

# Das komplexe Zusammenspiel von COVID-19 mit verschiedenen Autoantikörpern

Zusammenfassung der Plenary-Session „Covid-19“,  
präsentiert am virtuellen 12<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity 2021

Nur wenige Monate nachdem das neue Beta-Coronavirus SARS-CoV-2 Anfang 2020 als Auslöser von COVID-19 identifiziert wurde, publizierten Wissenschaftler weltweit mögliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen und SARS-CoV-2.<sup>1</sup> Es ist bereits von anderen Viren (z.B. Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus), die mit einer Hyperreaktivität des Immunsystems einhergehen, bekannt, dass sie bei Autoimmunerkrankungen eine wichtige Rolle als auslösende Faktoren spielen können. In einer Plenary-Session des virtuellen International Congress on Autoimmunity 2021 diskutierten Experten über die Rolle von unterschiedlichen Autoantikörpern im Serum von COVID-19-Patienten in Hinblick auf den Verlauf und Schweregrad der COVID-19-Erkrankung, sowie das therapeutische Potenzial dieser Antikörper. Die Relevanz der Autoantikörper für COVID-19-Patienten, aber auch für durch Impfung immunisierte Personen hinsichtlich der Entstehung einer klinisch manifestierten Autoimmunerkrankung stellte ebenfalls ein wichtiges Thema für die Expertenrunde dar.

Aktuell werden 18 Autoantikörper und 17 Autoimmunerkrankungen mit SARS-CoV-2 in Verbindung gebracht (Abbildung 1), wobei in Hinblick auf rheumatische Autoimmunerkrankungen akute und reaktive Arthritis, Psoriasis-Arthritis, systemischer Lupus erythematoses (SLE), Autoimmunmyositis und Vaskulitis im Vordergrund der Untersuchungen stehen.<sup>2</sup> Den Experten zufolge stellen in der klinischen Praxis antinukleäre Antikörper (ANA), Rheumafaktoren (RF), anti-CCP-Antikörper, Antiphospholipid (APL)- und anti-thyreoidale Peroxidase (TPO)-Antikörper die häufigsten Autoantikörper im Serum von COVID-19-Patienten dar.

## **Verlauf und Schweregrad der COVID-19-Erkrankung stehen mit den Serumprofilen verschiedener Autoimmunantikörper in Zusammenhang**

Rheuma-assoziierte Autoantikörper im Serum von COVID-19-Patienten wurden in unterschiedlichen Studien als Risikofaktoren für einen kritischen Verlauf der COVID-19-Erkrankung (längere Hospitalisierung, Beatmung) identifiziert. Die pathologisch erhöhte Blutgerinnung geht bei schweren COVID-19-Verläufen mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien einher.<sup>3</sup>

Auch die Serumkonzentrationen von anti-Cardiolipin (aCL)-Antikörpern stehen in direktem Zusammenhang mit dem Risiko für die Entstehung von Thrombosen.<sup>4</sup>

In einer aktuellen Studie (n=104) konnten bei 33,7 % der COVID-19-Patienten aCL-Antikörper und bei 47,1 % der Patienten mindestens ein APL-Antikörper im Serum nachgewiesen werden.<sup>5</sup> Vergleichbare Ergebnisse zeigten auch die Daten einer weiteren Studie, in deren Rahmen bei 69 % von schwer erkrankten COVID-19-Patienten (n=29) mindestens ein Rheuma-assoziiertes Autoantikörper gefunden wurde, wobei ANA, Anti- $\beta$ -2-Glycoprotein 1 (anti- $\beta$ 2GP1) und aCL am häufigsten auftraten (34,5 %, 34,5 % und 24,1 %).<sup>6</sup> Transiente Ischämien der oberen und unteren Gliedmaßen sowie das Auftreten von Hirninfarkten korrelierten bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten ebenfalls mit positiven anti- $\beta$ 2GP1- und aCL-Antikörpern.

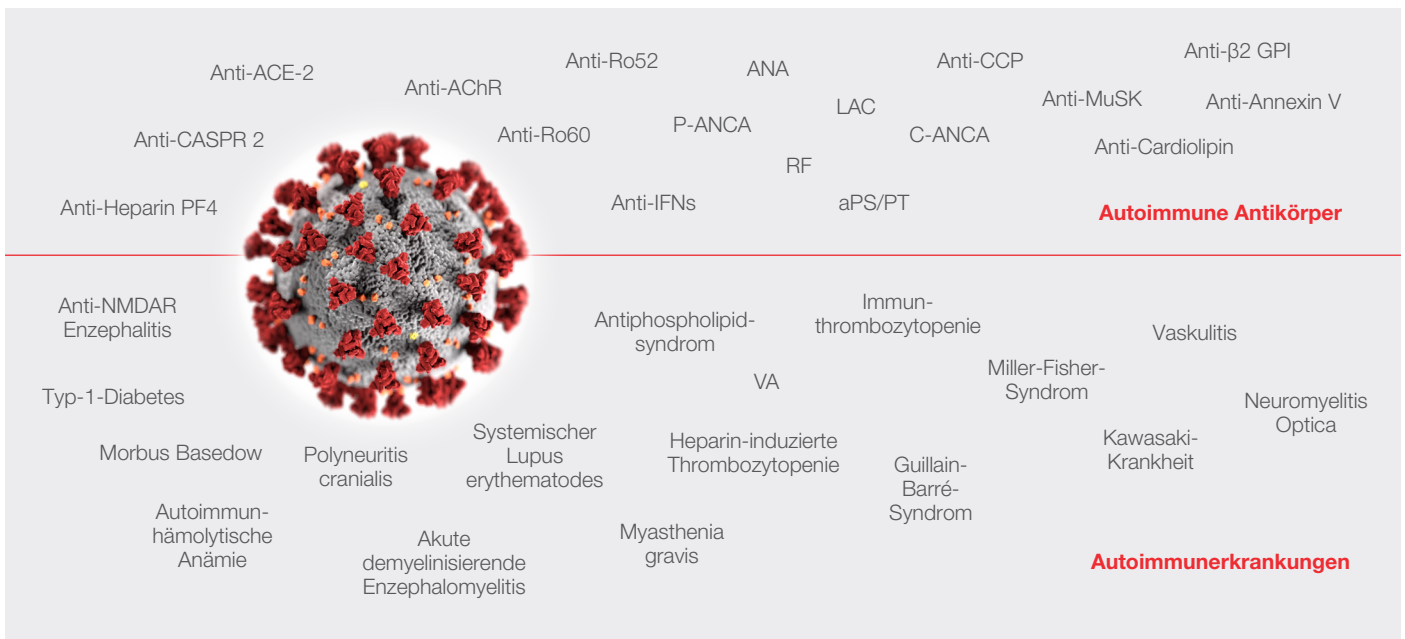


Abbildung 1: Das SARS-CoV-2 Autoimmunvirus

Auch für das Lupus Antikoagulans (LA) zeigte sich ein signifikant häufigerer Nachweis im Serum von COVID-19-Patienten (n=35) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.<sup>7</sup> Nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die Konzentration der Autoantikörper beeinflusst den Schweregrad der COVID-19-Erkrankung. Bei 81,2% der schwer erkrankten Patienten lagen die aCL-IgG-Serumwerte oberhalb des positiven Cut-Offs, während nur 18,8% der mild bis moderat erkrankten Patienten vergleichbar hohe Werte aufwiesen.<sup>8</sup> Eine positive Korrelation wurde auch zwischen Autoantikörper-Serumkonzentrationen bei COVID-19-Patienten und deren Entzündungsparametern (C-reaktives Protein, CRP) beobachtet.<sup>9</sup>

Die Experten weisen jedoch darauf hin, dass Serumwerte von Autoantikörpern in der rheumatologischen Praxis oft jahrelang vor der Manifestation der Autoimmunerkrankung im Serum der Patienten nachweisbar sind, und die aktuelle Datenlage keine validen Rückschlüsse erlaubt, ob sich aus den beobachteten, meist transienten Serumveränderungen im Zuge der COVID-19-Erkrankung oder danach tatsächliche, klinisch relevante Autoimmunerkrankungen entwickeln. Deshalb ist darauf zu achten, die Serumwerte der Patienten in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren, um einen möglichen Übergang einer transienten zu einer akuten Autoimmunerkrankung nicht zu verpassen.

### Immunisierung gegen SARS-CoV-2 als Trigger für eine Autoimmunerkrankung?

Einige wenige, von den Experten berichteten Fallbeispiele zeigten einen potenziellen Zusammenhang zwischen der Immunisierung gegen SARS-CoV-2 und dem zeitnahen Auftreten einer Autoimmunerkrankung bzw. transient nachweisbarer Autoimmunantikörper. Auch hier geben die Experten zu bedenken, dass nachweisbare Serumwerte nicht mit der klinischen Manifestation der Autoimmunerkrankung gleichzusetzen sind und empfehlen einstimmig die Immunisierung gegen SARS-CoV-2. Die Experten waren sich ebenfalls einig, dass der Einsatz von mRNA-Impfstoffen für Patienten mit bereits bestehenden Autoimmunerkrankungen die sicherste Immunisierungsmöglichkeit darstellt.

### Immunmodulierende Therapie bei COVID-19

Neutralisierende Antikörper gegen Typ-I-Interferone (IFNs) konnten im Serum von 10% der kritischen COVID-19-Patienten (akutes Lungenversagen, Hyperinflammation) nachgewiesen werden. Bei asymptomatischen oder mild erkrankten Patienten konnten diese Antikörper nicht detektiert werden.<sup>10</sup> Die Experten diskutierten die Möglichkeit, dass die Autoantikörper gegen Typ-I-IFNs eine Modulation des Immunsystems bewirken, welche für schwere COVID-19-Verläufe verantwortlich ist.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgt man auch in der gezielten immunmodulierenden Therapie bei rheumatoider Arthritis. Die aus diesem Therapiebereich stammenden Interleukin (IL)-6-Antagonisten Tocilizumab und Sarilumab, sowie der IL-1-Antagonist Anakinra haben das Potenzial, auch der COVID-19-induzierten Hyperinflammation entgegenzuwirken. In einer internationalen Studie (REMAP-CAP Studie) konnte die Sterblichkeit von Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf durch die Kombination der IL-6-Antagonisten mit Steroiden signifikant gesenkt werden.<sup>11</sup>

Auch für den IL-1-Antagonisten konnte eine Verbesserung des klinischen Zustandes bei 72 % der COVID-19-Patienten gezeigt werden.<sup>12</sup> Obwohl die Sicherheit dieser Medikamente in mehreren Studien gezeigt wurde<sup>13</sup>, gibt es aktuell noch keine Empfehlung der EULAR (European League Against Rheumatism) für deren routinemäßigen Einsatz.<sup>14</sup> In der Expertenrunde wurde der Einsatz der drei IL-Antagonisten jedoch als positiv bewertet.

## Fazit

Basierend auf den neuen Erkenntnissen ist eine standardmäßige Untersuchung aller COVID-19-Patienten auf potenzielle Autoimmunserummarker dennoch nicht zielführend. Allerdings stellt bei COVID-19-Patienten mit vaskulären Manifestationen der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern zum Beispiel eine mögliche Indikation für eine frühzeitige adäquate Behandlung mit Antikoagulantien dar. Serum-Kontrollintervalle von mindestens 12 Wochen werden empfohlen, um die Persistenz einer post-infektiösen, COVID-19-induzierten Autoimmunerkrankung von transient präsenten Autoantikörpern abgrenzen zu können. Der Nachweis von Autoantikörpern nach einer überstandenen COVID-19-Infektion stellt noch keinen Handlungsbedarf für den Rheumatologen dar, sofern der Patient keine klinischen Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zeigt.

Zukünftig ist es im Anamnesegespräch wichtig, eine durchgemachte COVID-19-Infektion oder auch eine erhaltene Immunisierung anzusprechen und als möglichen Trigger für die potenzielle Autoimmunerkrankung oder die vorhandenen Autoimmunantikörper zu bedenken.

Jetzt mehr erfahren unter [thermofisher.com/elia](https://thermofisher.com/elia)

© 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Warenzeichen sind das Eigentum von Thermo Fisher Scientific und seiner Tochtergesellschaften, falls nicht anders angegeben. Rechtmäßiger Hersteller: Phadia AB, Uppsala, Schweden 185158.AI.EU2.DE.v1.21

Thermo Fisher Diagnostics GmbH, Munzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 8050, Fax +49 761 47 805338

Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH, Dresdner Str. 89, A-1200 Wien, Tel. +43 1 2702020, Fax +43 1 270202020

Thermo Fisher Diagnostics AG, Sennweidstr. 46, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 4050, Fax +41 43 343 4051

## Literatur

1. Ehrenfeld M et al. *Autoimmun Rev.* 2020 Aug;19(8):102597.
2. Carfi A et al. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603-605.
3. Middeldorp S et al. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1995-2002.
4. Shen YM et al. *Lupus.* 2008 Nov;17(11):996-1003.
5. Le Joncour A et al. *Autoimmun Rev.* 2021 Feb;20(2):102729.
6. Vlachoyiannopoulos PG et al. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec;79(12):1661-1663.
7. Bowles L et al. *N Engl J Med.* 2020 Jul 16;383(3):288-290.
8. Bertin D et al. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov;72(11):1953-1955.
9. Woodruff MC et al. *medRxiv.Preprint.* doi: 10.1101/2020.10.21.20216192.
10. Bastard P et al. *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
11. Gordon A. *medRxiv* 2021.01.07.21249390; doi: 10.1101/2021.01.07.21249390.
12. Cavalli G et al. *Lancet Rheumatol* 2020;2:325–31.
13. Berardicurti O et al. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(6):1247-1254.
14. Alunno A et al. *Ann Rheum Dis.* 2021 doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219724.