

Alles Corona?! Risiken durch Infektionen bei AA und PNH

Patiententag-AA/PNH 06.03.2021

jpanse@ukaachen.de

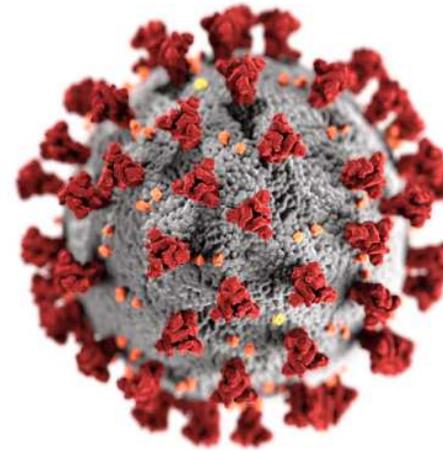
Begriffsdefinition

7 Coronaviren, RNA-Viren, 4 Subfamilien ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$)

SARS-CoV-2 → COVID-19

(severe acute respiratory syndrom → corona virus disease)

1. Fall:	16.11.2019
Ausbruch:	30.12.2019
Pandemie:	11.03.2020



Sebastian Lemmen
Zentralbereich für Krankenhaushygiene und Infektiologie
Uniklinik Aachen

Pandemien in den letzten 20 Jahren

Zeitraum	Pandemie	Betroffene Länder	Bestätigte Erkrankungsfälle und Sterblichkeitsraten Weltweit		Bestätigte Erkrankungsfälle und Sterblichkeitsraten Deutschland	
2002/2003	SARS (Coronavirus)	27 (China, Hongkong, Taiwan)	8422 (Dunkelziffer!)	11%	9	-
seit 200						-
2009/20						252 (0,1%)
seit 2012	(Coronavirus)	(Saudi-Arabien, VAE, Jordan....)				2 Tote
2017/2018	Saisonale Influenza A/B	global			334.000	1674 (0,5%)
2019/2021	COVID-19	weltweit	100 Mio (1,25%)	2,1%	2,2 Mio (2,4%)	57 T (2,6%)

COVID-19
 80% milde / keine Symptome
 15% Sauerstoffbedarf
 5% Intensivstation/Respirator

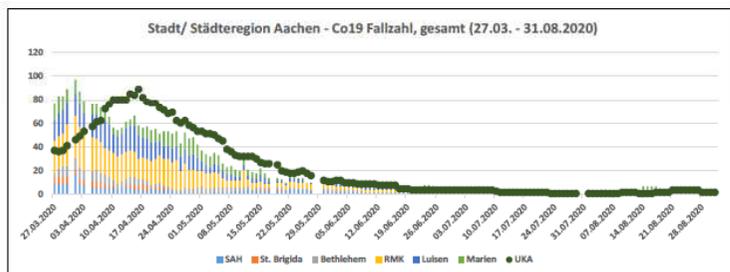
Pandemie

Stadt/ Städteregion Aachen, 3/2020 – 2/2021
 insgesamt ca. 17.000/550.000 (3%) Patienten
 400/17.000 (2,3%) Todesfälle

Fast zwei Drittel der durch COVID-19 verlorenen Lebensjahre entfällt auf Männer, mehr als 70 % auf Personen ab 70 Jahre
 (Journal of Health Monitoring · 2021 6(S2))

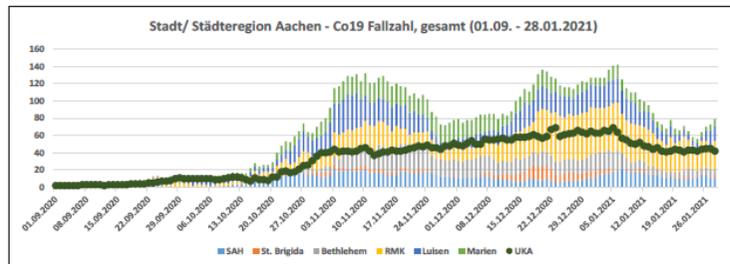
staedteregion-aachen.de

Stationäre Patienten mit COVID-19



UK Aachen: insgesamt 548 Patienten

Sterblichkeit: Normalstation 13%
 ICU 45% (+B)



→ Prävention lohnt sich

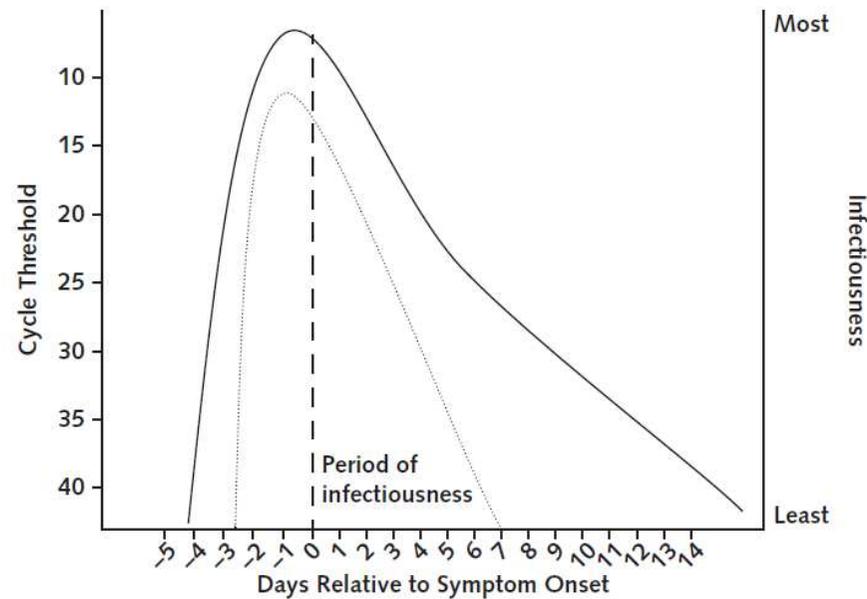
Ausbreitung - Übertragung

Annals of Internal Medicine

Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors

Eric A. Meyerowitz, MD*; Aaron Richterman, MD, MPH*; Rajesh T. Gandhi, MD; and Paul E. Sax, MD

Figure 1. The period of infectiousness for immunocompetent, symptomatic adults (*dotted line*) and respiratory tract viral load with time (*solid line*).



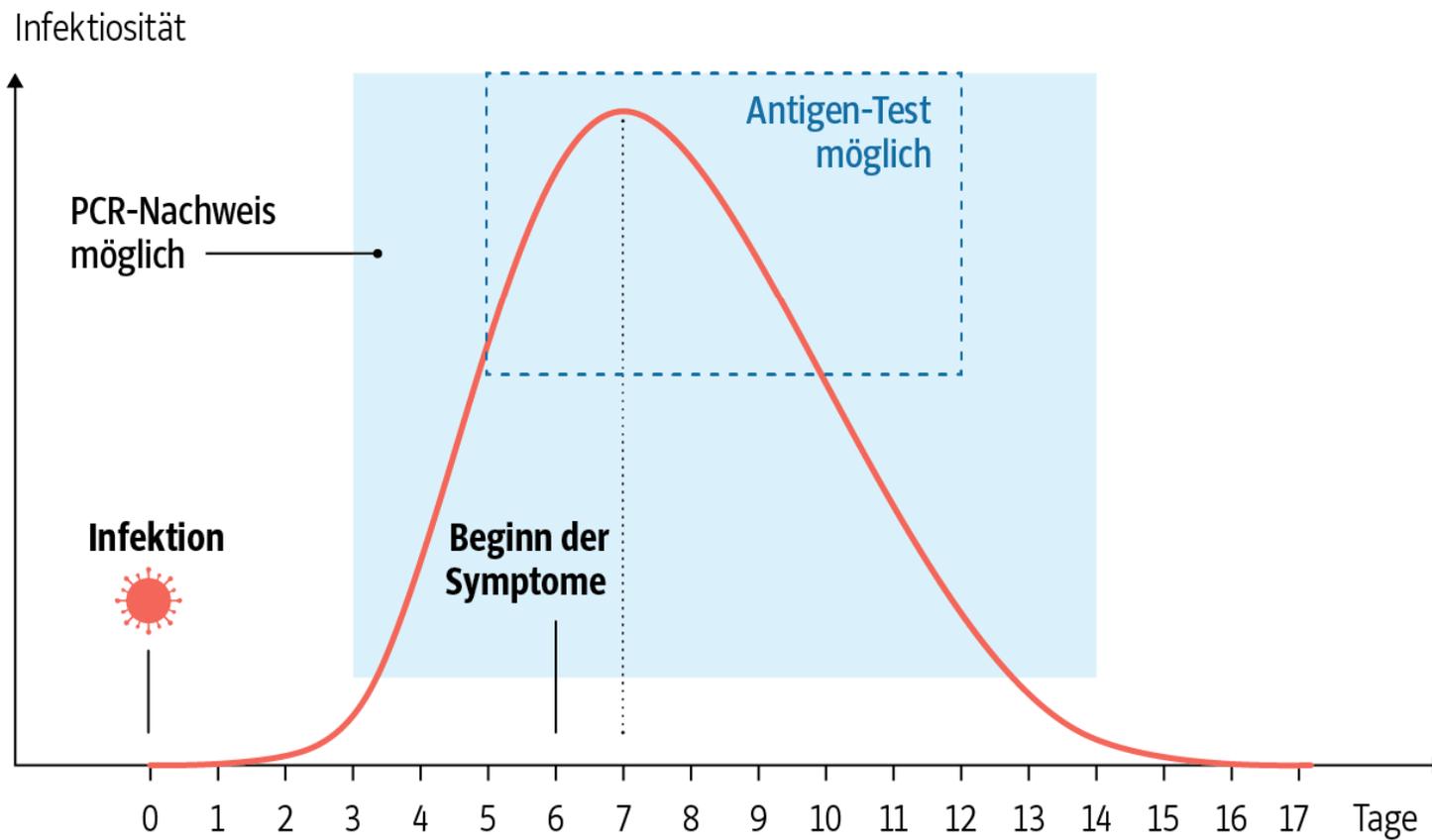
The vertical dashed line represents symptom onset.

- Übertragung im häuslichen Bereich ca 20%
- Empfänglichkeit/Übertragungsfahr steigt mit Alter (weniger ACE2?)
- sehr (!) selten transplazentrare Übertragung, kein Nachweis durch
- bisher kein Nachweis von Übertragung durch Haustiere, fäkal-oral, durch Blut oder Samenflüssigkeit

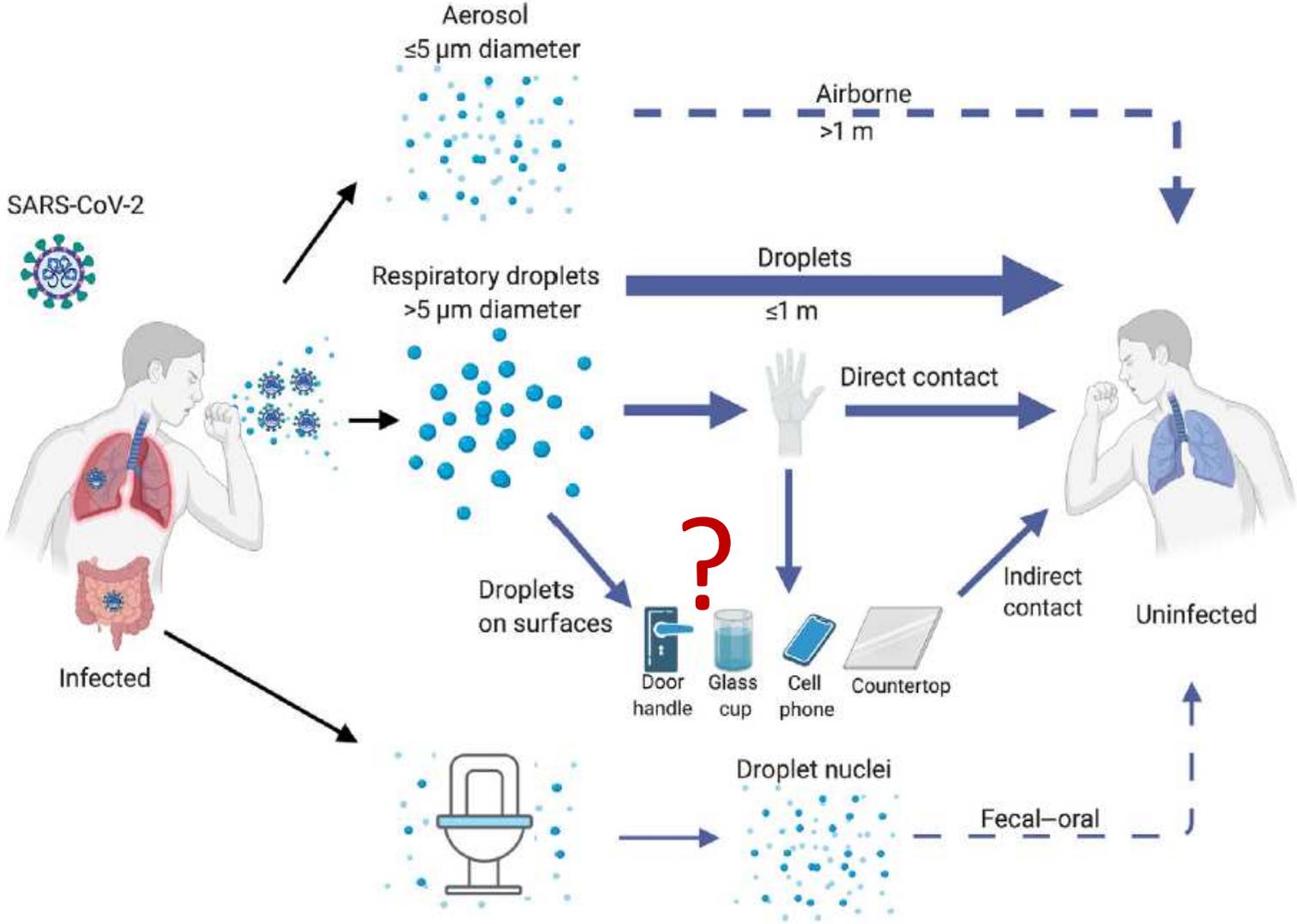
Ausbreitung – Übertragung - Testung

Enger Korridor

Antigen-Tests können nur zum Höhepunkt einer Infektion sichere Ergebnisse liefern (schematische Darstellung)



Ausbreitung - Übertragung



Trends in Immunology, December 2020, Vol. 41, No. 12

Trends in Immunology

Schutz vor Übertragung

Achtung: FFP2-Masken



Schutz vor Übertragung

Eine routinemäßige Flächendesinfektion in häuslichen und öffentlichen Bereichen, auch der häufigen Kontaktflächen, wird auch in der jetzigen COVID-Pandemie nicht empfohlen. Hier ist die angemessene Reinigung das Verfahren der Wahl.



Risikogruppen



Schwere Verläufe können auch bei Personen ohne bekannte Vorerkrankung (108, 117) und bei jüngeren Patienten auftreten (189, 190). Bei folgenden Personengruppen werden schwere Krankheitsverläufe häufiger beobachtet:

- ältere Personen (mit stetig steigendem Risiko für einen schweren Verlauf ab etwa 50–60 Jahren; 86% der in Deutschland an COVID-19 Verstorbenen waren 70 Jahre alt oder älter [Altersmedian: 82 Jahre])
- Männliches Geschlecht (80, 81)
- Raucher (43, 191, 192) (schwache Evidenz)
- adipöse (BMI>30) und stark adipöse (BMI>35) Menschen (193, 194)
- Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) (195, 196)
- Personen mit bestimmten Vorerkrankungen, ohne Rangfolge (123, 197, 198):
 - des Herz-Kreislauf-Systems (z. B. koronare Herzerkrankung und Bluthochdruck)
 - chronische Lungenerkrankungen (z. B. COPD)
 - chronische Nieren- und Lebererkrankungen
 - Patienten mit Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)
 - Patienten mit einer Krebserkrankung
 - Patienten mit geschwächtem Immunsystem (z. B. aufgrund einer Erkrankung, die mit einer Immunschwäche einhergeht oder durch die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die die Immunabwehr beeinflussen und herabsetzen können, wie z. B. Cortison)

COVID19 - PNH



American Journal of Case Reports

Received: 2020.07.13
Accepted: 2020.08.09
Available online: 2020.09.04
Published: 2020.09.12

ISSN 1941-5923
© Am J Case Rep, 2020; 21: e927418
DOI: 10.12659/AJCR.927418

Mild Clinical Course of COVID-19 in 3 Patients Receiving Therapeutic Monoclonal Antibodies Targeting C5 Complement for Hematologic Disorders

Authors' Contribution: DE 1,2 David J. Araten; BD 3 H. Michael Belmont; B 4 Julia Schaefer-Cuttillo; B 1,5 Arjun Iyengar; B 6 Aprajita Mattoo; B 1,5 Ramachandra Reddy

1 Division of Hematology, Department of Medicine, NYU Grossman School of Medicine, NYU Langone Health, New York City, NY, U.S.A.
2 Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center, New York City, NY, U.S.A.
3 Division of Rheumatology, Department of Medicine, NYU Grossman School of Medicine, NYU Langone Health, New York City, NY, U.S.A.
4 Department of Medicine, Northern Westchester Hospital, Northwell Health, Mt. Kisco, NY, U.S.A.
5 Department of Medicine, NYC Health and Hospitals/Bellevue, New York City, NY, U.S.A.
6 Division of Nephrology, Department of Medicine, NYU Grossman School of Medicine, NYU Langone Health, New York City, NY, U.S.A.

Corresponding Author: David J. Araten, e-mail: david.araten@nyulangone.org
Conflict of interest: David J. Araten has consulted for Alexion, Inc, the manufacturer of Eculizumab and Ravulizumab



Correspondence

Terminal complement inhibition dampens the inflammation during COVID-19

Emerging evidence suggests that activation of the complement system is critical in the pathogenesis of the novel coronavirus, SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19-related lung injury. Inhibition of the terminal complement pathway by targeting complement protein 5 (C5) may be an effective therapeutic intervention in CoV-mediated disease.¹ Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare

(patients 3 and 4), both with moderate/large PNH clones accompanied by a degree of haemolysis, required hospitalisation for COVID-19 pneumonia and also showed active signs of inflammation [high C-reactive protein (CRP)] and worsening haemolysis [high lactate dehydrogenase (LDH) compared to baseline], due to uncontrolled complement activation. The clinical course of these two individuals, not



- 39 ♀ PNH; Eculizumab – Ravulizumab + CSA (MAA)
4 Tage Fieber, Ciprofloxacin
- 54 ♀ TMA; Eculizumab
1 Woche stationär
- 60 ♀ PNH; Eculizumab
häusliche Quarantäne, Ecu verspätet

- 35 ♀ PNH; Ravulizumab
Fieber, Halsschmerzen
- 37 ♀ PNH/AA; Eculizumab (1500 mg)
Fieber, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen
- 51 ♀ PNH; Warfarin, kein Komplementinhibitor
Fieber, Bauchschmerzen, 4 Tage stationär
- 57 ♀ PNH; keine spezifische Therapie
Fieber, Bauchschmerzen, 7 Tage stationär

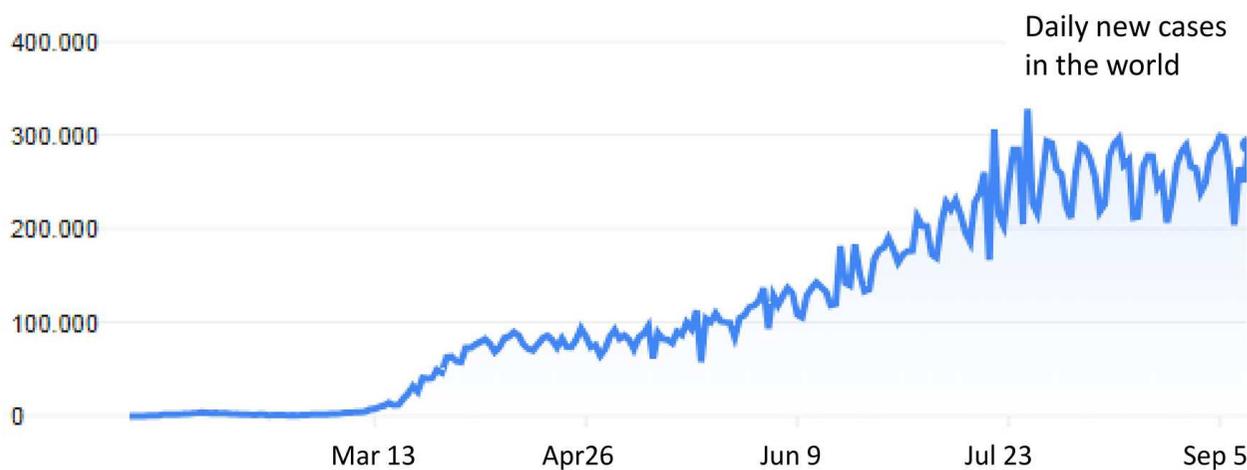
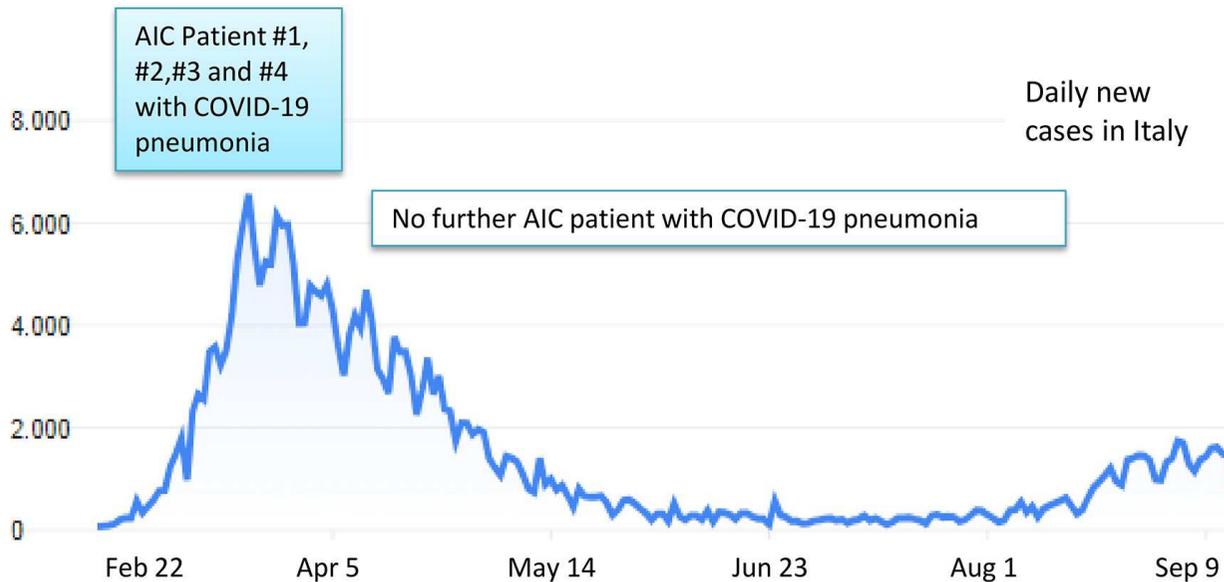
COVID19 – AA (Autoimmunzytopenie)

Are Patients With Autoimmune Cytopenias at Higher Risk of COVID-19 Pneumonia? The Experience of a Reference Center in Northern Italy and Review of the Literature

Wilma Barcellini¹, Juri Alessandro Giannotta¹ and Bruno Fattizzo^{1,2}*



- 4/501 Patienten (0.7%)
- 0.28% sonstige Population



Risiko für Patienten mit PNH/AA

- Übertragungsrisiko: gleiches Risiko wie für sonstige Bevölkerung -> gleiche Präventionsregeln!
- Erkrankungsverlauf: PNH – soweit wir wissen wie in sonstiger Bevölkerung (unklar Protektion durch C5-Inhibitoren?)
- Besondere Risikofaktoren: CSA – T-Zell-Hemmung, Aplasie/Zytopenie – Superinfektion, SZT – generell Infektionsanfällig (Analogschlüsse von Patienten mit bösartigen Bluterkrankungen, z.B. spanische Daten von 367 Patienten)

Piñana et al. *Exp Hematol Oncol* (2020) 9:21
<https://doi.org/10.1186/s40164-020-00177-z>

Experimental Hematology &
Oncology

RESEARCH

Open Access

Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies

José Luis Piñana^{1,2,36*}, Rodrigo Martino³, Irene García-García⁴, Rocío Parody⁵, María Dolores Morales⁶, Gonzalo Benzo⁷, Irene Gómez-Catalán⁸, Rosa Coll⁹, Ignacio De La Fuente¹⁰, Alejandro Luna⁴, Beatriz Merchán⁶, Anabelle China⁴, Dunia de Miguel⁶, Ana Serrano⁸, Carmen Pérez¹⁰, Carola Díaz¹¹, José Luis Lopez¹², Adolfo Jesús Saez⁴, Rebeca Bailen¹³, Teresa Zudaire¹⁴, Diana Martínez¹⁵, Manuel Jurado¹⁶, María Calbacho¹⁷, Lourdes Vázquez¹⁸, Irene García-Cadenas³, Laura Fox¹⁹, Ana I. Pimentel²⁰, Guiomar Bautista²¹, Agustín Nieto²², Pascual Fernández²³, Juan Carlos Vallejo²⁴, Carlos Solano²⁵, Marta Valero²⁶, Ildefonso Espigado²⁷, Raquel Saldaña²⁸, Luisa Sisinni²⁹, Josep Maria Ribera³⁰, María Jose Jimenez³⁰, María Trabazo³¹, Marta Gonzalez-Vicent³², Noemí Fernández³³, Carme Talarn³⁴, María Carmen Montoya⁸, Angel Cedillo³⁵ and Anna Sureda⁵ on behalf of Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH)

Abstract

Background: Prognostic factors of poor outcome in patients with hematological malignancies and COVID-19 are poorly defined.

Patients and methods: This was a Spanish transplant group and cell therapy (GETH) multicenter retrospective observational study, which included a large cohort of blood cancer patients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection through PCR assays from March 1st 2020 to May 15th 2020.

Results: We included 367 pediatric and adult patients with hematological malignancies, including recipients of autologous (ASCT) (n = 58) or allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) (n = 65) from 41 hospitals in Spain. Median age of patients was 64 years (range 1–93.8). Recipients of ASCT and allo-SCT showed lower mortality rates (17% and 18%, respectively) compared to non-SCT patients (31%) (p = 0.02). Prognostic factors identified for day 45 overall mortality (OM) by logistic regression multivariate analysis included age > 70 years [odds ratio (OR) 2.1, 95% confidence interval (CI) 1.2–3.8, p = 0.011]; uncontrolled hematological malignancy (OR 2.9, 95% CI 1.6–5.2, p < 0.0001); ECOG 3–4 (OR, 2.56, 95% CI 1.4–4.7, p = 0.003); neutropenia (< 0.5 × 10⁹/L) (OR 2.8, 95% CI 1.3–6.1, p = 0.01); and a C-reactive protein (CRP) > 20 mg/dL (OR 3.3, 95% CI 1.7–6.4, p < 0.0001). In multivariate analysis of 216 patients with very severe COVID-19, treatment with azithromycin or low dose corticosteroids was associated with lower OM (OR 0.42, 95% CI 0.2–0.89 and OR 0.31, 95% CI 0.11–0.87, respectively, p = 0.02) whereas the use of hydroxychloroquine did not show significant improvement in OM (OR 0.64, 95% CI 0.37–1.1, P = 0.1).

Vorgaben/Empfehlungen für PNH/AA Patienten

onkopedia

onkopedia Leitlinien

Aplastische Anämie

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der **COVID-19-Leitlinie, im Kapitel 6.2.8**

ICD-10: D61 -

Stand: August 2018
Dies ist die aktuell gültige Version des Dokuments

Erstellung der Leitlinie: Regelwerk, Interessenkonflikte

Autoren: Hubert Schrezenmeier, Tim Henrik Brümmerdorf, Hans Joachim Deeg, Britta Hochmann, Sigrid Machhendri-Spand, Jens Panse, Jakob Passweg, Alexander Roth, Jörg Schubert, Bernhard Wörmann

Vorherige Autoren: Werner Linkesch

Beteiligte Fachgesellschaften: DGHO, O&GHO, SGKSSH, SSMO, SSMO

1 Zusammenfassung

Die Aplastische Anämie (AA) (Synonyma: Panmyelopathie, Panmyelophthase) umfasst eine heterogene Gruppe seltener Erkrankungen, die zu Knochenmarkinsuffizienz führen. Abzugrenzen sind die häufigeren erworbenen Aplastischen Anämien von den „Inherited Bone Marrow Failure Syndromes“. Klinisch dominieren bei der Aplastischen Anämie die Symptome der Bi- oder Trizytopenie mit Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie in unterschiedlichen Kombinationen und in variablem Ausmaß.

Die Therapie orientiert sich an der Ätiologie und vor allem an der klinischen Ausprägung. Bei mäßig schwerer Aplastischer Anämie wird abwartendes Verhalten empfohlen oder, bei Therapiendikation, eine immunsuppressive Therapie. Bei schwerer oder sehr schwerer Aplastischer Anämie ist die allogene Stammzelltransplantation kurativ. Wenn nicht durchführbar, ist auch bei diesen Patienten die immunsuppressive Therapie mit Anti-Thymozyten-Globulin vom Pferd plus Cyclosporin A der Goldstandard in der Primärtherapie.

Neue Arzneimittel erweitern die Therapieoptionen im Rezidiv und bei Refraktarität, insbesondere Eltrombopag.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Als erworbene Aplastische Anämie (AA) (Synonyma: Panmyelopathie, Panmyelophthase) wird eine Gruppe pathogenetisch uneinheitlicher Knochenmarkinsuffizienzen zusammengefasst. Diese sind gekennzeichnet durch eine Bi- oder Trizytopenie (Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie in unterschiedlichen Kombinationen), die durch eine hämatopoetische Insuffizienz infolge Hypo- oder Aplasie des hämatopoetischen Knochenmarks entsteht [1].

Neuere Studien zeigen, dass ein relevanter Teil der Patienten mit scheinbar erworbener Aplastischer Knochenmarkversagen leidet. Insbesondere bei Adolteszenten und jungen Erwachsenen ist der Chromosomenbrüchigkeit für Fanconi Anämie (FA) und Telomerlängenbestimmung für eine Dysk

onkopedia

onkopedia Leitlinien

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der **COVID-19-Leitlinie, im Kapitel 6.2.56**

ICD-10: D59.5

Stand: November 2019
Dies ist die aktuell gültige Version des Dokuments

Erstellung der Leitlinie: Regelwerk, Interessenkonflikte

Autoren: Jörg Schubert, Alexander Roth, Peter Betteheim, Georg Stütti, Britta Hochmann, Jens Panse, Tim Henrik Brümmerdorf, Hubert Schrezenmeier

Beteiligte Fachgesellschaften: DGHO, O&GHO, SGKSSH, SSMO, SSMO

1 Zusammenfassung

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (sogenanntes aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Ursache der PNH ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks.

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Patienten wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Bei symptomatischen Patienten hat die Entwicklung einer gezielten medikamentösen Inhibition der terminalen Komplement-Kaskade eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie die Möglichkeit, krankheitsbedingte Komplikationen therapeutisch zu unterbinden, erbracht. Nach der Marktreife von Eculizumab im Jahr 2006 und der Zulassung von Ravulizumab im Jahr 2019 werden aktuell weitere unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Komplement-inhibition in klinischen Studien getestet. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH-Patienten unter Komplementinhibition heute deutlich verlängert.

2 Grundlagen

2.1 Definition

Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel, charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann [1, 2].

2.2 Epidemiologie

Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 16 Fällen/1 Million Einwohner und einer Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien / Frankreich). Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie deutlich „unterdiagnostiziert“ wird [3].

Vielen Dank für die Zeit!

