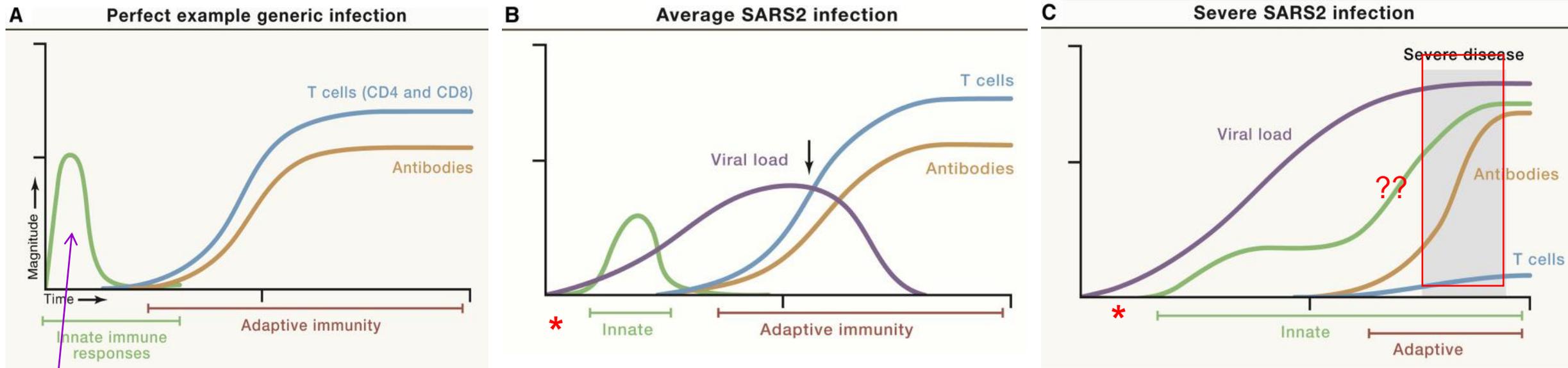


Immunvermittelte rheumatologische Erkrankungen in Coronazeiten – Update 2022

- Sars-CoV-2 und das Immunsystem: Versuch eines Kurzüberblickes
- COVID-19 und immunvermittelte entzündlich rheumatologische Erkrankungen (rIMID's) und deren Therapien
- SARS-CoV-2-Impfung bei Patient:innen mit immunvermittelten entzündlich rheumatologischen Erkrankungen / immunmodulierenden rheumatologische Therapien

Sars-CoV-2 und das Immunsystem: Kurzüberblick

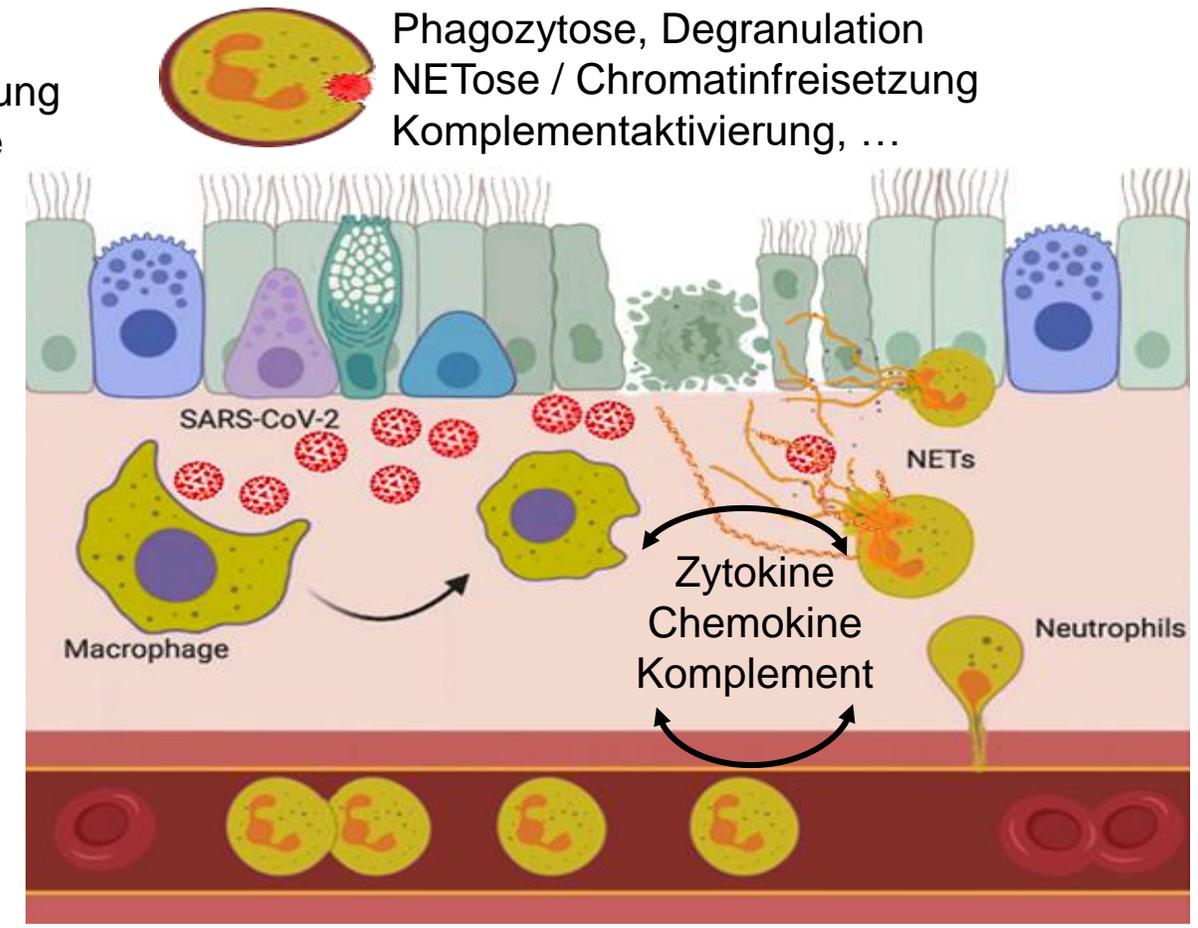
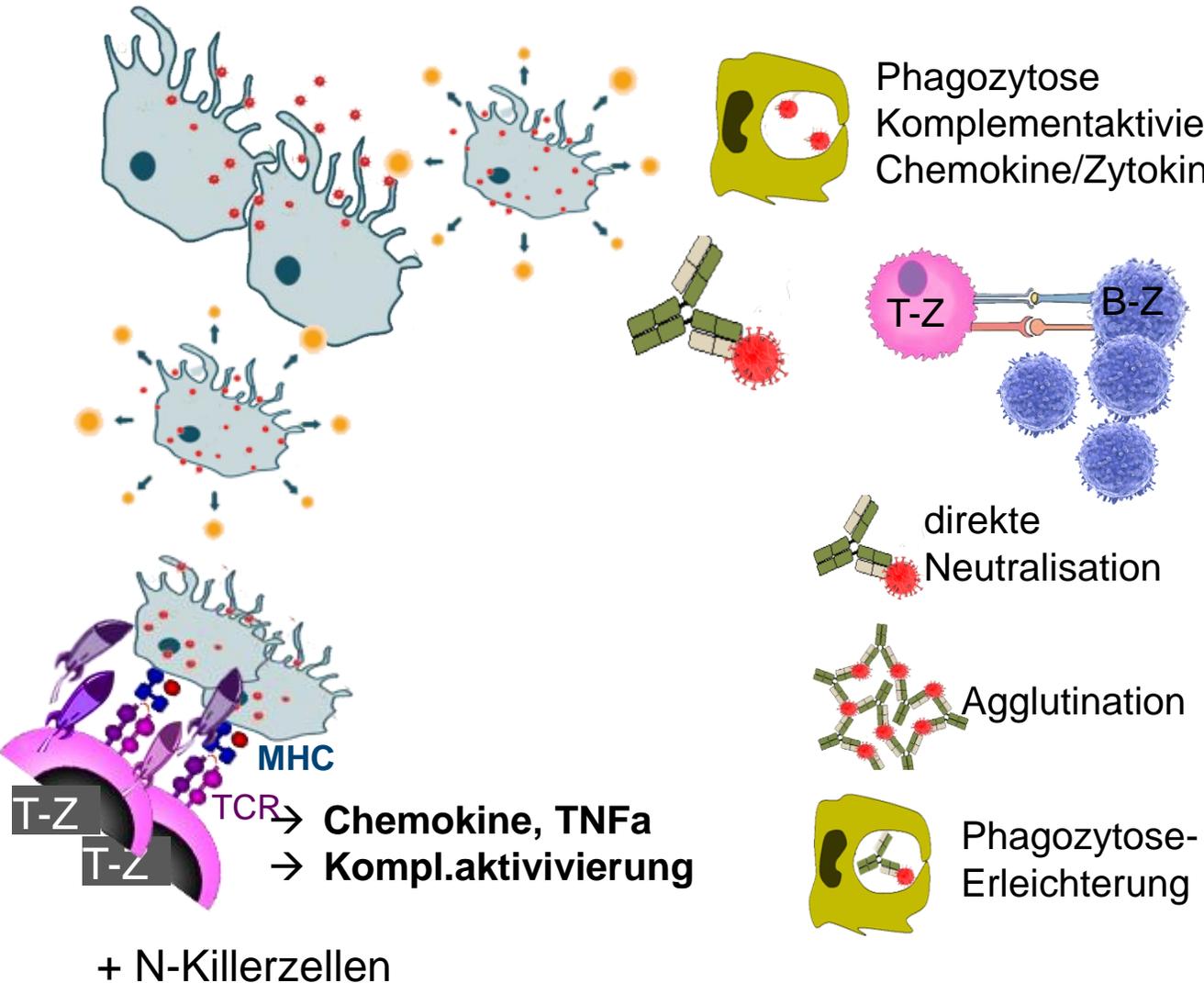
Sette A. Review. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell 2021;184(4):861-880 und
Schultze JL. Review. Covid-19 and the human innate immune system. Cell 2021;184 (7):1671-1692



Virus «ohne»
Immunsystem-
Umgehungstrick

- jedes Virus mit Krankheitspotential besitzt ≥ 1 Trick das IS auszutricksen
- SARS-CoV-2: effiziente Umgehung/Verzögerung der Triggerung früher Schritte des angeborenen Immunsystems *

Sars-CoV-2 und das Immunsystem: Kurzüberblick



adaptiert nach u.a. Gillot C. NETosis and the Immune System in COVID-19: Mechanisms and Potential Treatments. Front. Pharmacol. 2021

Sars-CoV-2 und das Immunsystem: Kurzüberblick

Angeborenes (innate) Immunsystem:

Neutrophile Granulozyten, NET's

Natürliche Killerzellen

Makrophagen/Monozyten

Zytokine (u.a. Interferone, Chemokine, TNFa, IL-1)

Komplement

Auftrag: Pathogen- / Debris-Elimination

- Virusreplikation in-/extrazellulär stoppen
- Infizierte Zellen «entsorgen»
- antivirale lokale Umgebung schaffen
- adaptive Immunantwort vorbereiten

Einsatzzeit: Stunden

Adaptives Immunsystem

T-Zellen

- CD4⁺Tz: Helfer- und Effektor-Z
- CD8⁺Tz: zytotoxische T-Z für virusinfizierte Zellen
- Th17-Tz: div. regulierende Fkt
- Gedächtnis
- «Programmierung» der B-Zellen

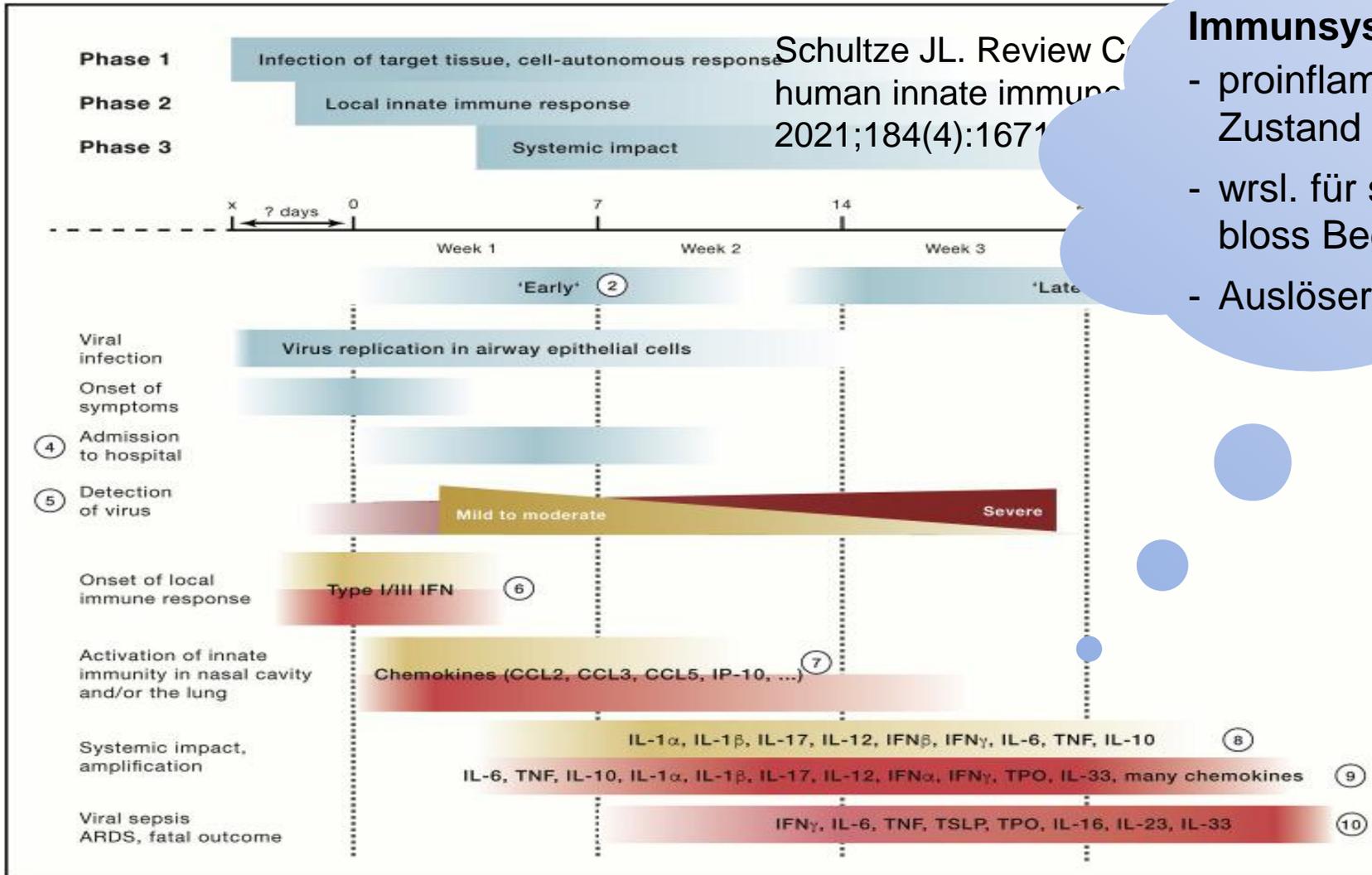
B-Zellen / Antikörper

- «definitive» Viruselimination
- Immunität / Gedächtnis
- Agglutination/Phagozytose-Erleichterung, ...

Einsatzzeit: Tage

Sars-CoV-2 und das Immunsystem: Kurzüberblick

Schultze JL. Review C
human innate immune
2021;184(4):1671



Immunsystem-Dysregulation

- proinflammatorisch /prokoagulatorischer Zustand
- wrsl. für schwere Verläufe kausal (nicht bloss Begleitphänomen)
- Auslöser der Dysregulation ?

COVID-19 - Verlauf – Hypothesen zur Heterogenität

- Umgehung/Verzögerung der frühen angeborenen Immunantwort
 - Virus-Cleverness (initial ausgetrickstes Innate Immunsystem)
 - Wirt-Heterogenitäten der angeb. Immunantwort (Typ-I/III - IFN-Antwort, u.a.)
Verzögerung → Startvorsprung mit hoher Virusreplikation (in Luftwegen/Lunge)
- Varianten mit Hochschaukeln des angeborenen IS (zB. Neutrophile / NET
↔ Makrophagen ↔ Chemokin/Komplement-Perpetuierung, ...)
- Variationen der erlernten Immunantwort
 - Stimulus des angeborenen Immunsystems verspätet
 - T-Zell-Antwort verzögert / aberrierend (zB. Rezeptorvarianten) und/oder T-Zell-Pool vermindert (zB. Immunoseneszenz, SARS-CoV-2-Direktschädigung? ...)
 - B-Zellantwort mit neutralisierenden Antikörpern verspätet (T-Zell-Präsenz nötig)
 - ...

Covid-19 induzierte rheumatische Krankheitsbilder

- **Frau 20-jährig**, Leistungsvolleyballerin:
 - COVID-19 (ambulant behandelt) 10/2020
 - anhaltender Leistungsknick, Thoraxschmerzen (Atem-/Lageabhängigkeit ?), Klemmen retrosternal bis Hals bei Anstrengung, teils auch abends in Ruhe

→ Dg Perikarditis Anfang 3/2021

→ Ibuprofen, Colchizin ungenügend

→ 6/21 ad Rheumatologie bei ANA +++

06/2021 klinisch:

- guter AZ
- Auskultation ✓, HJR negativ
- keine Kollagenosestigmata

IMMUNOLOGIE

↑ Antinukleäre Ak
IF-Muster nukleär

Antinukleäre Ak 2
IF-Muster nukleär 2

↑ Ak-Titer, mitotisch
IF-Muster, mitotisch

ANA - Screen (ELISA)

Anti-dsDNS Ak

1:2560 Titer <80

AC-7 wenige nukleäre Punkte
Zielantigene: p80-Coilin, SMN
Mögliche Krankheitsassoziationen:
Selten bei SjS, SLE, SSc, PM, asymptomatischen Personen

1:1280 Titer

AC-4 nukleär fein gesprenkelt
Zielantigene: SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1y?, TIF1b?, Ku
Mögliche Krankheitsassoziationen:
SjS, SLE, Dermatomyositis

1:320 Titer <80

AC-27 interzelluläre Brücke (Midbody)
Zielantigene: bisher unbekannt
Mögliche Krankheitsassoziationen:
selten bei SSc, Raynaud-Syndrom, Malignomen

0.4 Ratio < 0.7 negativ
0.7 - 1.0 grenzwertig
> 1.0 positiv

Zusammensetzung: U1-RNP, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1, (

2.0 IU/ml < 10 negativ
10 - 15 grenzwertig
> 15 positiv

Covid-19 induzierte rheumatische Krankheitsbilder

■ Labor 06-07/21:

- CRP 1,7mg/l. BSR 26mm/h. Troponin T hs negativ. Kreatinin/Urinsediment oB.
- Scl-70-/Zentromer-/SSA-/SSB-/dsDNA-Ak und Myositis-Ak negativ

	07/2021	10/2021	12/2021
ANA-1	1:1280 (AC 7, nukleolläre dots, unspezifisch)	1:640	1:320
ANA-2	1:640 (AC-1, homogen, mögl.Hinweis auf Autoimmungeschehen)	1:320	0
ANA-3	DSF-70 +++ (.....?)	++	+

- zusätzlich Spiricort, langsame Reduktion bis 1/2021
 - aktuell unter 2x 0,5mg Colchizin beschwerdefrei, 3xwöchentliches Training problemlos (neben Lehre als Maurerin)
- Patientin fragt nach Impfung bei abgelaufenem Genesenen-Attest ??

Covid-19 induzierte rheumatische Krankheitsbilder

■ Frau 73-jährig:

- 03-04/2020 COVID-19 (Sättigung mehrere Wochen \leq 80%, Hospitalisation verweigert, «tagelang auf dem Bauch gelegen»)
- anhaltender Leistungsknick, pektanginöse Beschwerden bei Belastung, stechende linksseitige Thoraxschmerzen betont in linker Seitenlage
- kardiologische Abklärung: (leichte) Perimyokarditis mit zirkulärem Perikarderguss ohne hämodynamische Relevanz, Troponin T hs 15 ng/l)

Ibuprofen, Colchizin → Besserung des Stechens, Rest unverändert

→ CT Angio Thorax 11.12.20: keine LE, keine Dissektion aber «Aortitis»

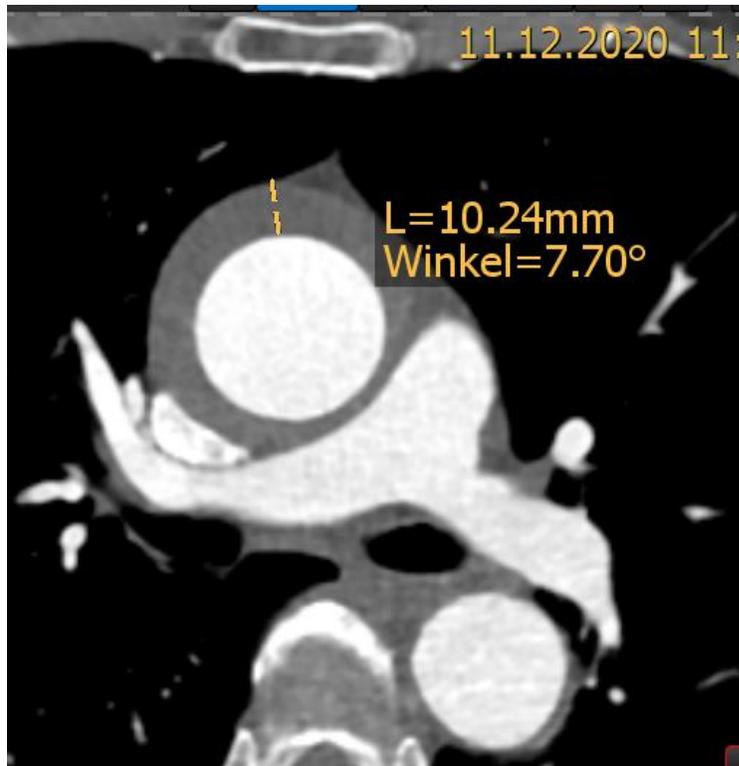
→ «rheumatologische» Ursache der Aortitis ?

- keine Vaskulitis-verdächtigen Befunde klinisch
- CRP $<$ 5mg. BSR 36mm. ANCA, ANA negativ

Covid-19 induzierte rheumatische Krankheitsbilder

- **Frau 73-jährig:**

04/2021: vollständig regrediente periaortale Flüssigkeitsansammlung. Lumen der Ao.ascendens mit stationärem Durchmesser von 35 mm. Diskrete unspezifische Wandverdickung der Aorta thoracalis descendens



Therapie: ????

Angio MR 18.12.20:
keine KM-Aufnahme in
der verdickten
Aortenwand



Covid-19 induzierte rheumatische Krankheitsbilder

Gracia-Ramos A.E. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. Cells 2021 Dec;10(12):3592.

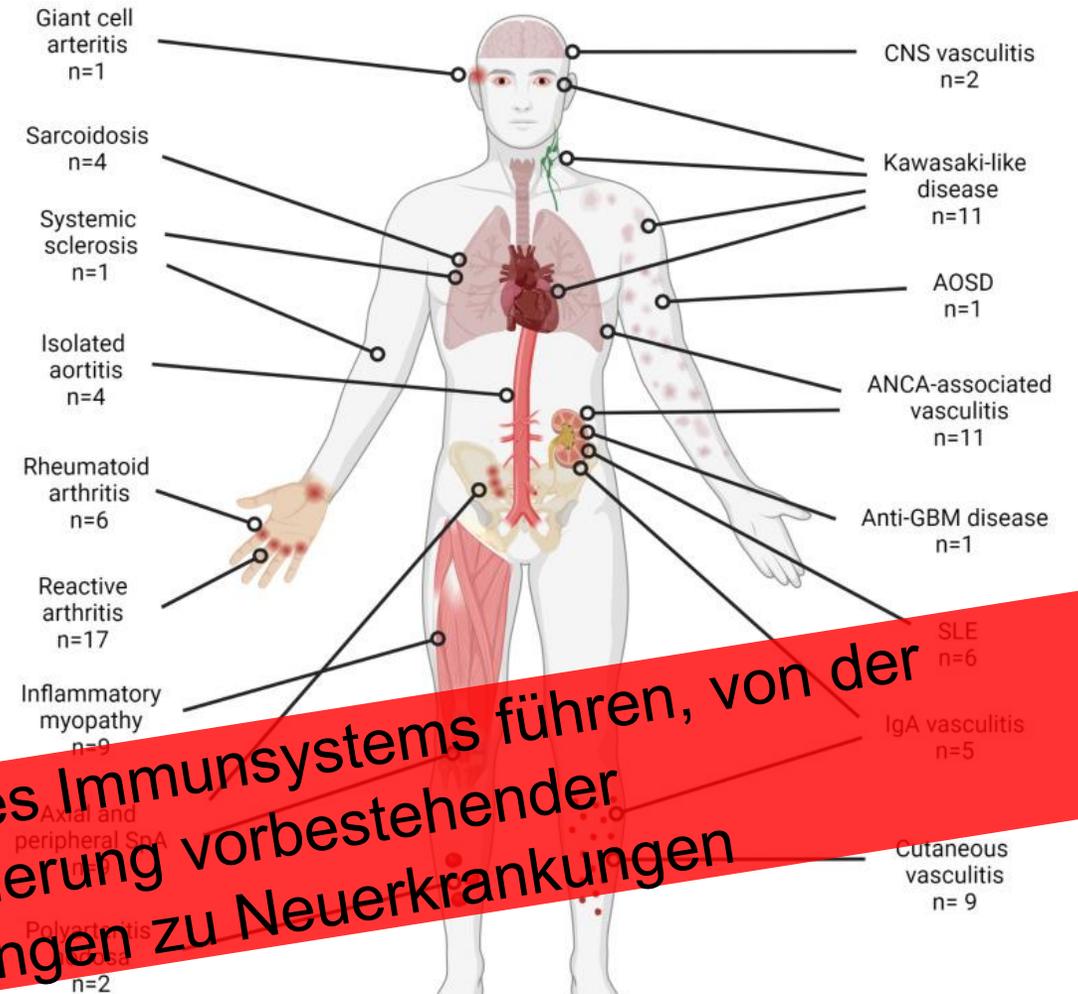
■ Literaturreview bis 09/2021:

- 1176 Publikationen einbezogen
- Autoantikörper (ANA 35.6%, >anti-Ro/SSA, RF, Lupus-AK/APL-Ak, Ak gg IFN-I, ANCA, ...).

“nb bereits 28 humane Proteine mit homologen Regionen zu SARS-CoV-2 Peptiden als potentielle Autoantigene beschrieben”

- “gefundene” Krankheitsbilder:

■ SARS-CoV-2: kann zur Dysregulation des Immunsystems führen, von der Autoantikörperbildung, über die Reaktivierung vorbestehender rheumatologischer Autoimmunerkrankungen zu Neuerkrankungen



Number of cases and type of new-onset rheumatic autoimmune diseases reported during or after COVID-19. Created with BioRender.com.

Gracia-Ramos A.E. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. Cells 2021 Dec;10(12):3592.

■ Vaskulitis:

- Verlauf «mehrheitlich günstig» (vaskulitis-assoziiert letaler Verlauf beschrieben)
- «Vaskulitis» in allen Stadien beschrieben (*Abgrenzung Endothelschaden / Thrombosierung*)
- Therapie individuell (GCS, IVIG, TOC, MMF, CYC, RTX)

■ Arthritis:

- mehrheitlich limierte Verläufe, RA's unter Therapie in Remission
- SpA: Männer > Frauen
- 50% der RA, SpA und ReA bei Pat mit leichtem COVID-19
- Therapie: NSAR, GCS systemisch/intraartikulär, MTX, SSA, Baricitinib, Certolizumab

■ Idiopathische Inflammatorische Myopathien:

- Verläufe: proximalbetont, selten mit Schluck-/Atem-/Herzmuskelbeteiligung, mehrheitlich benigne
- Frauen > Männer
- >50% bei Pat mit schweren COVID-Verläufen
- Therapie: GCS, MTX, IVIG, AZA, CYC, MMF

Covid-19 induzierte rheumatische Krankheitsbilder

Gracia-Ramos A.E. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. Cells 2021 Dec;10(12):3592.

■ SLE:

- ganzes Spektrum klinisch und labormässig
- Frauen > Männer
- Therapie: GCS, HCQ, CYC, RTX, IVIG

■ Antiphospholipid-Ak:

- 27 Publikationen, kein Fall mit dokumentierter Erfüllung der APS-Kriterien»
- häufig vorhanden (auch bei Nicht-Covid-Infekten)
- initial als klar pathogenetisch eingestuft, jetzt mit Unsicherheiten
- Endothelitis / NETose / Thrombozytenaktivierung / Interferon-Hochregulierung und Komplement-aktivierung → prothrombotischer Zustand → Thrombosierung → sekundäre Wandentzündung

■ sonstige Autoantikörper

- «zu verfolgen» (Übergang in endemischen Zustand / verlängerte Exponierung)
- spez. interessant Auto-Ak gegen Kernkomponenten (NETose) und neurologische Epitope

Covid-19 induzierte rheumatische Krankheitsbilder

- Diskussion der Virustriggerung autoimmuner rheumatologischer Erkrankungen (spez. bei SLE, RA, PSS, Vaskulitiden) = «historisch»
- Mechanismen **inkomplett** verstanden, «*Mosaik der Autoimmunität*»
 - Viruspersistenz über längere Zeit, überschüssige Aktivierung des Innate Immunsystem → Aktivierung und Perpetuierung NET-Formierung (neutrophil extracellular traps) → u.a. erhöhter Stimulus des adaptiven IS
 - Verlust der Selbsttoleranz, Entstehung/Aktivierung autoreaktiver T-Zellen
 - «Begleitaktivierung» ruhender T-Zellen (mit autoreaktiver Vorprogrammierung)
iR. Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - Epitop-Ausweitung, Präsentation «versteckter» Antigene
 - B-Zellaktivierung wahrscheinlich sekundär

Long Covid - Rheumatologie auch betroffen ?

- ... **neben neurologischem** (mit/ohne ME/CFS, sfNP, vegetativem NS) und **pulmonalem Fokus**

Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19
Heesakkers H. et al. JAMA 2022:online ahead of print

- 1 J nach schwerer Covid-19-Erkrankung $\frac{3}{4}$ der Pat muskuloskelettal symptomatisch
 - 26% Gelenksteifigkeit und Arthralgien
 - Muskelschwäche 25% und Myalgien 21%
 - welche Symptome sind kausal Covid-19 assoziiert ?
- fassbare rheumatologische Autoimmunerkrankungen scheinen (bisher) selten

Covid-19 bei immunsupprimierenden rheumatologischen Therapien – Ansteckungsrisiko und Risiko schwerer Verläufe

Kroon F. Risk and prognosis of SARS-CoV-2 infection and vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review to inform EULAR recommendations. Ann Rheum Dis 2022 Mar;81(3):422-432.

- COVID-19-Ansteckungsrisiko bei rheumatologischen Erkrankungen (1. Welle) insgesamt entsprechend der Grundbevölkerung
- Risiko für Hospitalisation: Studien mit erhöhtem Risiko (niedrigere Schwelle ?)
- Risiko für Tod, Beatmungspflicht: keine Abweichung ggü Normalbevölkerung
- Komorbidität-Risiken: Bedeutung wie bei Normalbevölkerung
- «Signale für» schwerere Verläufe bei Kollagenosen (SLE) iVgl zu Arthritis
- Krankheitsaktivität (RF für schwerere Verläufe, Ansteckung ?)
- immunmodulatorische Therapien: GCS > 10mg/d und RTX: mehrheitlich risikoe erhöhend beurteilt (aber cave Krankheitsaktivität)

Covid-19-Verlauf bei immunmodulierenden rheumatologischen Therapien

Andersen KM et al. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. Lancet Rheumatol. 2022 Jan;4(1):e33-e41

- retrospektive Kohorte, 225'575 Pat stationär wg COVID-19 (1/20-6/21)
- 16'500 mindestens 2 Wochen vor Eintritt immunmodulierend behandelt
33% rheumatologische Indikation, 26 % Organtranspl., 22% onkologische
- Rohdaten: Risiko für invasive Beatmung 9% vs 6%, Tod 14% vs 9%
- nach Korrektur für die Kofaktoren:
 - Risiko für invas. Beatmungspflicht bei Immunmodulierten* HR 0,89 (95% CI 0,83-0,96)
 - Spitalmortalität einzig für RTX-Behandelte höher bei rheumatologischer (HR 1,72) und onkologischer (HR 2,57) Indikation

Covid-19-Verlauf bei immunmodulierenden rheumatologischen Therapien

Andersen KM et al. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. Lancet Rheumatol.2022 Jan; 4(1):e33-e41

- Rheuma-LUKS:

- 2 immunmodulierte Patienten: innen intubationspflichtig erkrankt
1x7d, Simponi, pulmonal ++ Sarkoidose
- 1x 4w, RTX/LEF, Kofaktor COPD und Adipositas p.m.
- beide 2020

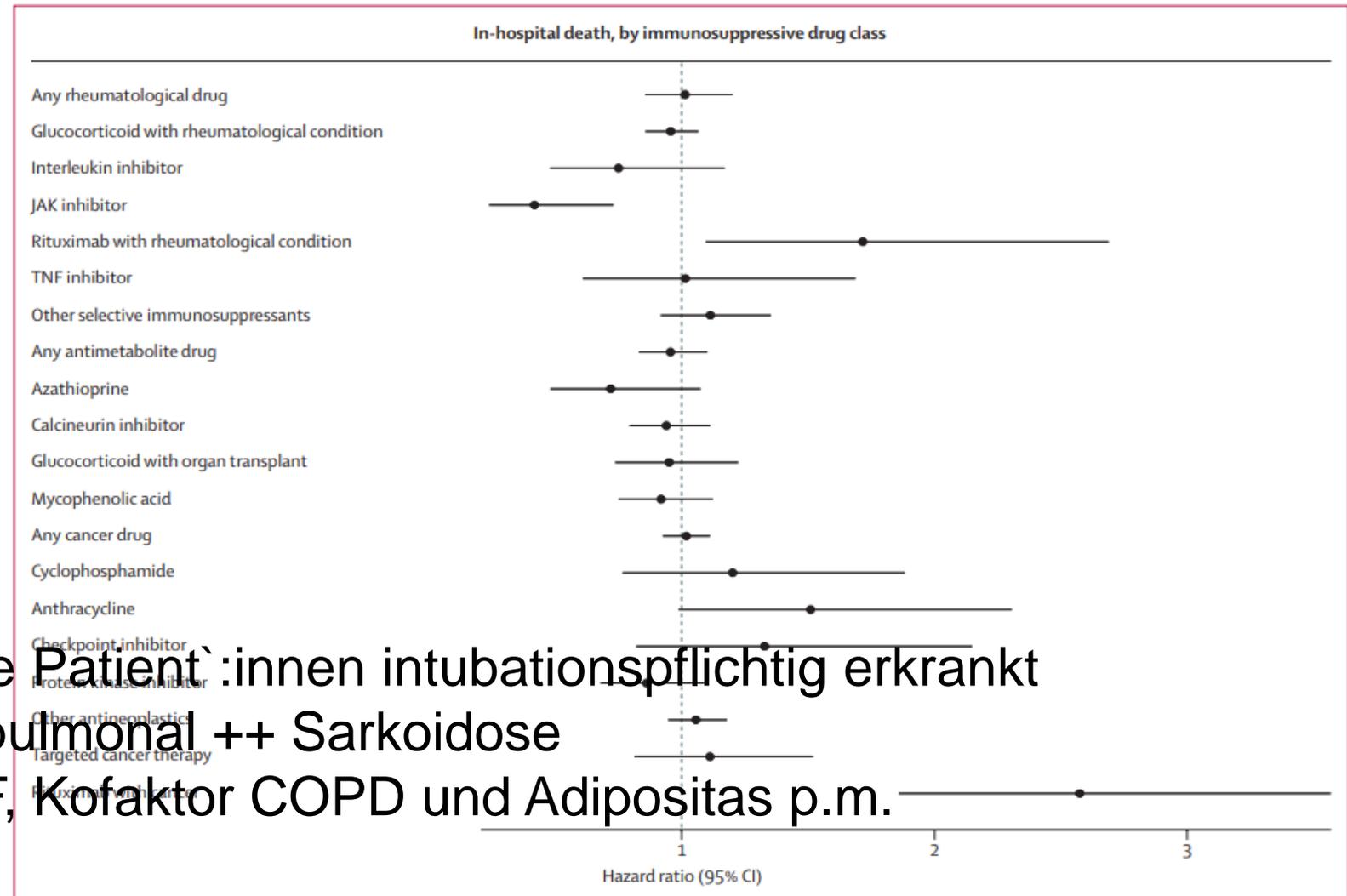


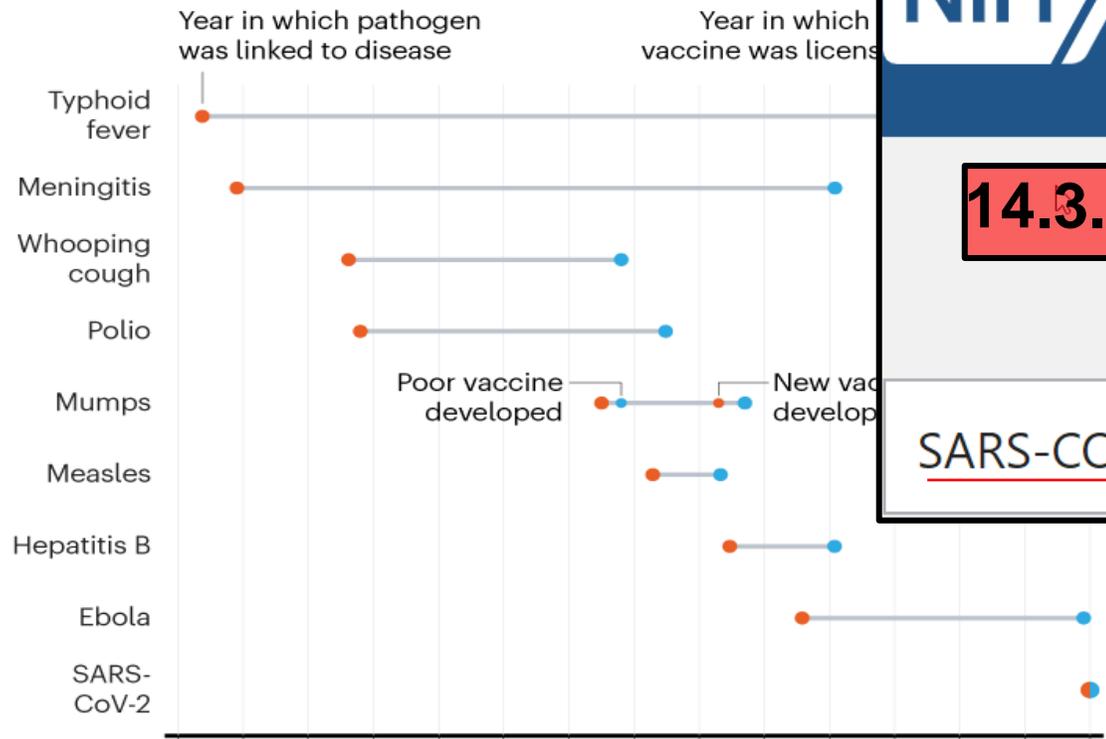
Figure 2: Association between long-term immunosuppression and in-hospital death, by medication class
Analyses were done in the propensity score matched cohort, with doubly robust adjustment for any remaining covariate imbalances after matching.

Covid-19 und immunmodulierende rheumatologische Therapien Zusammenfassung + offene Fragen

- immunmodulierende Therapien in RHEUMATOLOGISCHER Indikation bei bestätigtem COVID-19 Infekt: insgesamt «Entwarnung»
 - erhöhte Awareness bei Risikopatient:innen
 - möglicher echter Benefit v.a. in der «Cytokinsturm-Phase» (Subgruppen ?)
- offene Fragen
 - Basistherapie während COVID-19-Infekt weiterführen oder unterbrechen ?
aktuell Rheuma-LUKS: Unterbruch bis abgeklungene Symptomatik
 - Abwarten transplantationsmedizinischer Erfahrungen
 - Rituximab in rheumatologischer Indikation: Schutzmassnahmen +++, bei Infekt/niedrigem Titer →neutralisierende Antikörper. Vierte Impfung ?
allenfalls vorhandene Alternativen reevaluieren ?

VACCINE INNOVATION

Most vaccines take years to develop, but scientists created multiple vaccines for SARS-CoV-2 within a year.



National Library of Medicine

National Center for Biotechnology Information

14.3.2022

PubMed.gov

SARS-COV-2 Vaccination in patients with autoimmune disease

444 results

©nature 188

EXPLOSION OF KNOWLEDGE

More than 15,000 vaccine-related papers that mention COVID-19 or SARS-CoV-2 have been published since early last year; 11,000 were published in 2021 alone,

SARS-CoV-2 Impfung bei immun-vermittelten entzündlich rheumatischen Erkrankungen (IMID's)

- Impfskepsis auch bei rheumatologischen Patient:innen existierend
- Patient:innen mit IMIDs / immunsuppressiven Therapie *nicht* in Zulassungsstudien
- aus den Kohorten/Fallserien:

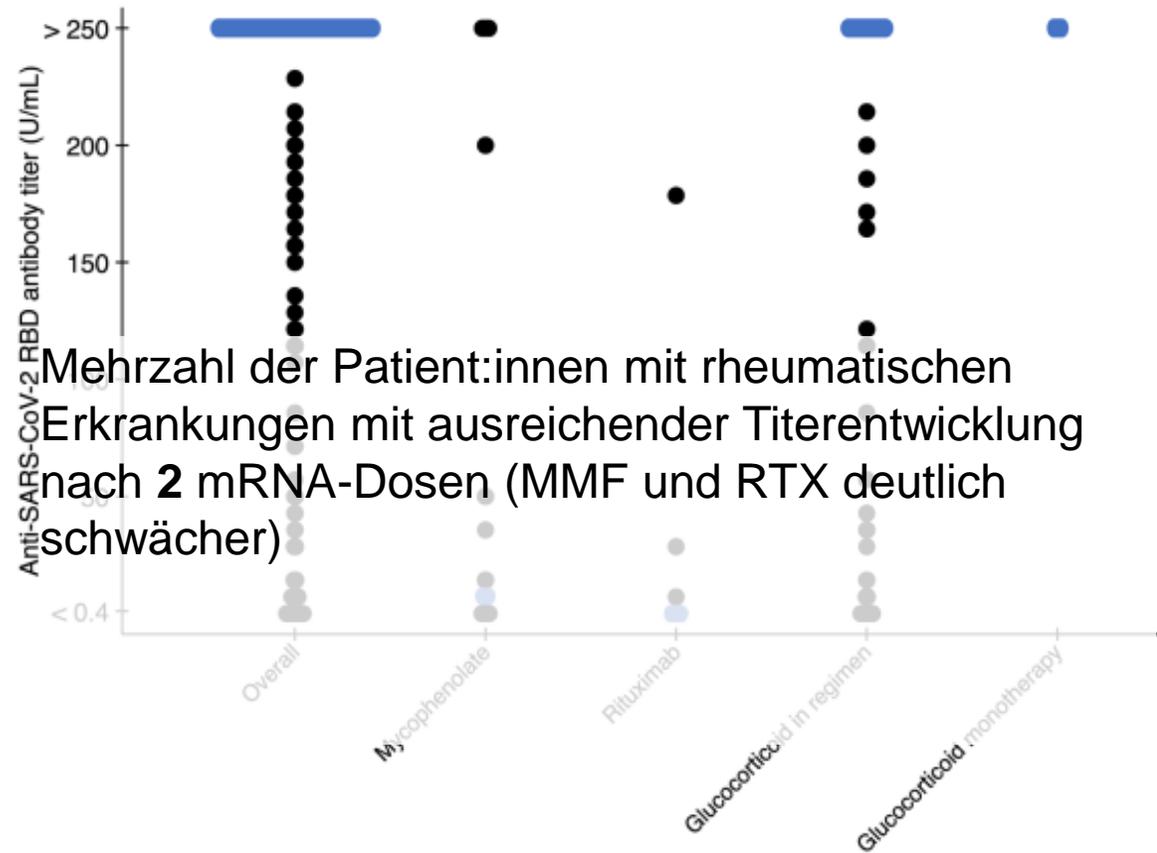
Sattui S.E. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey.

Esquivel JA. Adverse events of six COVID-19 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases a cross-sectional study. Rheumatology International (2021) 41:2105–2108

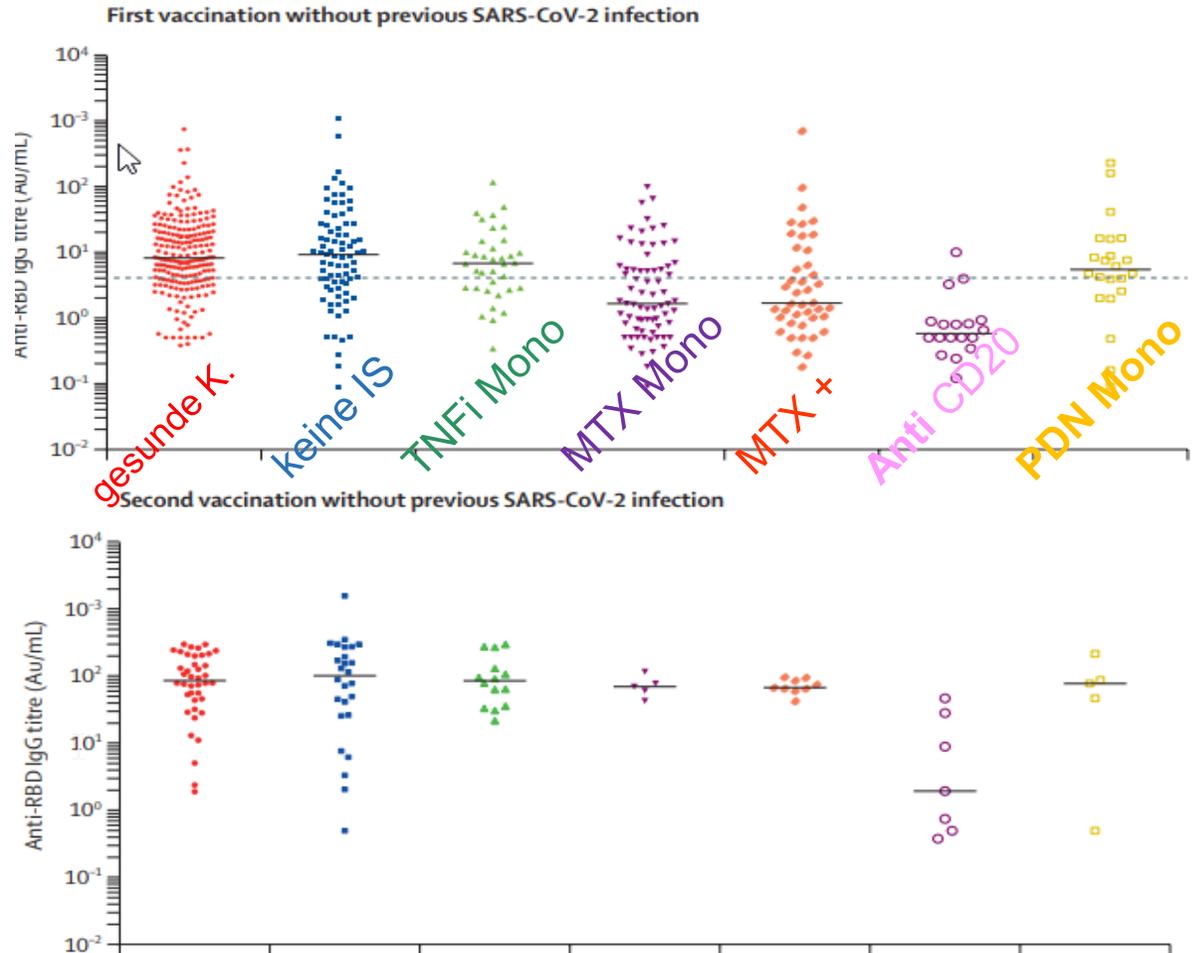
- Impfnebenwirkungen bei Menschen mit IMID's entsprechen der Allgemeinpopulation (Fatigue, Kopfschmerz, Myalgien, Fieber/Frösteln)
- Grundmorbuschübe mit erforderlicher Anpassung der Basistherapie erfordern sind selten (bei < 5%)

SARS-CoV-2 Impfung und IMID's

Ruddy JA. High Antibody Response to Two-Dose SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Ann Rheum Dis 2021 Oct;80:1351



Boekel L. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. Lancet Rheumatol 2021 Nov:e778-e788.



Sun J. et al; National COVID Cohort Collaborative Consortium. **Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US.** JAMA Intern Med.

Published online December 28, 2021

- bei „vollständig“ geimpften (2 Impfungen mit mRNA, 1 J&J) Personen mit „Immun-Dysfunktion“
- während Delta-Variante:
 - Durchbruchinfektionen (≥ 14 d p.v.) leicht gehäuft ggü Normalpopulation
 - etwas gehäuft höhere Schweregrade
 - zugrundeliegenden Diagnose mitbestimmend

- «übliche» NW, behandlungsbedürftige Schübe der Grunderkrankung selten
- leicht verzögerte Impftiterentwicklung mit letztendlich mehrheitlich gutem Impfschutz, Sonderfall Rituximab
- Impfung «nicht» im Schub
- Rituximab:
 - Impfung 1 Monat vor Infusion
 - Mindestens 4 (ideal 6) Monate nach letzter Infusion } wenn möglich
- Steroide: in rheumatologischer Indikation Langzeittherapie >10mg nur in vital bedrohlicher Situation, dann zu akzeptierende Impfantwort-↓
- *MTX:* bei ruhigem Grundmorbus, $\geq 20\text{mg/w}$, ev. 2 w n. Impfung pausieren
- *MMF:* bei ruhigem rheumatologischem Grundmorbus ev. 1-2 w nach Impfung pausieren (ACR-Empfehlung 2/2022*)
- *Orencia:* bei ruhigem Grundmorbus ev. 1-2 Woche n. Impfung nicht injizieren (*)

SARS-CoV-2 persönliches Fazit

- gefühlt unendlich viele Anfragen, Atteste, Diskussionen
- Vollbetrieb trotz abteilungsherausfordernden Umstellungen (super einsatzfreudiges, 100% impfwilliges Team, danke !)
- unkomplizierte, spannende interdisziplinäre Zusammenarbeit (danke !)
- ab 3/20 RTX noch restriktiver gehandhabt, übrige Therapien unverändert
- *Impfen, Impfen, Impfen*
- bis 3/2022 «Glück gehabt»
- erfreuliche Antikörpereffizienz) bisher bei unseren immunmodulierten Pat mit ungenügendem Impftiter (zukünftig ?)
- ... herzlichen Dank