Marcus N, Frizinsky S, Hagin D, Ovadia A, Hanna S, Farkash M, et al. Minor Clinical Impact of COVID-19 Pandemic on Patients With Primary Immunodeficiency in Israel. *Front Immunol* (2020) 11:614086**

▶ 20 pacientů s PID (věk 4m – 60 let, 80 % protilátkový nebo kombinovaný imunodeficit vyžadující imunoglobulinovou terapii)

▶ 7/20 asymptomatický průběh, žádný pacient s těžkým průběhem nebo hospitalizací

□ **Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG. COVID-19 in Patients With Primary and Secondary Immunodeficiency: The United Kingdom Experience. *J Allergy Clin Immunol* (2021) 147(3):870–875.e1.**

▶ 60 pacientů s PID (35/60 protilátkový imunodeficit)

▶ 53% hospitalizovaných, 20% mortalita



**Zařazení
pacientů**

**Inclusion - exclusion
kritéria**

**802 PID pacientů
(včetně 182 HAE)**

**81 zařazených
pacientů
(COVID-19+)
-
15 hospitalizovaných
pacientů**

Demografická data

- věk
- pohlaví
- BMI

Klinická data

- diagnóza
- manifestace
- terapie
- komorbidity

Manifestace COVID-19

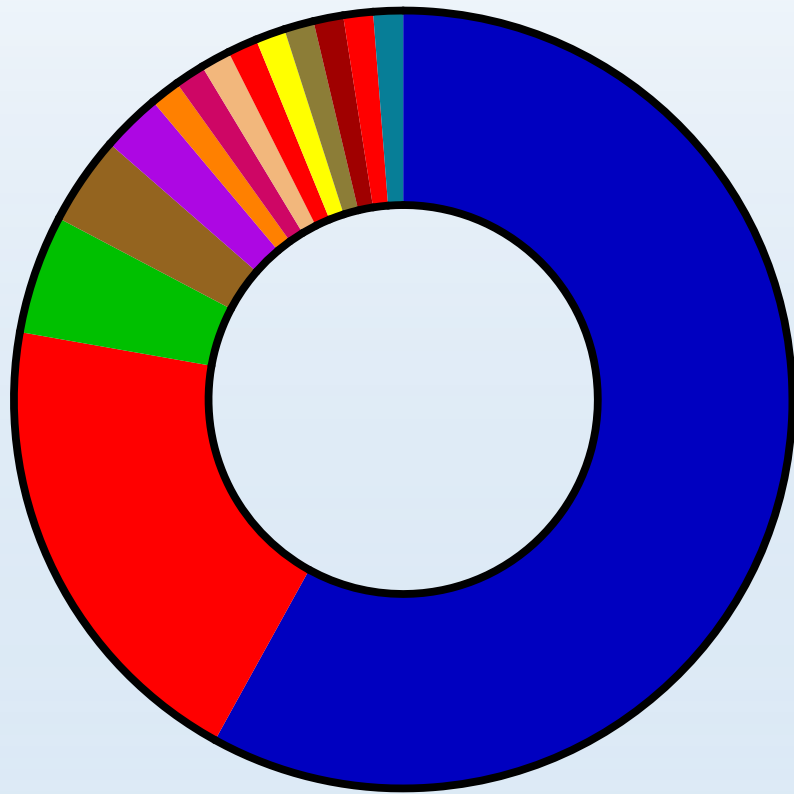
- datum infekce
- symptomy
- komplikace
- terapie

Laboratorní parametry

- lymfocytární
subpopulace
- serové IgG/IgA/IgM
- anti-SARS-CoV-2-
specifické protilátky

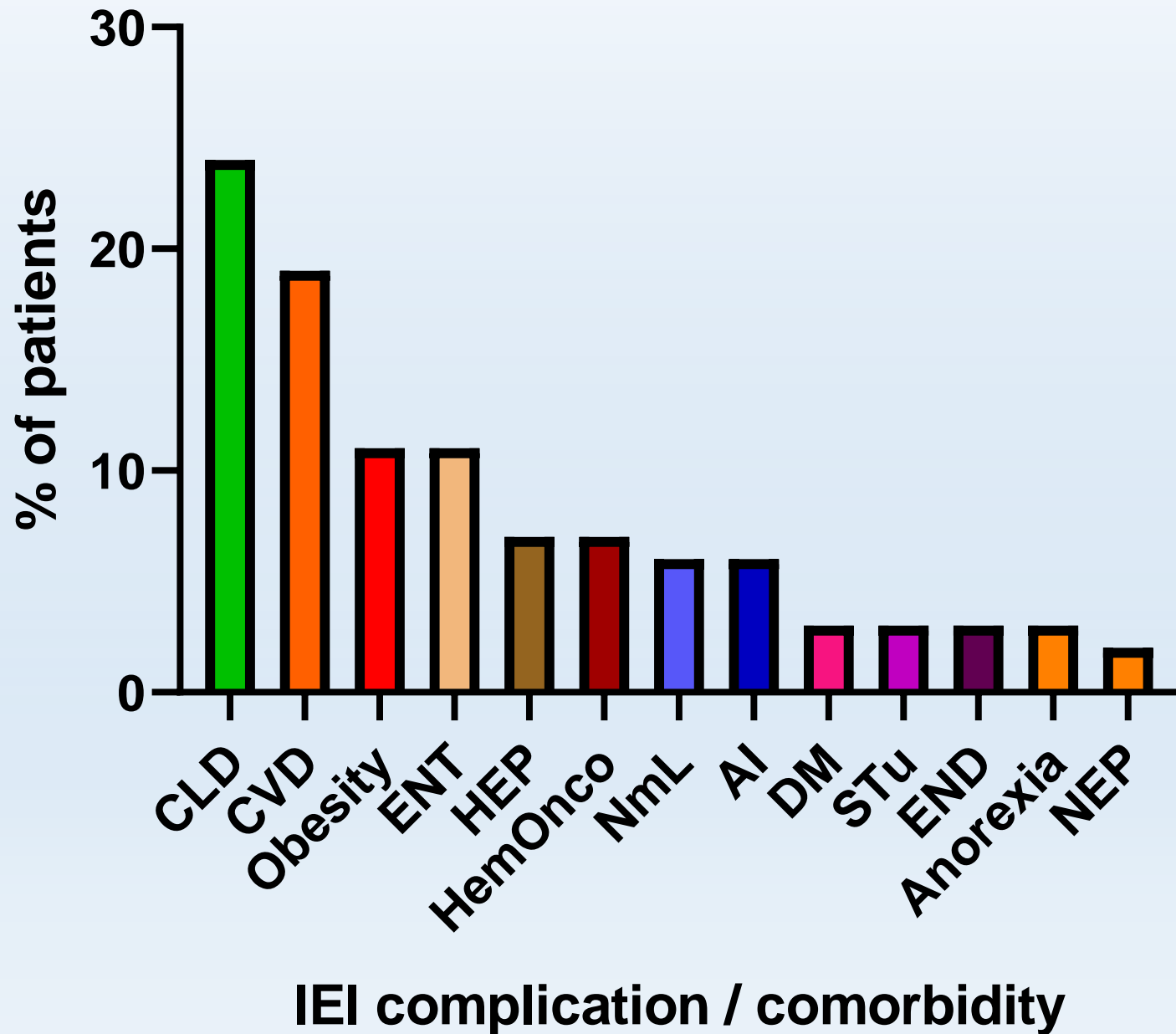
Březen 2020

Říjen 2021



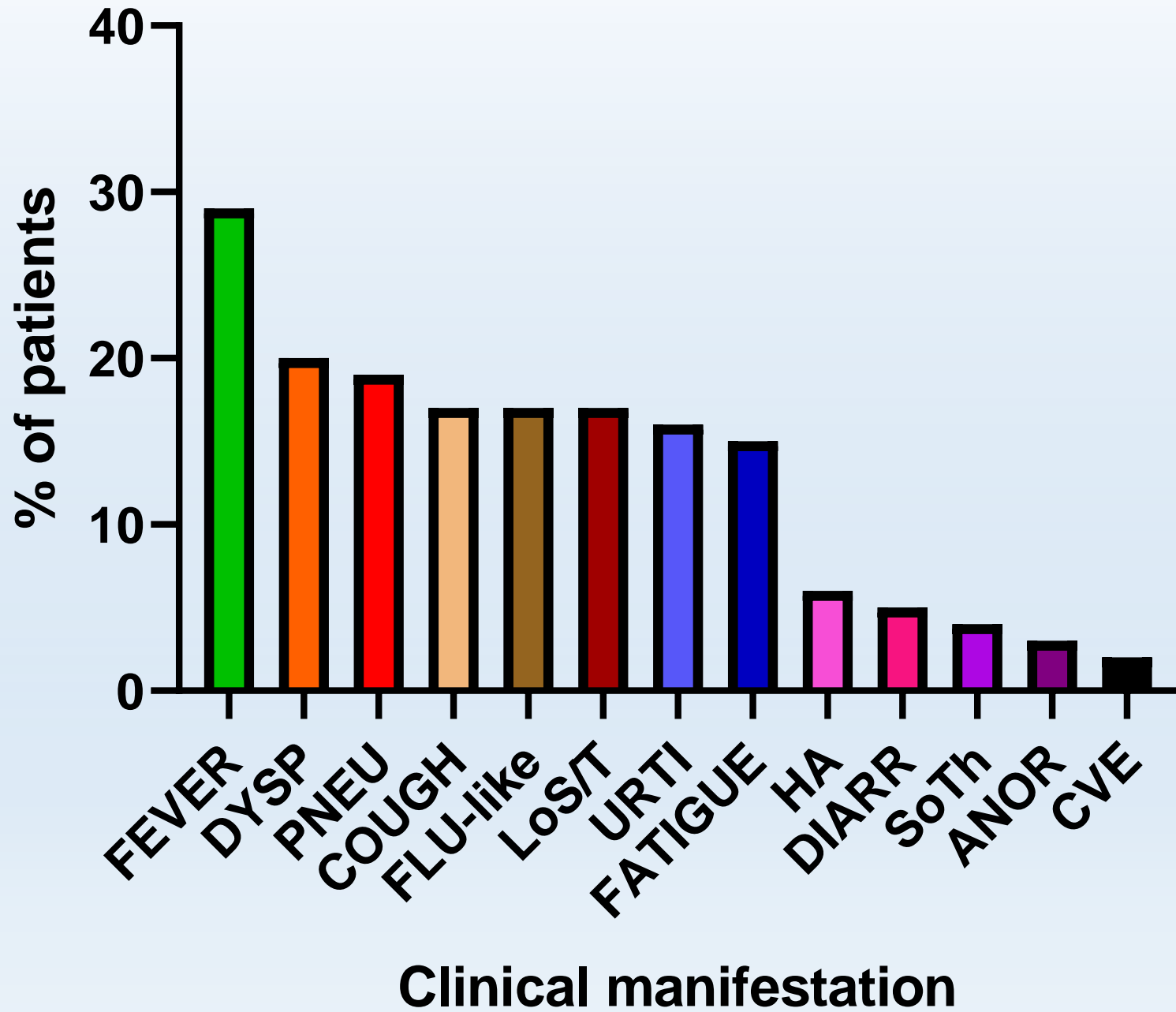
- 58.02% CVID
- 19.75% HAE
- 3.70% APDS
- 2.47% GS
- 1.23% LOCID
- 1.23% HIES
- 1.23% KS
- 1.23% STAT1 GOF
- 1.23% WAS
- 1.23% XLA
- 1.23% XLP-1
- 1.23% XLP-2
- 4.94% unPAD
- 1.23% X-HIGM

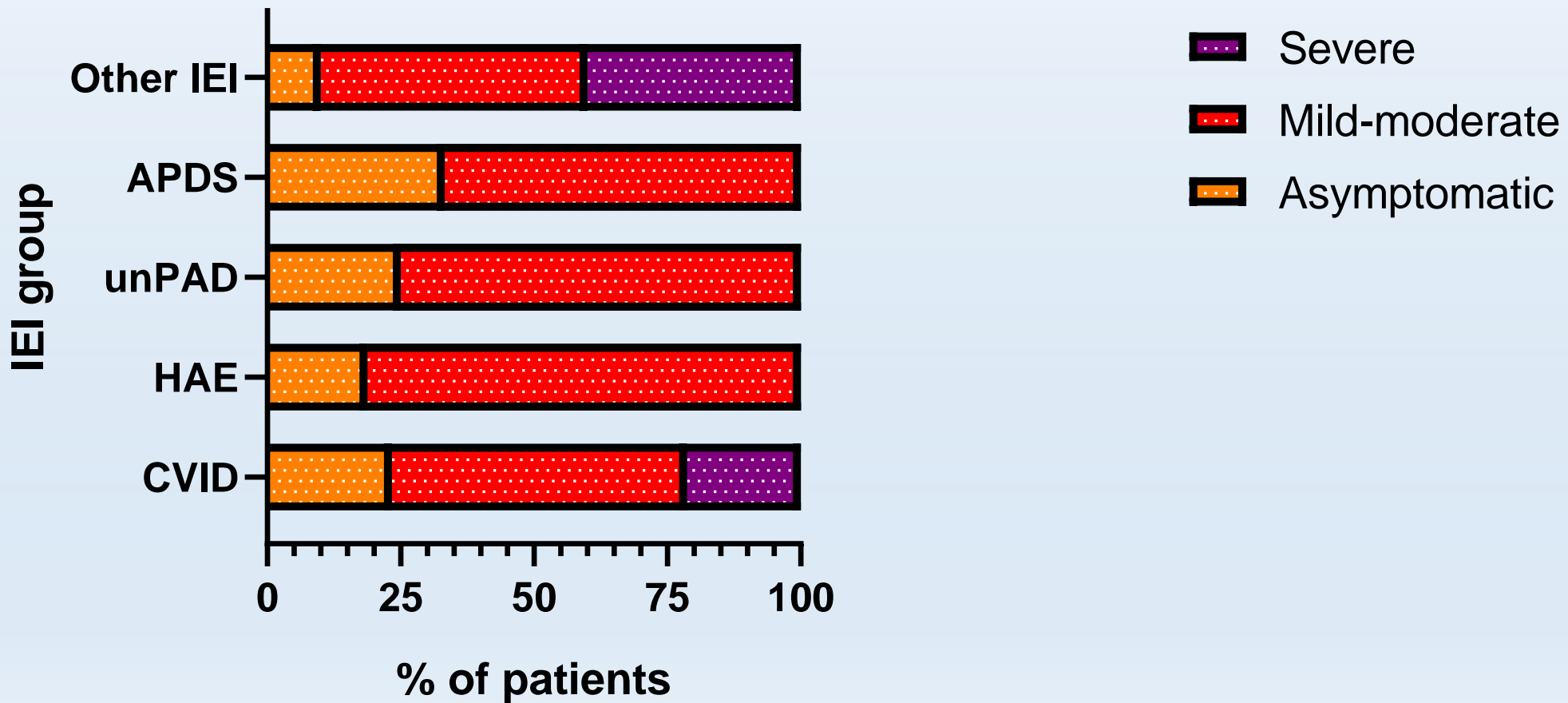
2.68x (95%CI: 1.51 – 4.4)
vyšší riziko hospitalizace pro
CVID pacienti: 21.3% (10/47)
vs. 7.9% v běžné populaci



Komplikace / komorbidity u hospitalizovaných COVID pacientů:

- ▶ chronické plicní postižení: 53.3%, n = 8/15
- ▶ kardiovaskulární onemocnění: 33.3%, n = 5/15
- ▶ dvě a více komorbidit: 30%, n = 9/15





Rizikové faktory pro hospitalizaci

Parameter	Hosp+	Hosp-	p-value
Lymphocyte count (10E9/L, \pm SD)	1.18 \pm 0.84	1.75 \pm 0.84	0.016
T cell count (10E9/L, \pm SD)	0.92 \pm 0.58	1.40 \pm 1.0	0.03
B cell count (10E9/L, \pm SD)	0.06 \pm 0.06	0.17 \pm 0.15	0.004
NK cell count (10E9/L, \pm SD)	0.12 \pm 0.16	0.2 \pm 0.17	0.01
Serum IgA (g/L, \pm SD)	0.3 \pm 0.64	0.76 \pm 1.1	0.04
Serum IgM level (g/L, \pm SD)	0.15 \pm 0.19	0.51 \pm 0.66	0.01

(SD, standard deviation; Hosp+, hospitalized patients; Hosp-, non-hospitalized patients).

Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients With Inborn Errors of Immunity - Results From a Multicenter Nationwide Study

Tomas Milota^{1†}, Marta Sobotkova^{1†}, Jitka Smetanova¹, Marketa Bloomfield^{1,2}, Jana Vydakova³, Zita Chovancova⁴, Jiri Litzman⁴, Roman Hakl⁴, Jiri Novak⁵, Ivana Malkusova⁶, Jana Hanzlikova⁶, Dalibor Jilek⁷, Beata Hutyrova⁸, Vitezslav Novak⁹, Irena Krcmova¹⁰, Anna Sediva^{1‡} and Pavlina Kralickova^{10‡}*

Diagnostická kritéria CVID

ESID diagnostická kritéria	ICON kritéria
Klinické kritérium (alespoň 1 z následujících) <ul style="list-style-type: none">■ zvýšená vnímavost k infekcím■ autoimunitní komplikace■ granulomatózní projevy■ nevysvětlená lymfoproliferace■ výskyt protilátkového deficitu v rodině	Klinické kritérium (nemusí být přítomno ke stanovení diagnózy)
Hypogammaglobulinémie <ul style="list-style-type: none">■ významné snížení (<2SD pro daný věk) sérové hladiny IgG a IgA (měřeno alespoň 2x)	Hypogammaglobulinémie <ul style="list-style-type: none">■ významné snížení sérové hladiny IgG (měřeno alespoň 2x nebo <3g/l)■ významné snížení sérové hladiny IgA a/nebo IgM
Narušená tvorba specifických protilátek (alespoň 1 z následujících) <ul style="list-style-type: none">■ nedostatečná odpověď na vakcinaci■ absence isohemaglutininů■ snížený počet paměťových B lymfocytů po izotypovém přesmyku (<70% pro daný věk)	Narušená tvorba specifických protilátek <ul style="list-style-type: none">■ narušená odpověď na T závislé antigeny■ narušená odpověď na T nezávislé antigeny■ vyšetření nemusí být provedeno v případě nutnosti urychleného podání Ig substituce)
Vyloučení sekundární příčiny	Vyloučení sekundární příčiny
Definitivní diagnóza stanovena po 4. roce života	Definitivní diagnóza stanovena po 4. roce života
Vyloučení T buněčného deficitu	

**„Může pacienty s protilátkovým
imunodeficitem očkování ochránit před
(závažným) COVID-19?“**

Omezená role terapeutického očkování

Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID)

S. Goldacker^a, R. Draeger^a, K. Warnatz^a, D. Huzly^b, U. Salzer^a, J. Thiel^a,
H. Eibel^a, M. Schlesier^a, H.H. Peter^{a,*}

- ▶ Odpověď na proteinové antigeny zachována u **23% pacientů**
- ▶ Odpověď na polysacharidové antigeny zachovaná u **18% pacientů**

T-buněčná post-vakcinační odpověď

Original Article

Preserved Cellular Immunity Upon Influenza Vaccination in Most Patients with Common Variable Immunodeficiency

David Friedmann, MSc^{a,b,c}, Sigune Goldacker, MD^{a,b}, Hans-Hartmut Peter, MD^{a,b}, and Klaus Warnatz, MD^{a,b} *Freiburg, Germany*

- ▶ Většina pacientů plně nebo částečně odpověděla produkcí antigenně specifických T lymfocytů

Visit 1 • Screening



- CVID/ HCs recruitment
- Inclusion & exclusion criteria assessment
- Clinical data collection

Visit 2 • Baseline

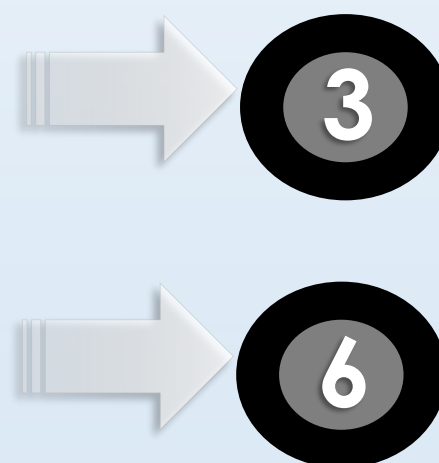
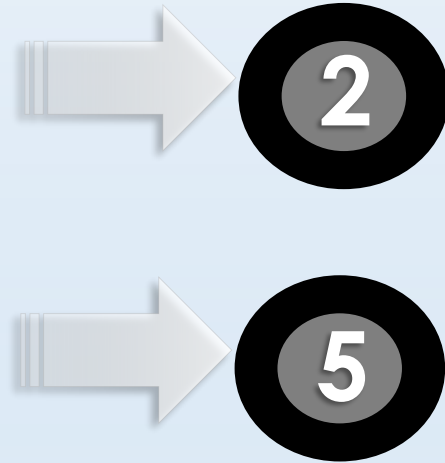
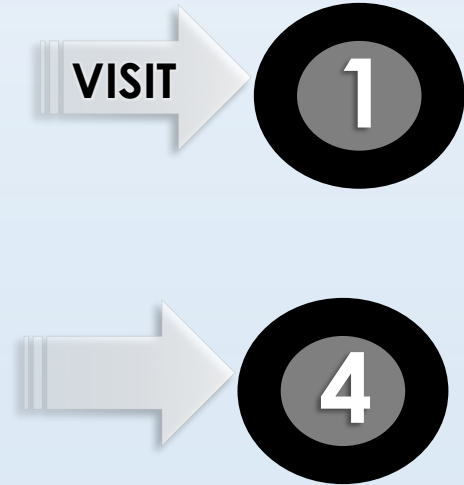


- Blood sample collection
- Administration 1st dose of BNT162b2
- Patients clinical questionnaire (AE/SAE)

Visit 3 • Day 21



- Blood sample collection
- Administration of the 2nd dose
- Patients clinical questionnaire (AE/SAE)



Visit 4 • Month 1



- Blood sample collection
- Immunophenotyping
- T cell immune response assessment
- Humoral response assessment



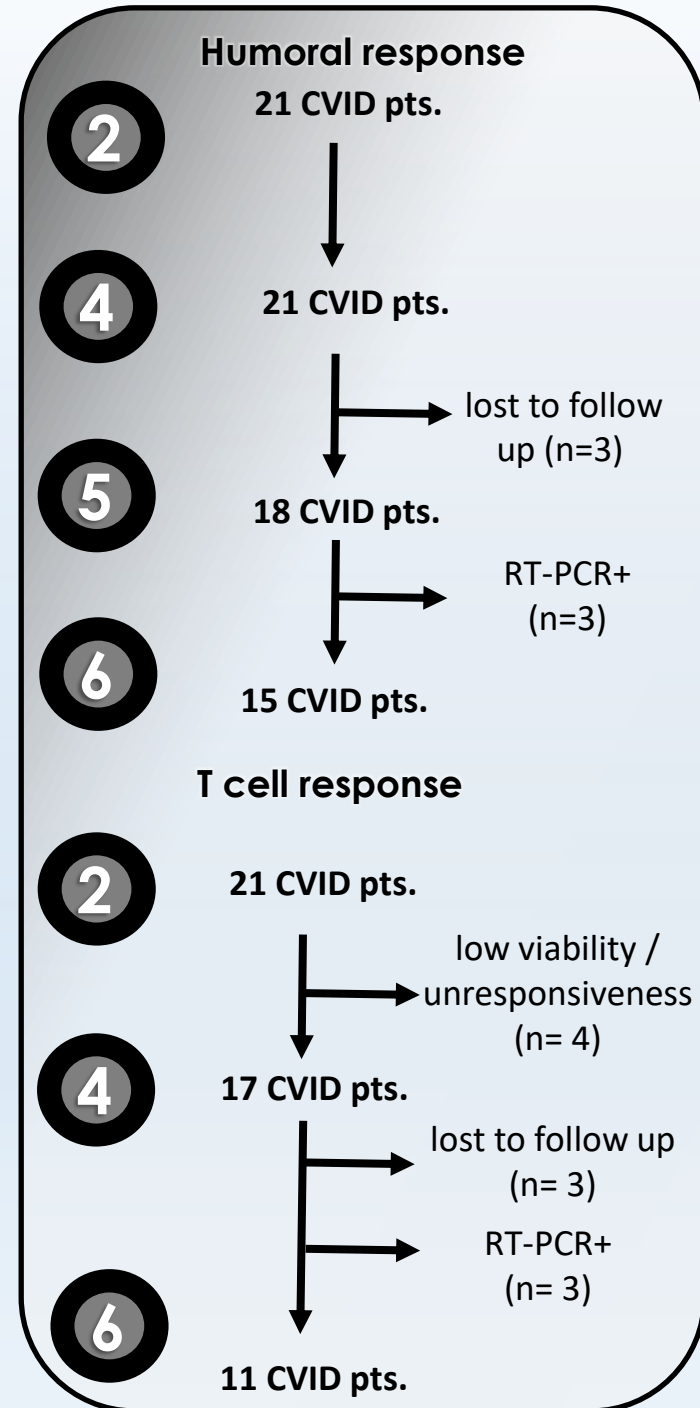
Visit 5 • Month 3

- Blood sample collection
- Humoral response assessment



Visit 6 • Month 6

- Blood sample collection
- Humoral response assessment
- T cell immune response assessment

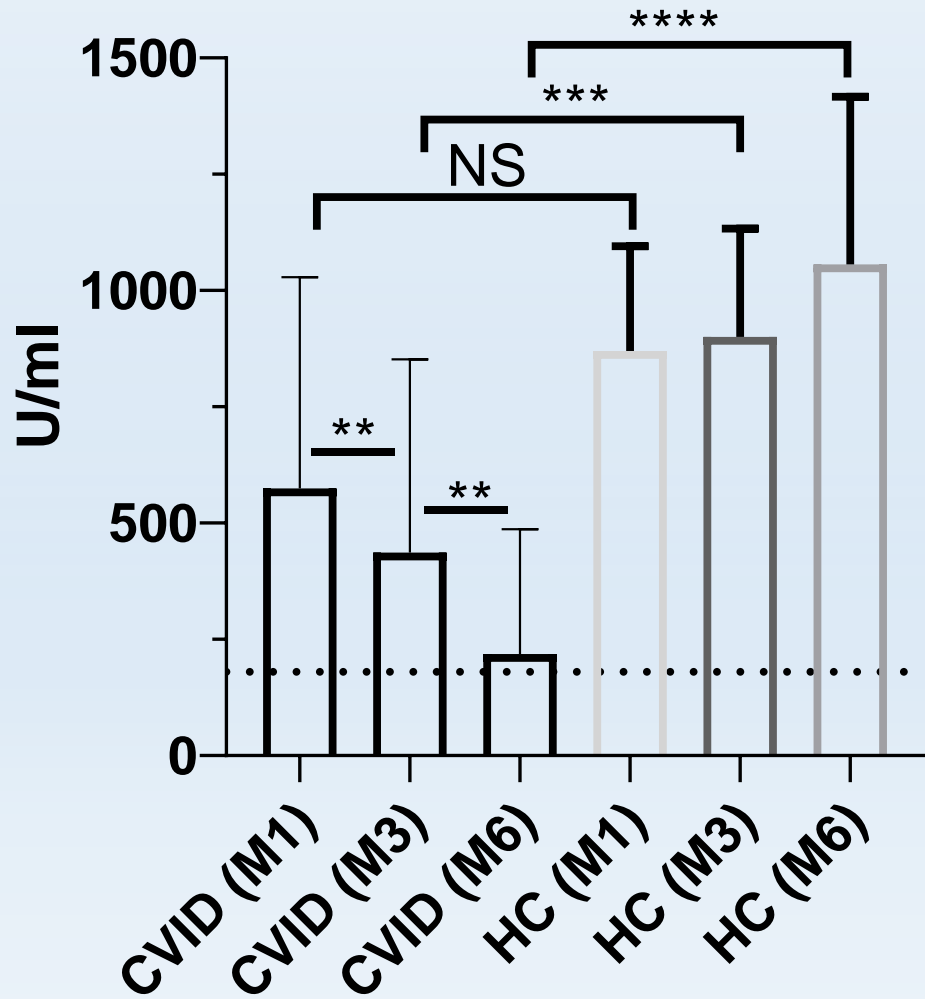


Protilátková odpověď

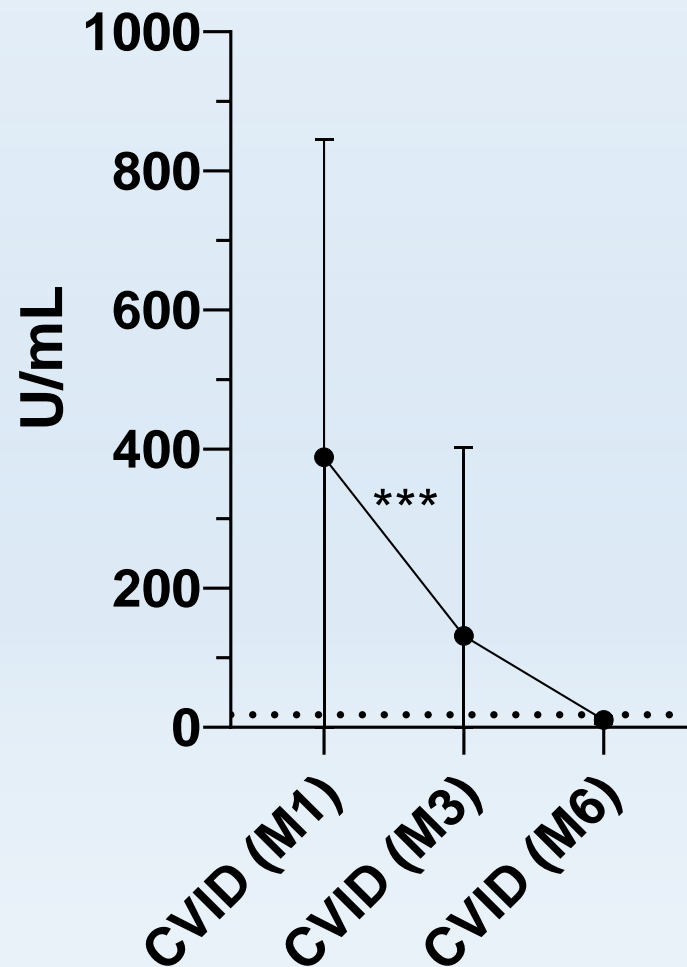
CVID: 52.4% ... 44.4% ... 33.3%

HCs: 100% ... 100% ... 100%

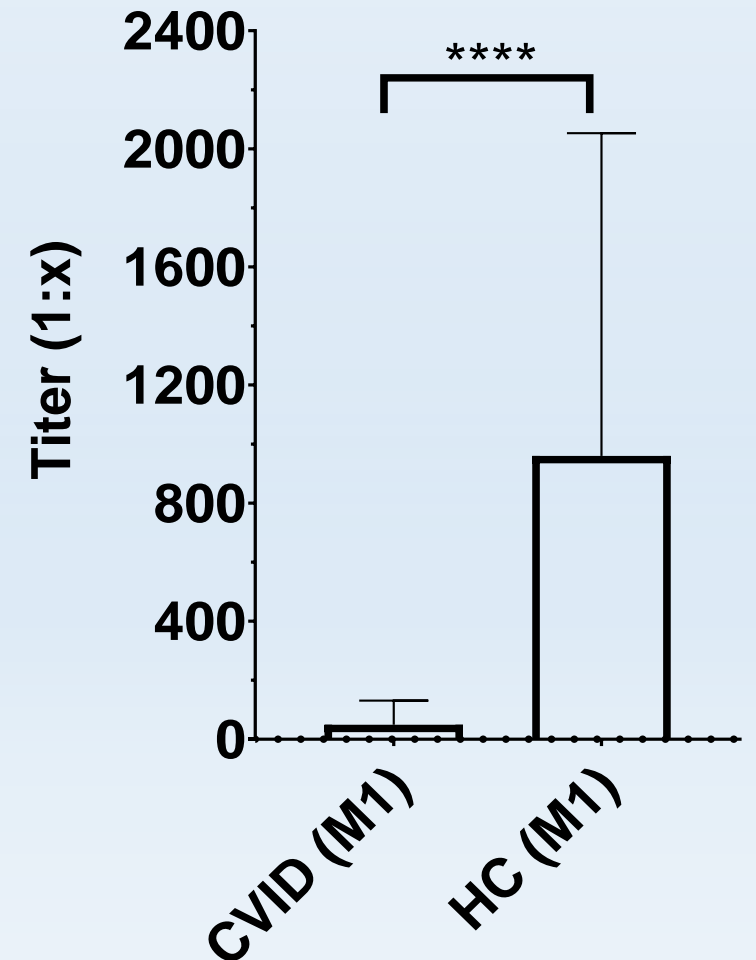
Anti-RBD (IB)



Anti-RBD (ELISA)



Neutralizing Ab



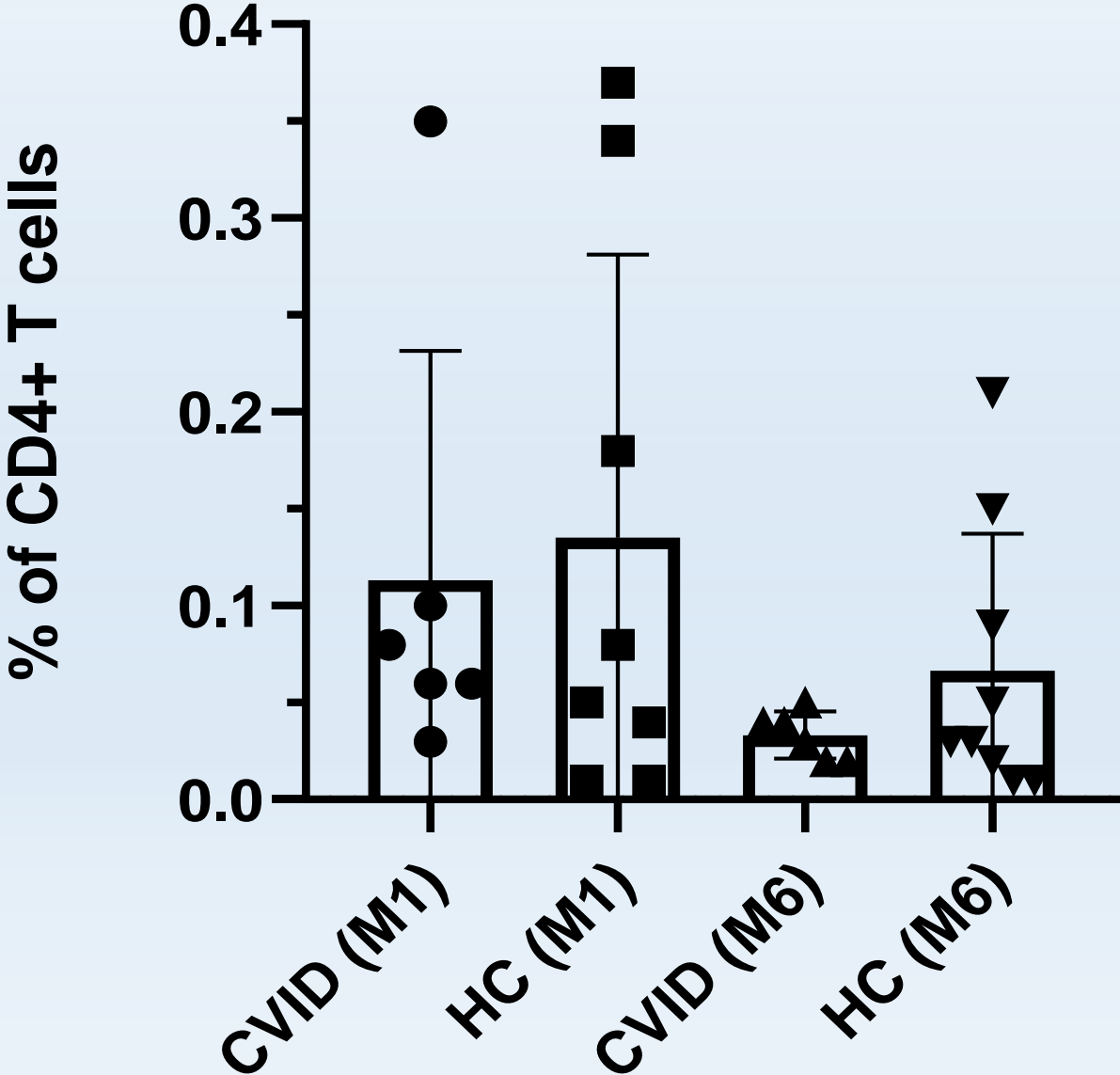
Prediktory protilátkové odpovědi

Characteristics	All	Responders	Non-responders	p-value
DEMOGRAPHY				
Age (yrs., +/-SD)	46.3 (9.7)	39.1 (8.10)	51.36 (8.13)	0.003
LABORATORY PARAMETERS				
Serum IgM (g/L, +/-SD)	0.19 (0.18)	0.29 (0.21)	0.1 (0.06)	0.002
CD19+ CS (% of CD19+ cells, +/-SD)	5.0 (3.2)	7.58 (3.09)	3.39 (2.09)	0.009

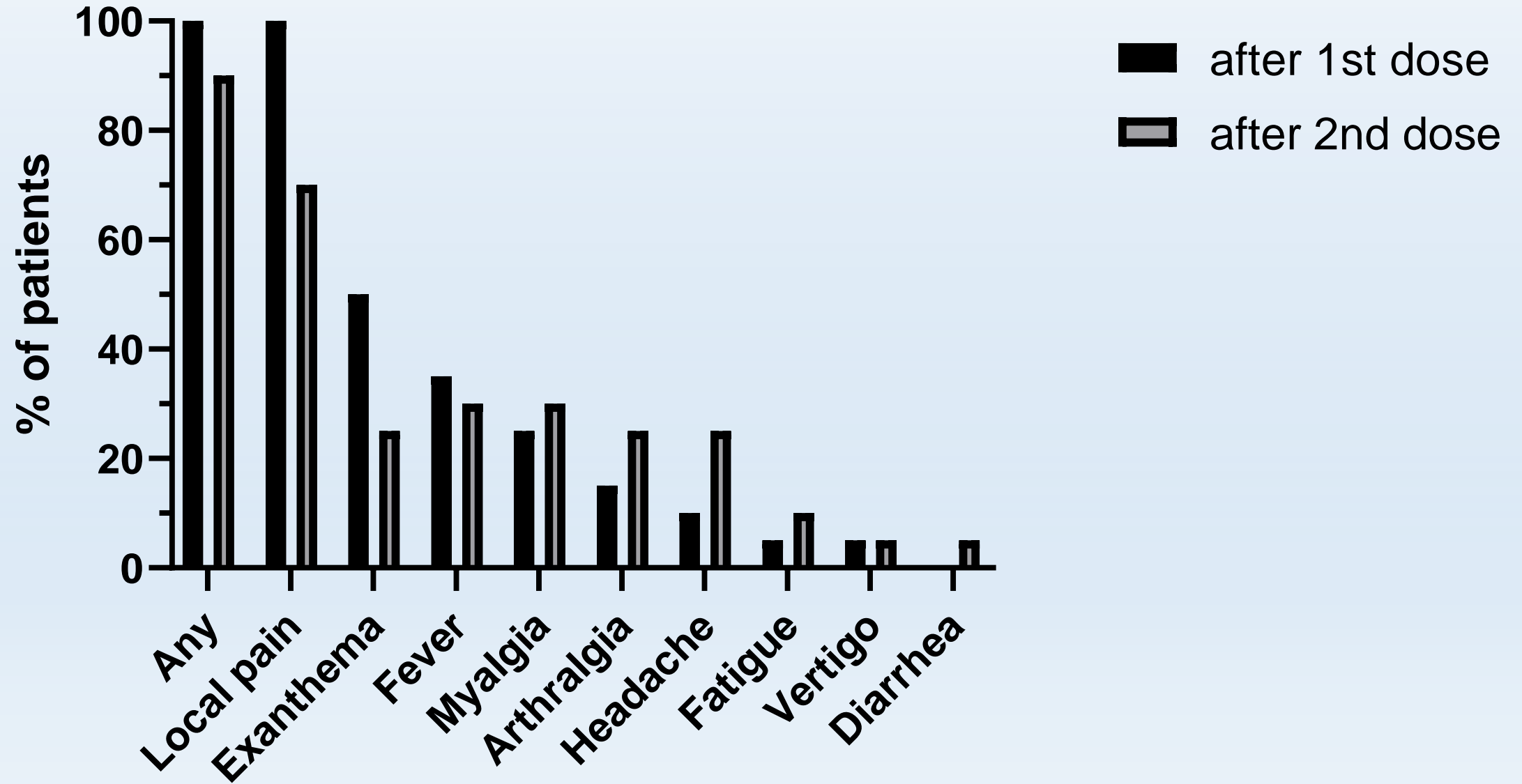
T-buněčná imunitní odpověď

□ CVID: 33.3%
□ HCs: 73%

T cell response



AE Summary



Závěr

- ▶ CVID pacienti mají vyšší riziko závažnějšího průběhu COVID-19 a riziko hospitalizace
- ▶ Lymfopénie, snížení T-, B-, NK- lymfocytů, hypogammaglobulinémie IgA and IgM patří k významným rizikovým faktorům
- ▶ Vysoký podíl CVID pacientů s protilátkovou odpovědí po očkování mRNA vakcínou, ale nízká hladina virus-neutralizačních protilátek a rychlý pokles již 3 měsíce po očkování
- ▶ Vyšší věk, nižší sérová koncentrace IgM, nízký počet B lymfocytů s izotypovým přesmykem jako negativní prediktory pro protilátkovou odpověď
- ▶ Nízký podíl CVID pacientů se zachovalou T-buněčnou odpovědí
- ▶ Příznivý bezpečnostní profil očkování mRNA vakcínou u pacientů s CVID

Poděkování

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol

Mgr. Jitka Smetanová

Mgr. Michal Rataj

Mgr. Zuzana Paračková, PhD.

Prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.

Childhood Leukemia Investigation

Prague (CLIP), 2. LF UK a FN Motol

RNDr. Aneta Skotnicová

Mgr. Martina Fejtková

Prof. MUDr. Tomáš Kalina, PhD.

Zdravotní ústav v Ostravě

MUDr. Hana Zelená, PhD.

..... a vám za pozornost!