

Η Ανοσολογική Απόκριση στον Εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 την Εποχή του Μεταλλαγμένου Στελέχους Omicron

Ευάγγελος Τέρπος,

Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ,
Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Αθήνα



Δήλωση Συμφερόντων

Ερευνητική Υποστήριξη	Janssen, Genesis/Celgene, Amgen, Takeda
Τιμητικές Αμοιβές	Celgene/Genesis, Janssen, Amgen, Takeda, BMS, Novartis, Sanofi
Συμβουλευτικές Υπηρεσίες/Μέλος SC ή DMC	Celgene/Genesis, Janssen, Amgen, Takeda, Sanofi

Η παραπάνω δήλωση συμφερόντων αφορά την έρευνά μου στις πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες και όχι τη συγκεκριμένη παρουσίαση

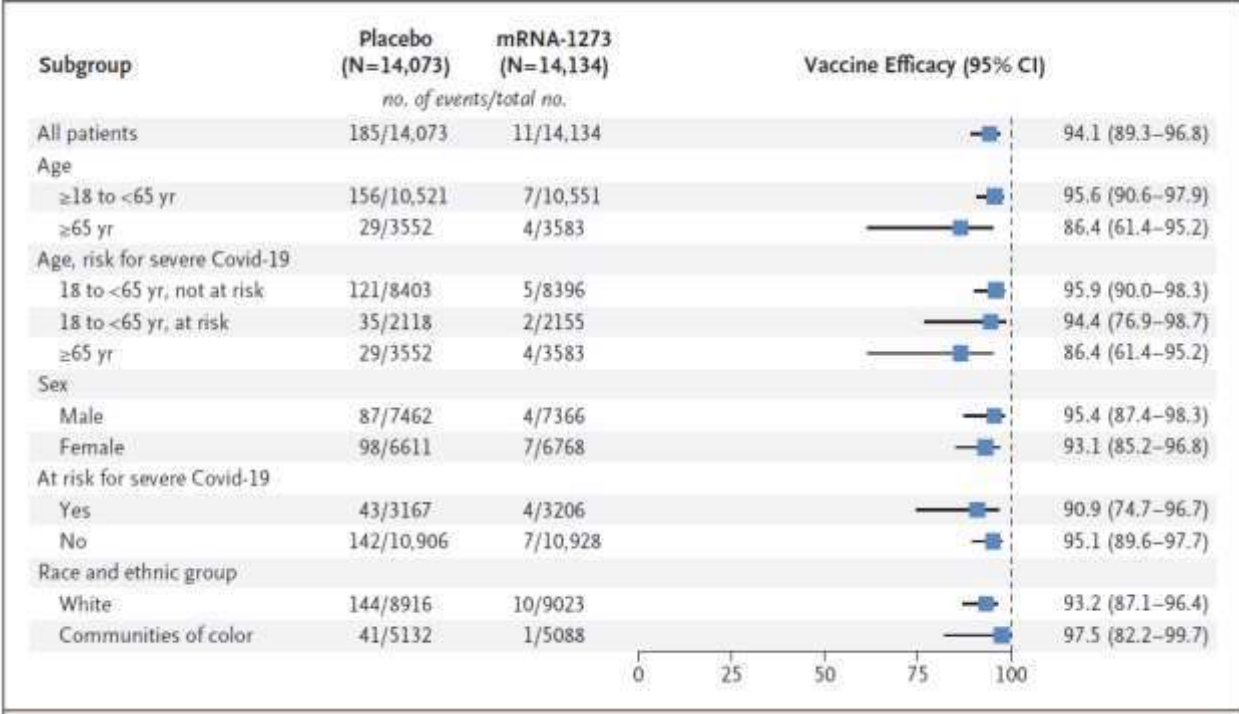
Ο εμβολιασμός έναντι του SARS-CoV-2 είναι απολύτως απαραίτητος: mRNA εμβόλια

BNT162b2¹

Table 2. Vaccine Efficacy against Covid-19 at Least 7 days after the Second Dose.*

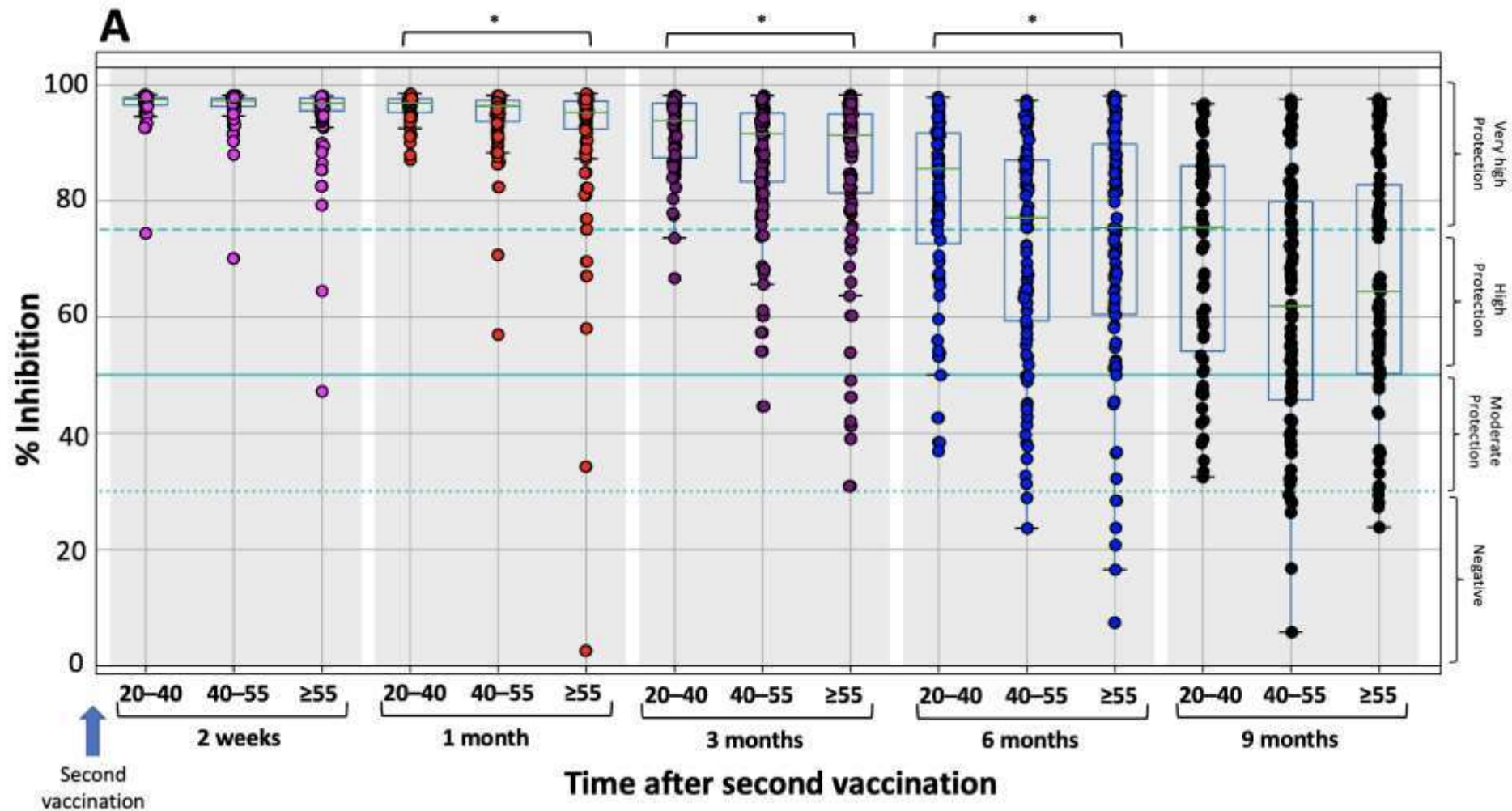
Efficacy End Point	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy, % (95% Credible Interval) [‡]	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >30%) [§]
	No. of Cases	Surveillance Time (n) [†]	No. of Cases	Surveillance Time (n) [†]		
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	8	2,214 (17,411) (N=18,198)	162	2,222 (17,511) (N=18,325)	95.0 (90.3–97.6)	>0.9999
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants with and those without evidence of infection	9	2,332 (18,559) (N=19,965)	169	2,345 (18,708) (N=20,172)	94.6 (89.9–97.3)	>0.9999

mRNA-1273²

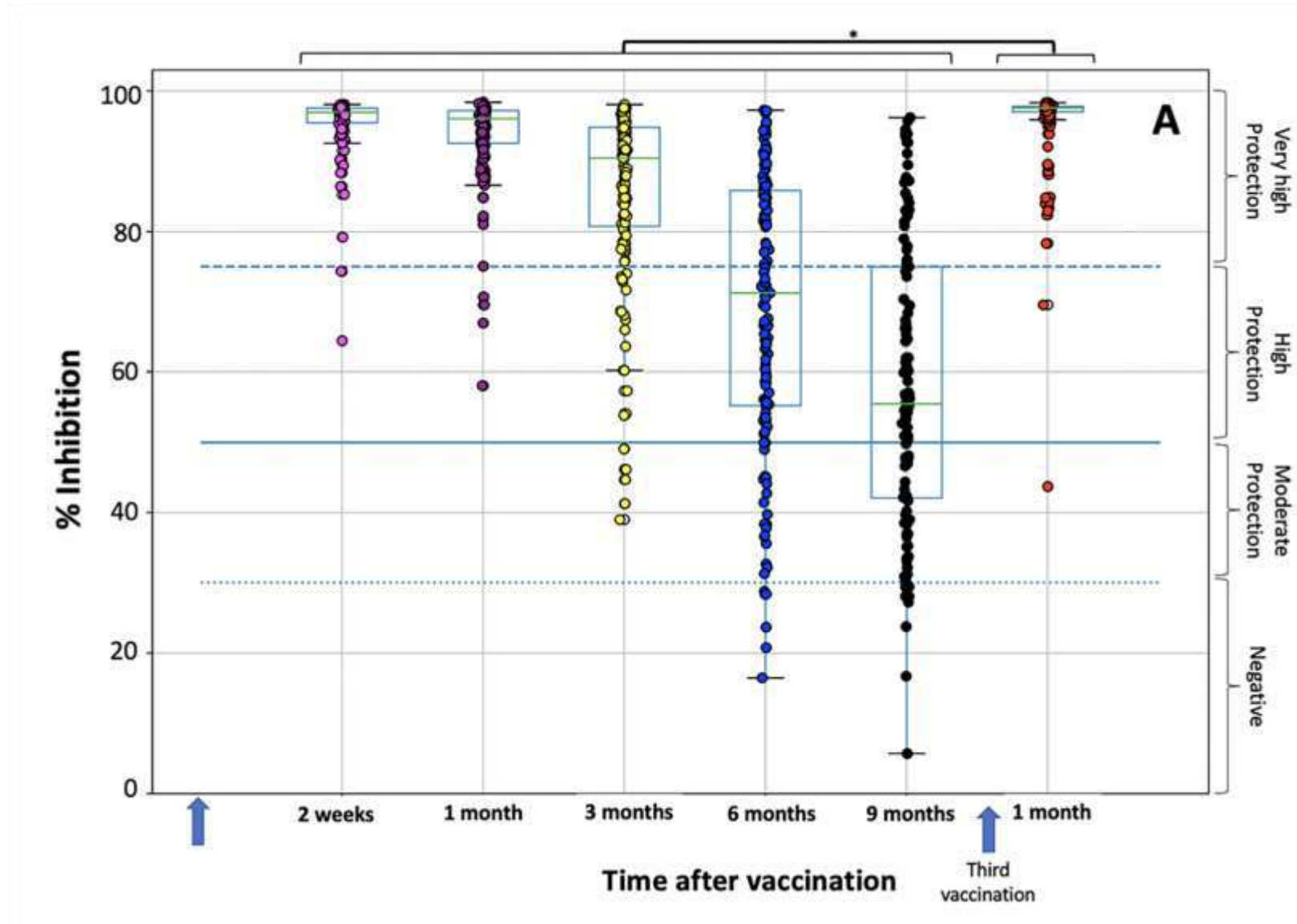


1. Pollack FP, et al. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.
 2. Baden LR, et al. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403-416.

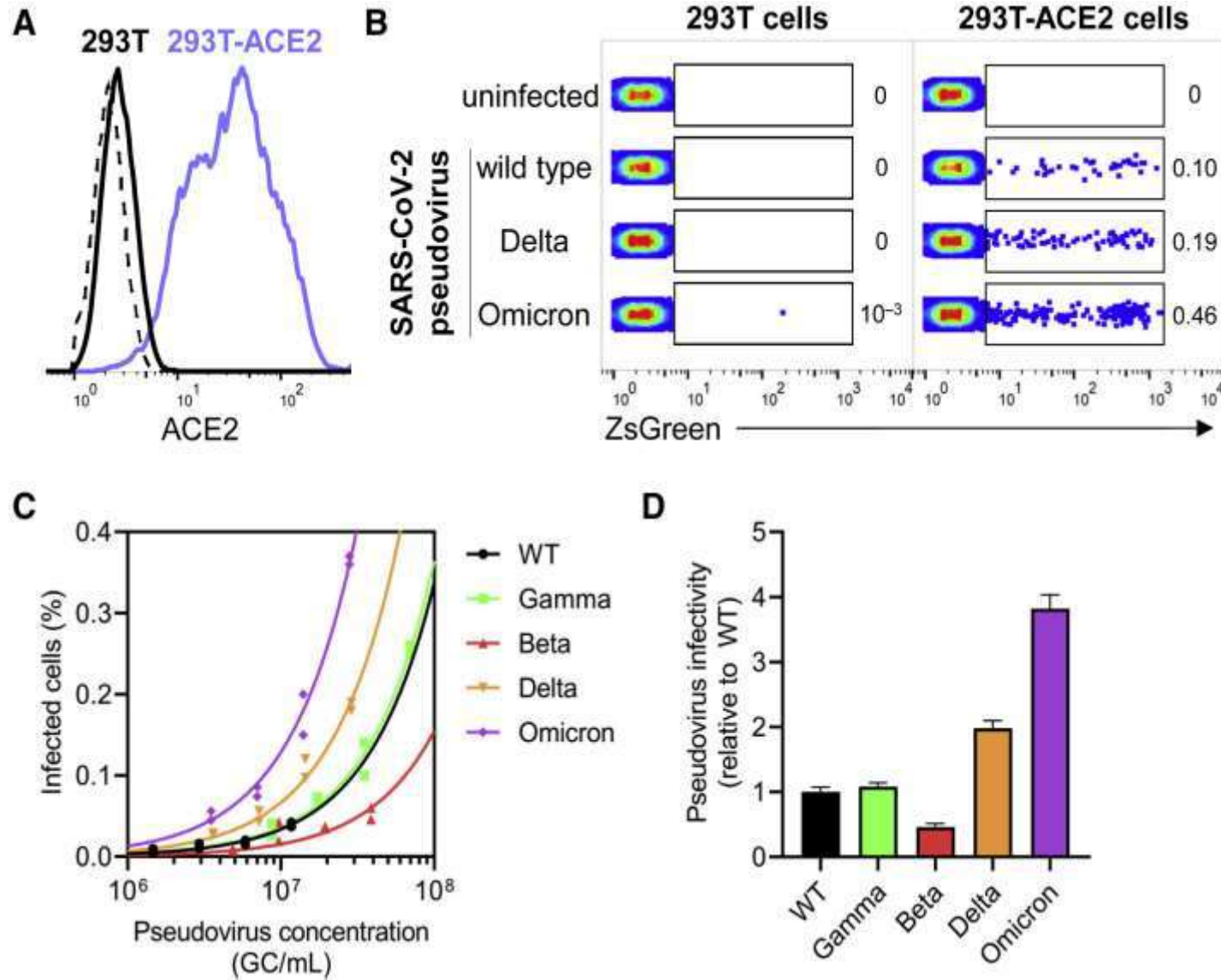
Έξουδετερωτικά αντισώματα σε 309 υγιείς υγειονομικούς 9 μήνες μετά τον πλήρη εμβολιασμό με το εμβόλιο BNT162b2



Η τρίτη (booster) εκτοξεύει τους τίτλους των εξουδετερωτικών αντισωμάτων



Τι συμβαίνει όμως με τις μεταλλάξεις?

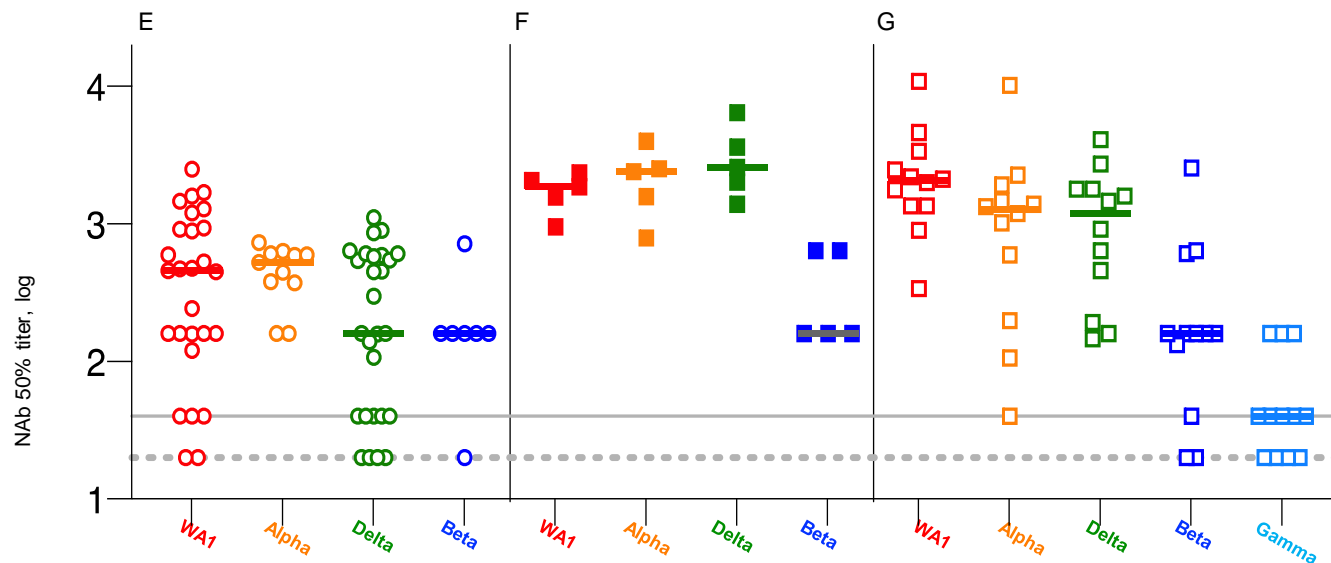


Εξουδετερωτικά αντισώματα μετά τον εμβολιασμό ή/και μετά COVID-19 και μεταλλάξεις

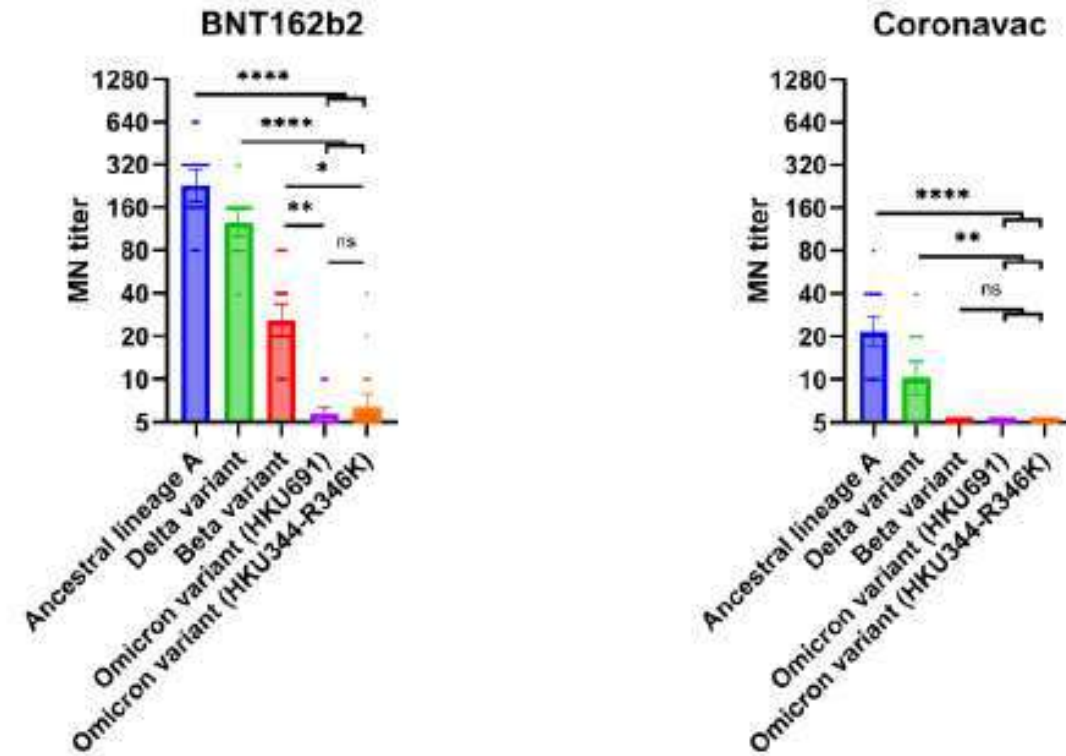
Naïve vaccine recipients (day 90 post 1st dose)

COVID-19 convalescent vaccine recipients (day 90 post 1st dose)

COVID-19 convalescent patients (median 2 months post symptom onset)

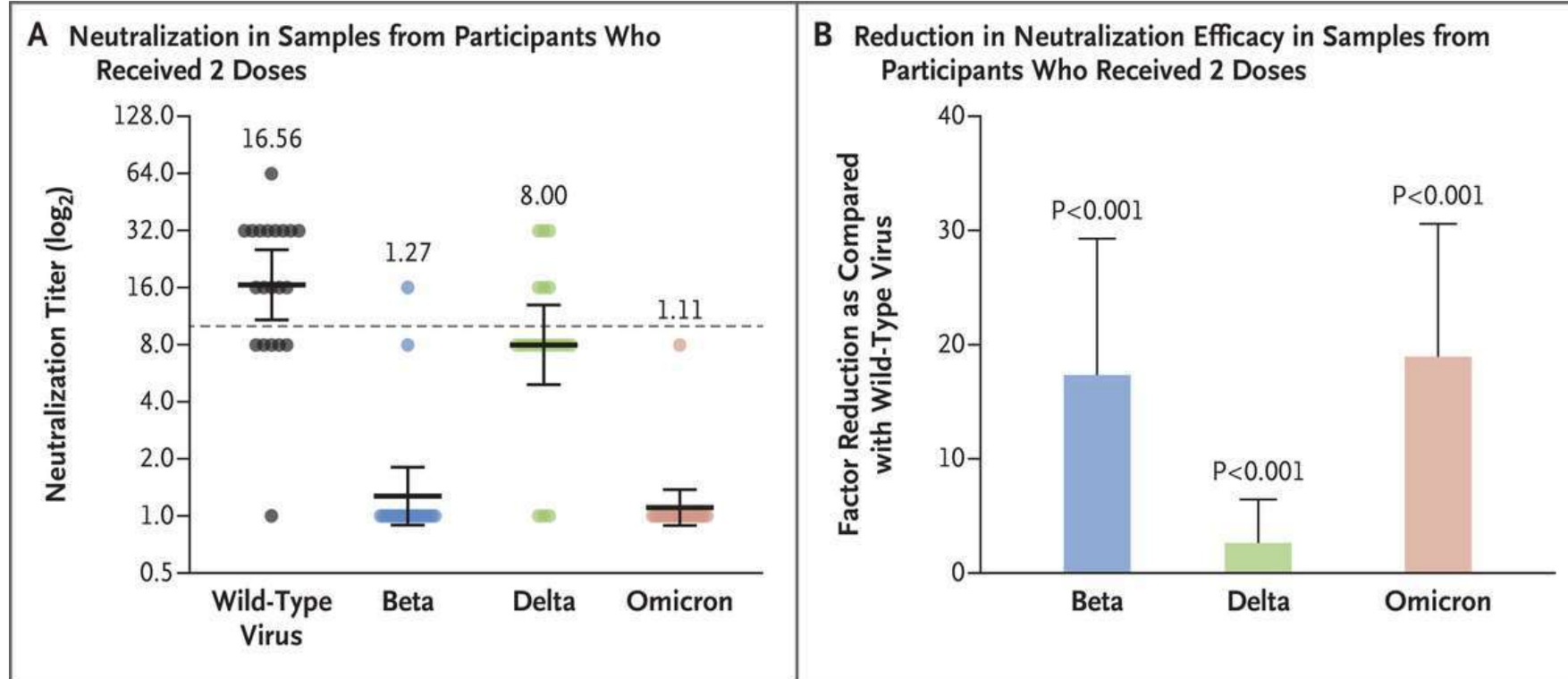


Terpos E, et al. Am J Hematol. 2022 Jan 1;97(1):E3-E7



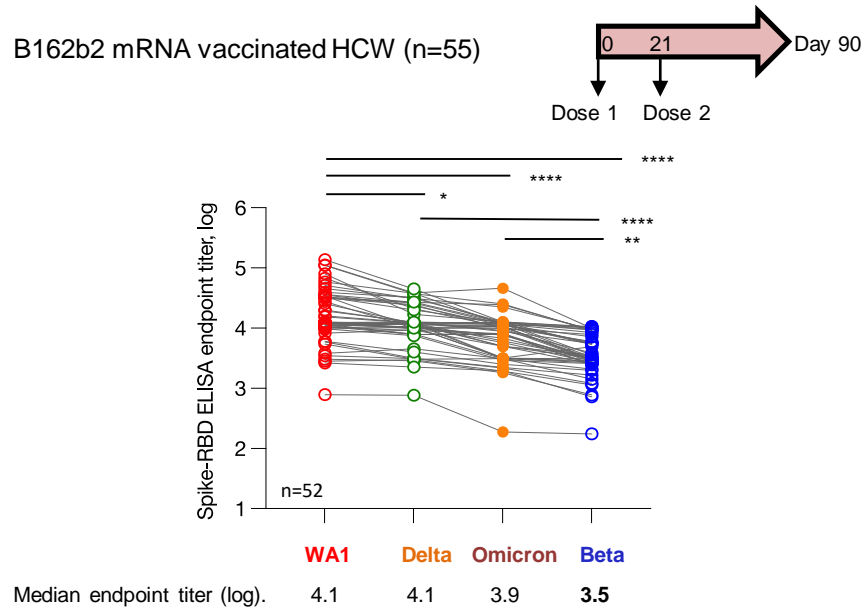
Lu L, et al. Clin Infect Dis. 2021 Dec 16;ciab1041. doi: 10.1093/cid/ciab1041

Εξουδετερωτικά αντισώματα μετά δύο δόσεις mRNA εμβολίου και omicron



Η μείωση αυτή δεν οφείλεται σε ανάλογη μείωση των αντισωμάτων έναντι του S-RBD της omicron

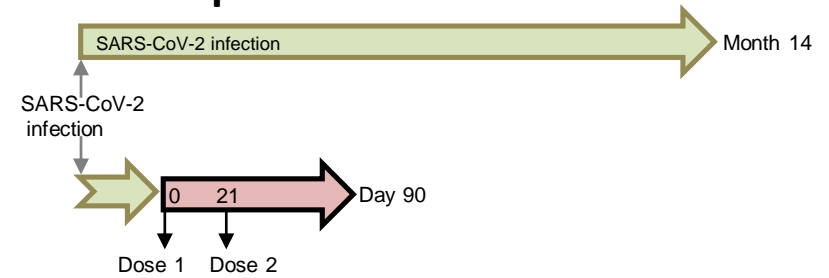
SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccinated health care workers



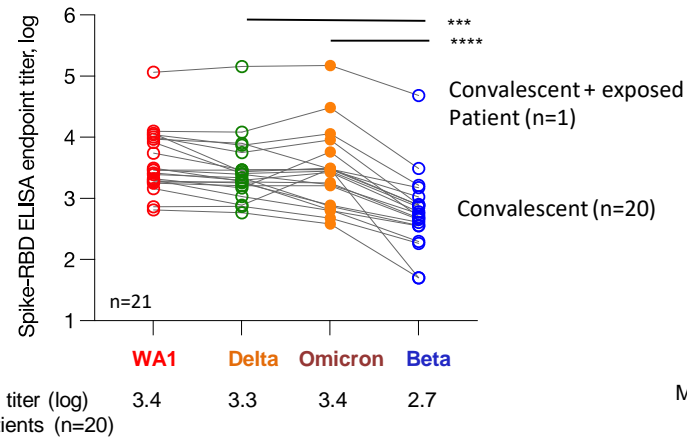
Wuhan (WA1) convalescent patients at 14M post virus exposure

Convalescent patients (n=21)

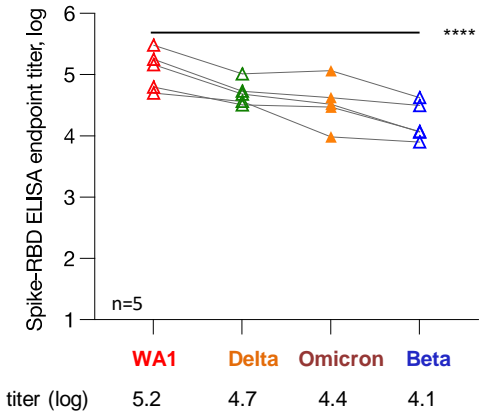
Convalescent patients + B162b2 mRNA vaccinated (n=5)



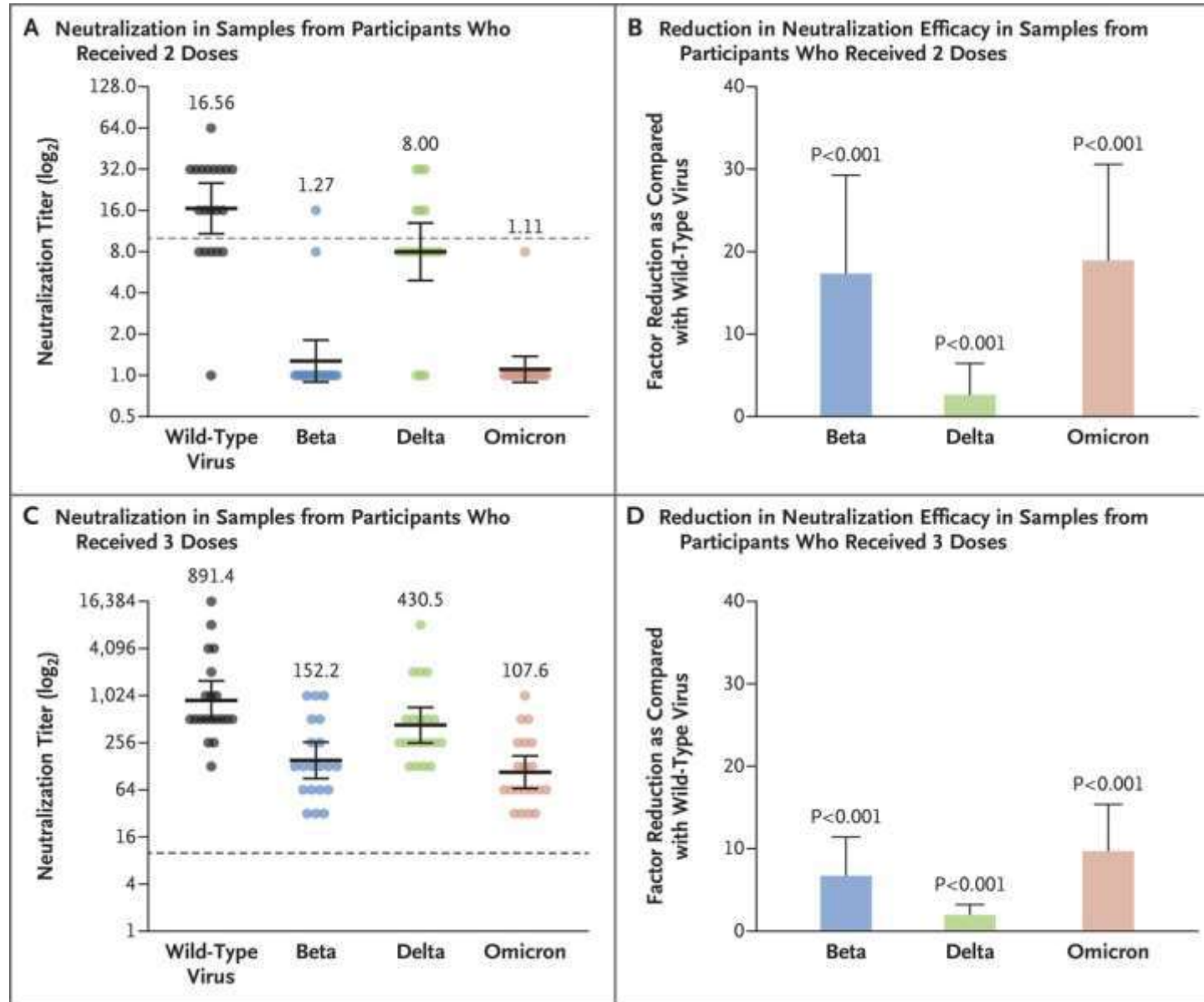
Convalescent



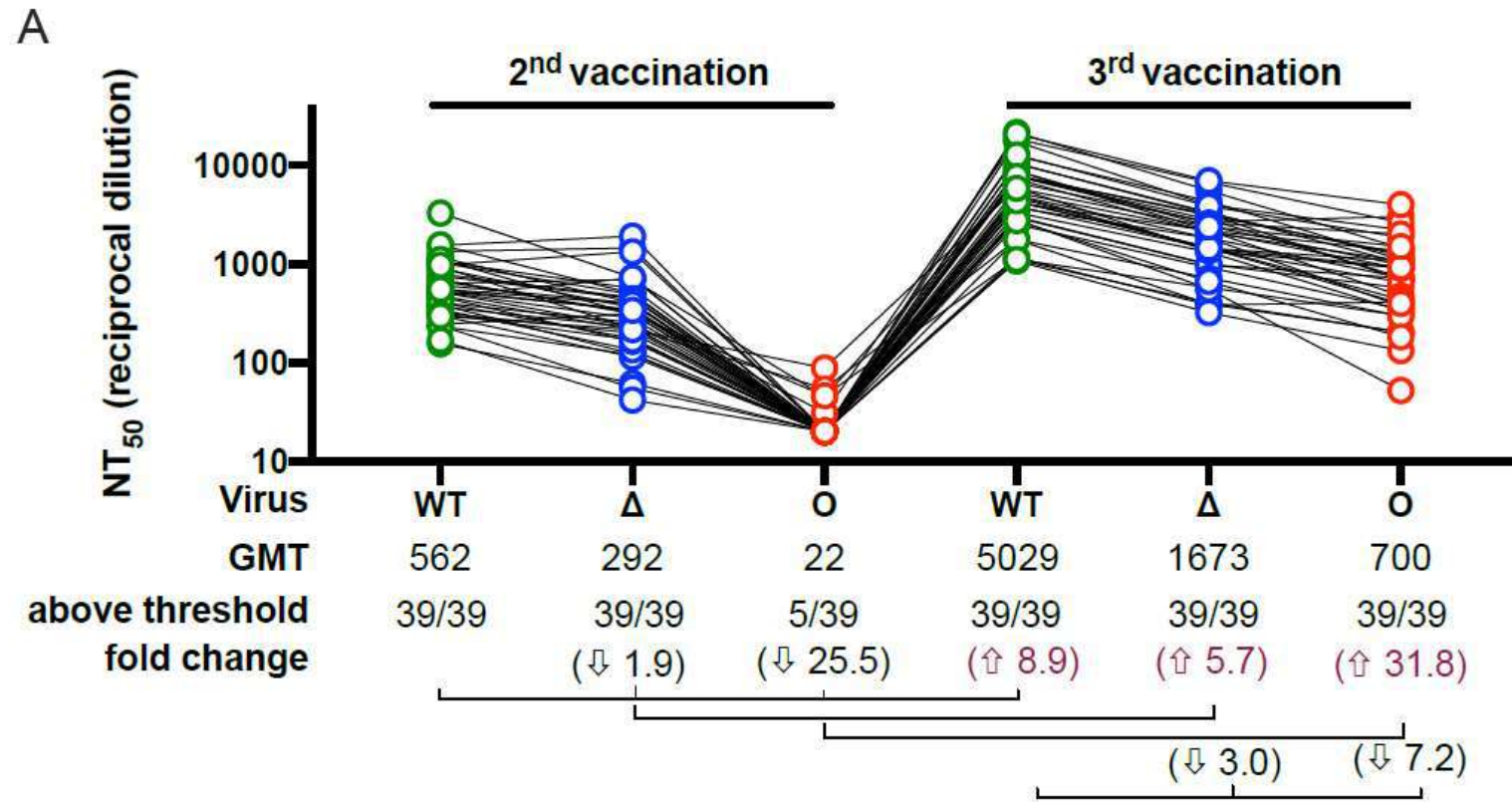
Convalescent + Vaccinated



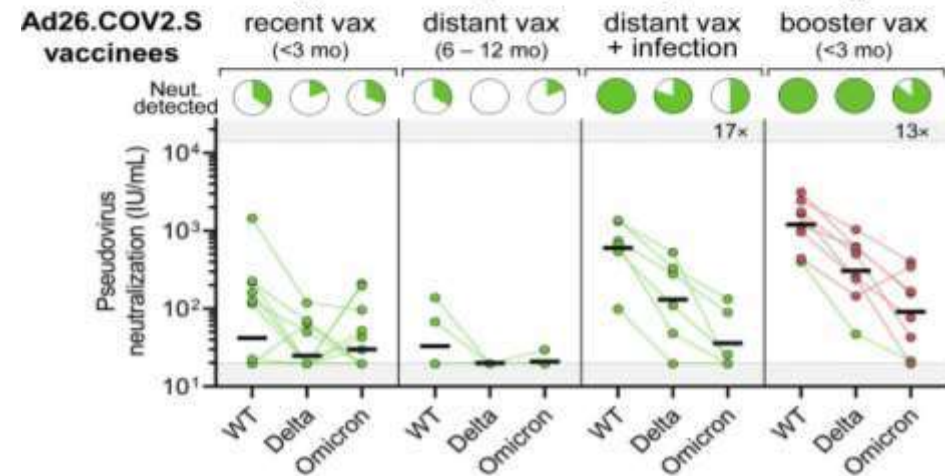
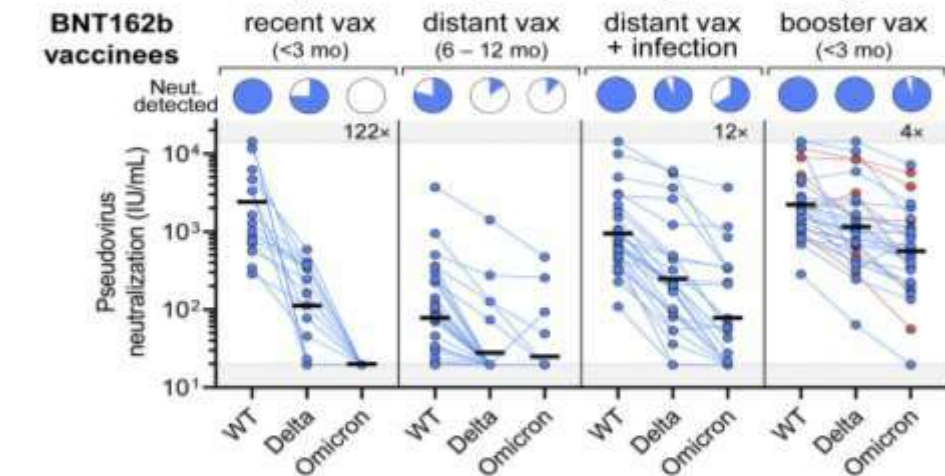
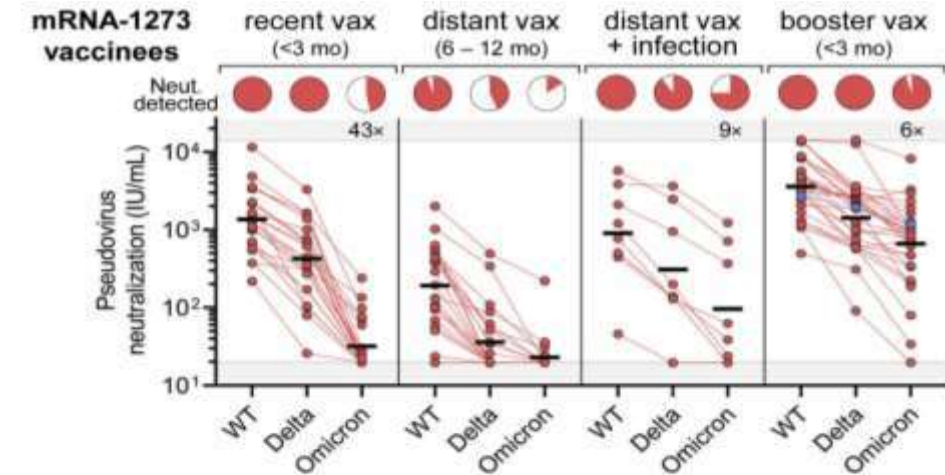
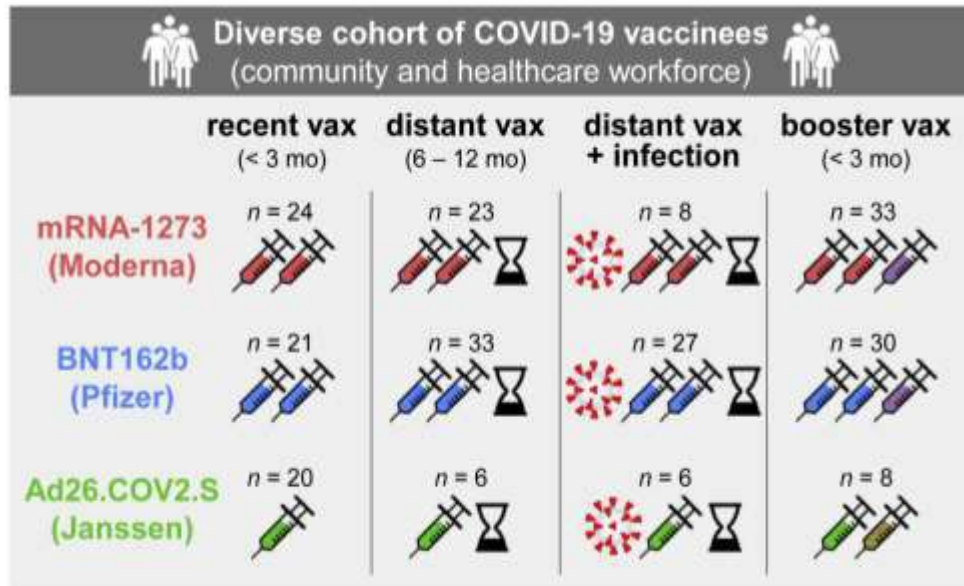
Η τρίτη δόση (booster) με mRNA εμβόλια αυξάνει την εξουδετέρωση της omicron



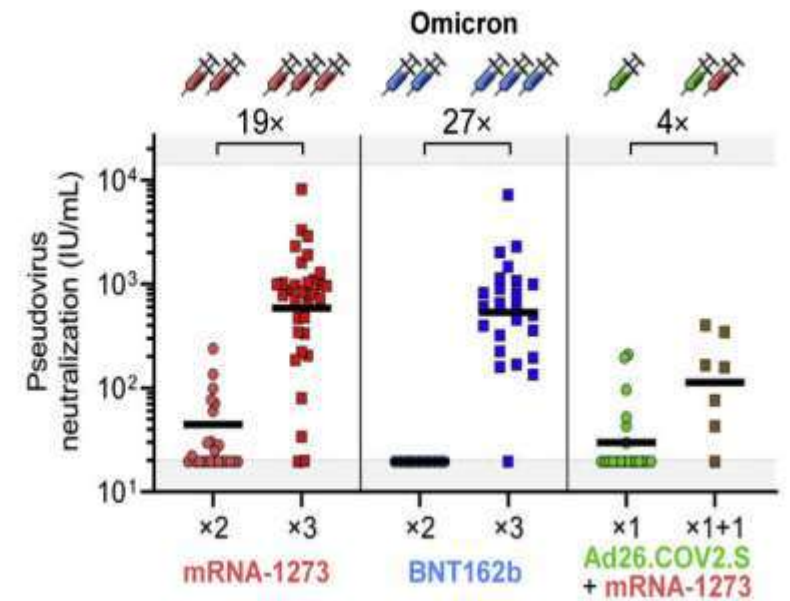
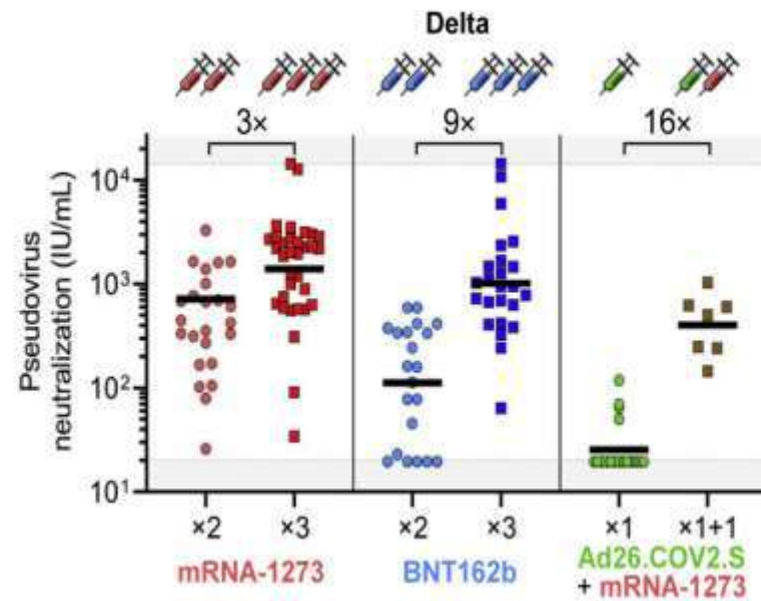
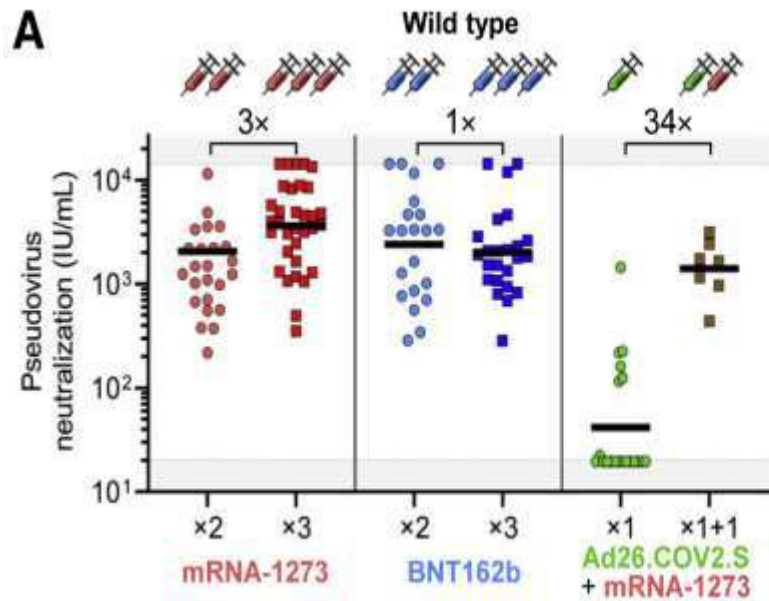
Η τρίτη δόση (booster) με το εμβόλιο Pfizer/BioNTech αυξάνει δραματικά την εξουδετέρωση της omicron



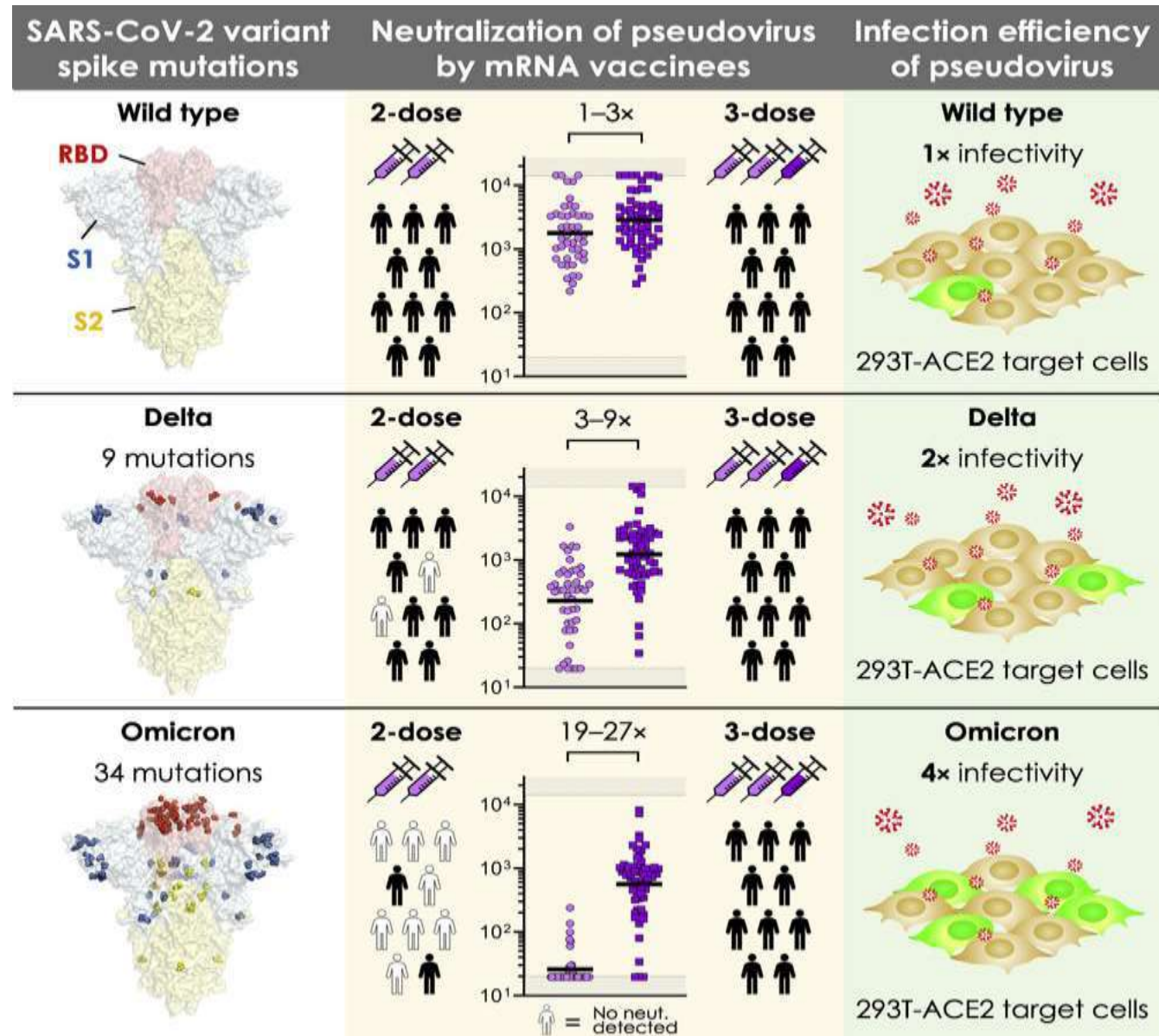
Booster δόση με τα διάφορα εμβόλια και εξουδετέρωση της omicron



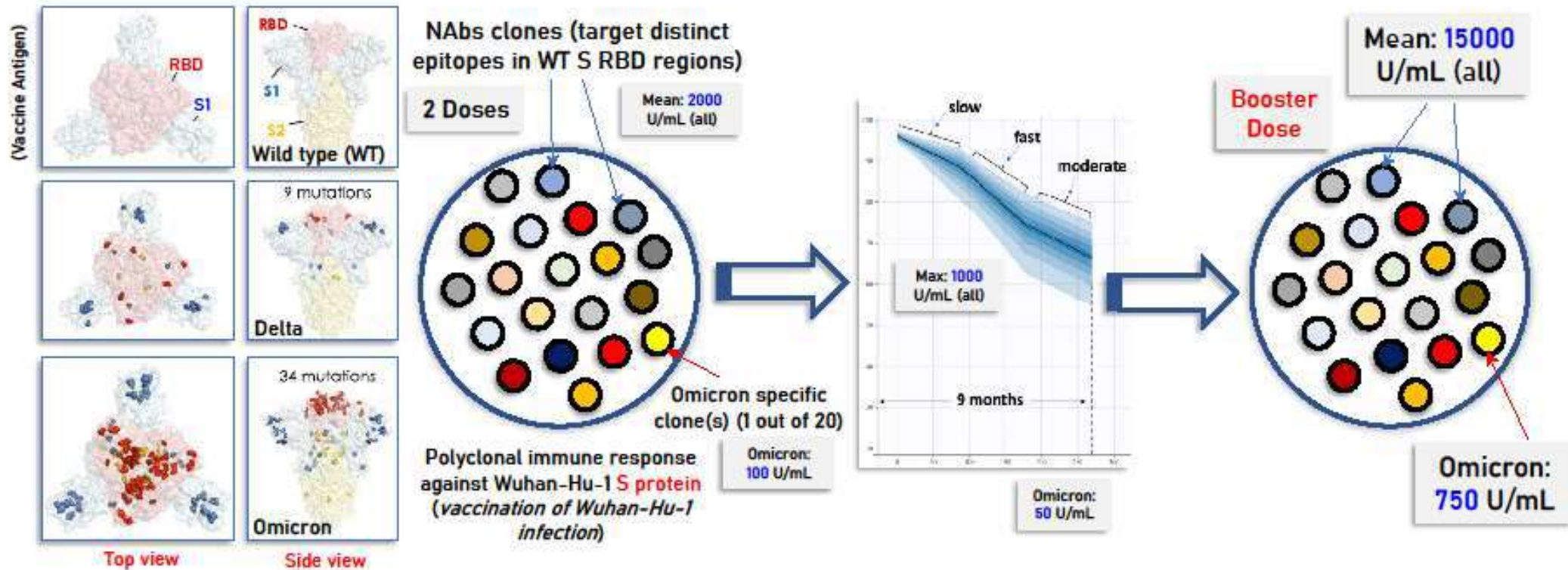
Booster δόση με τα διάφορα εμβόλια και εξουδετέρωση της omicron (η booster δόση με mRNA εμβόλια)



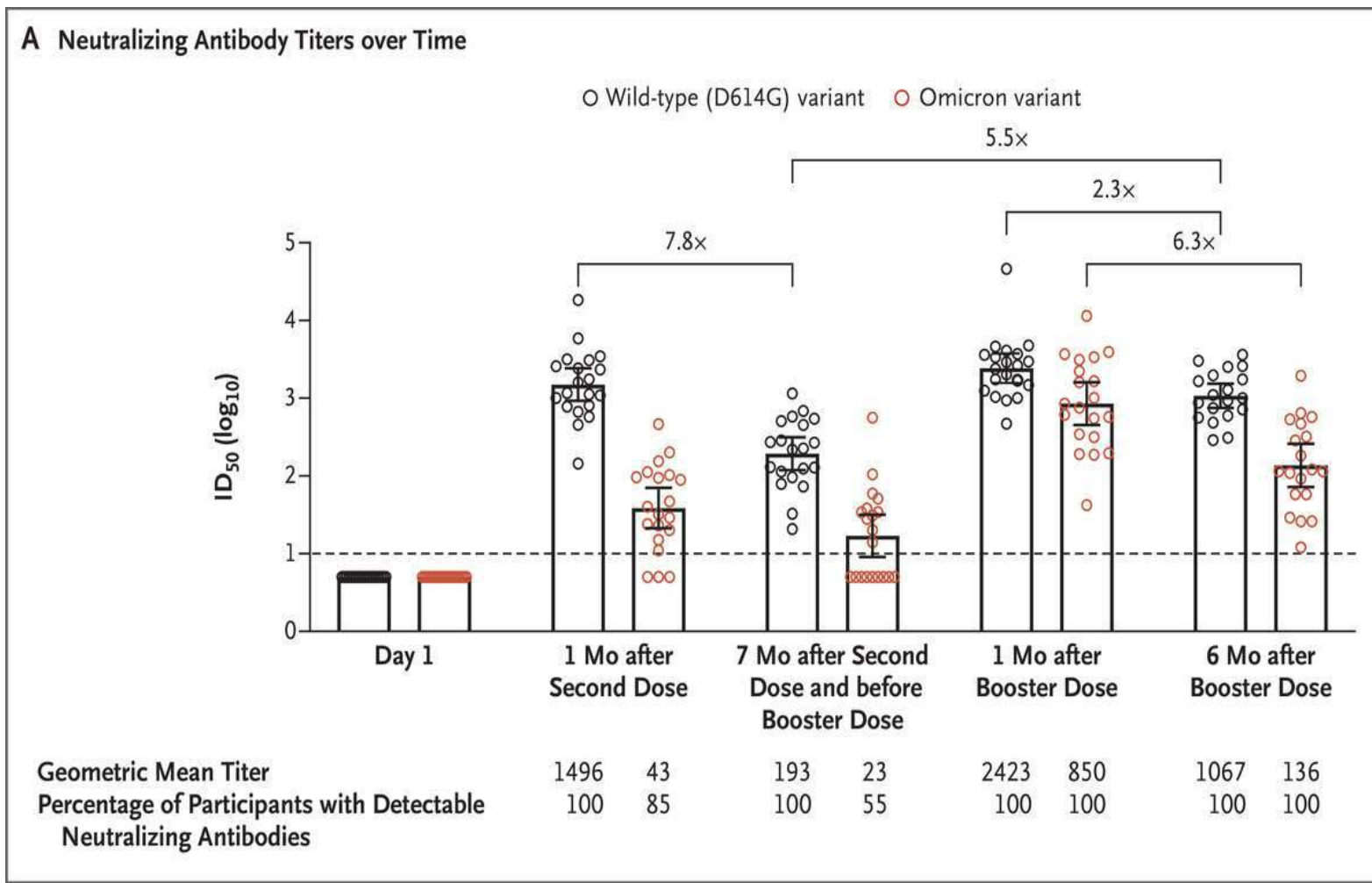
Τρίτη δόση (booster) με mRNA εμβόλια και omicron



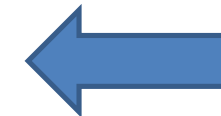
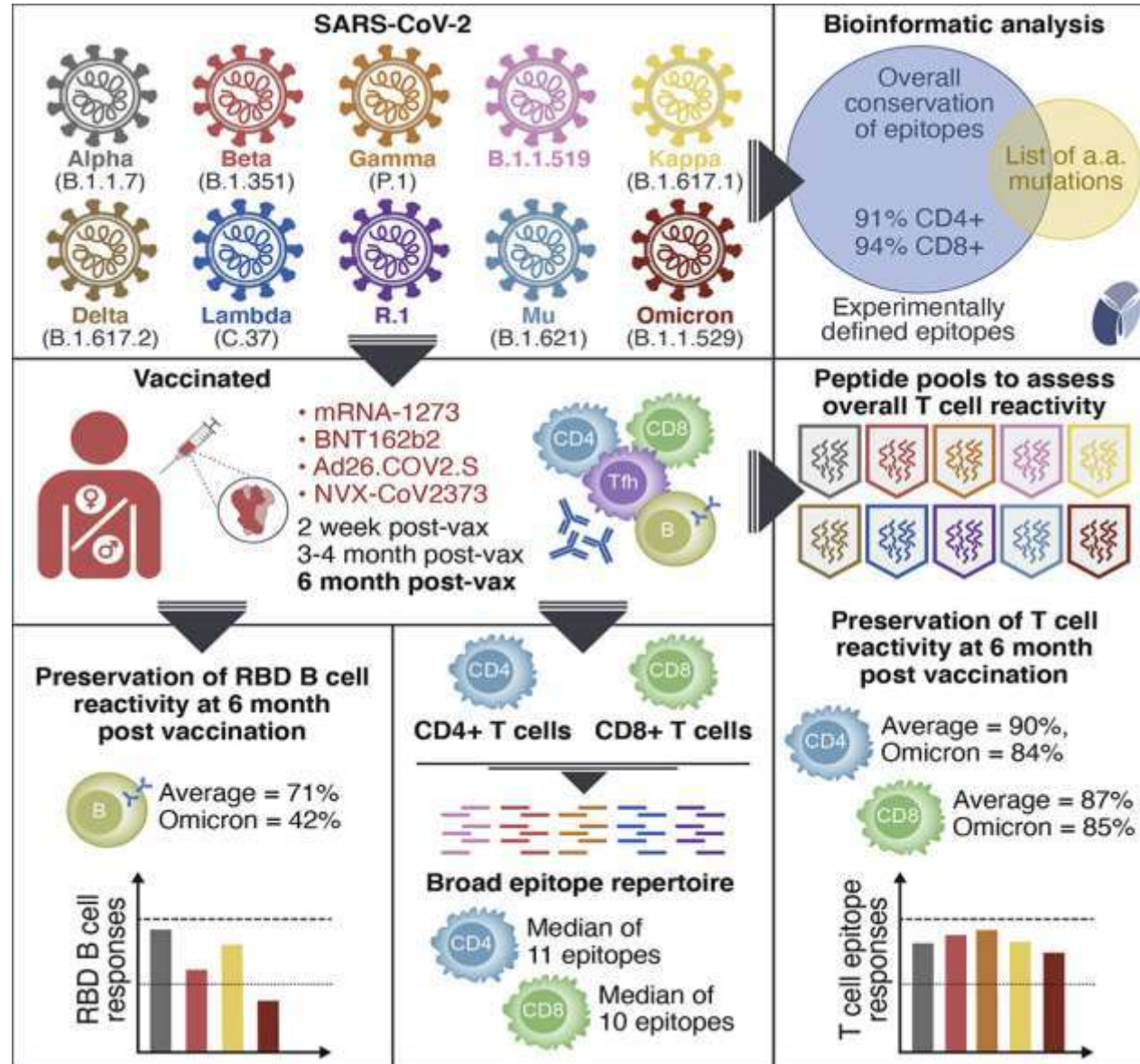
Τρίτη δόση (booster) με mRNA εμβόλια και omicron: Υπόθεση για την προστασία



Πόσο διαρκεί η ανίχνευση υψηλών τίτλων αντισωμάτων μετά την τρίτη (πρώτη ενισχυτική) δόση;



Διατήρηση T- και B- κυττάρων που αντιδρούν έναντι της omicron 6 μήνες μετά τη δεύτερη δόση των mRNA εμβολίων



COVID-19 mRNA vaccines help protect against the most serious COVID-19 outcomes, even during Omicron*

Adults who received 3 doses of a COVID-19 vaccine were **94% less likely** to be put on a ventilator or die from COVID-19 compared with adults who were not vaccinated

Stay up to date with COVID-19 vaccines



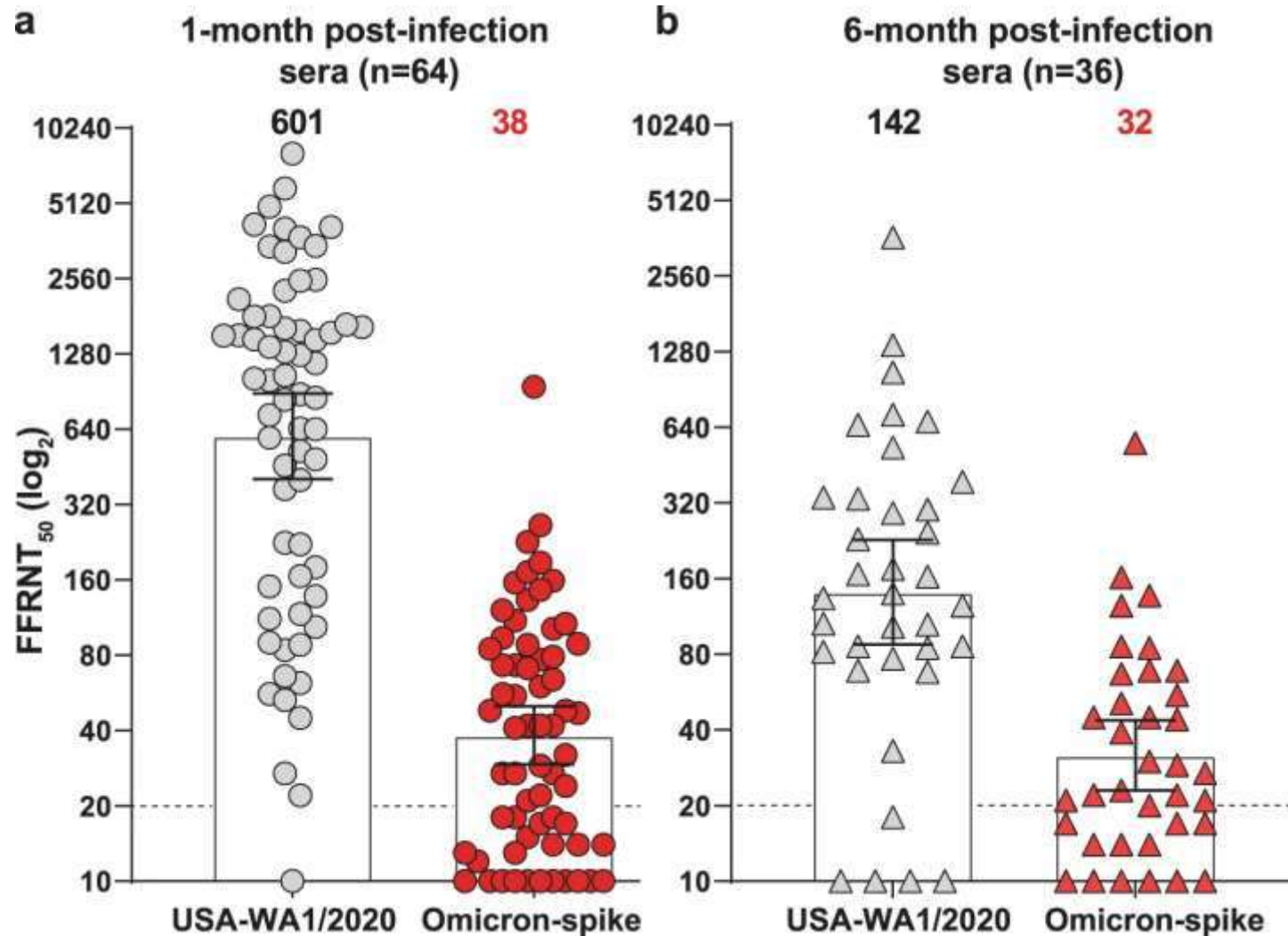
* Among adults aged 18 years and older hospitalized at 21 U.S. medical centers during March 11, 2021–January 24, 2022

bit.ly/MMWR71I2e1

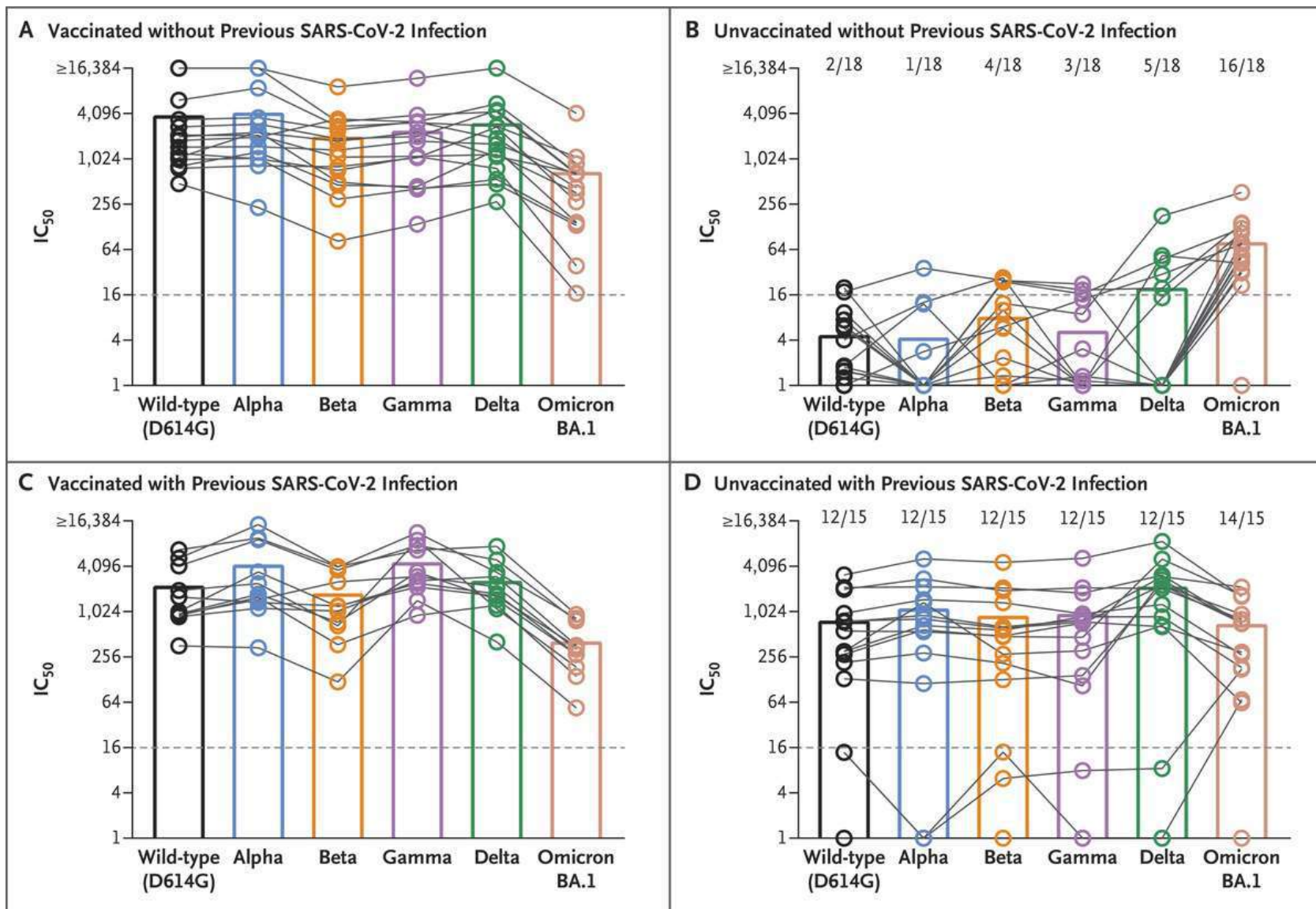
MMWR



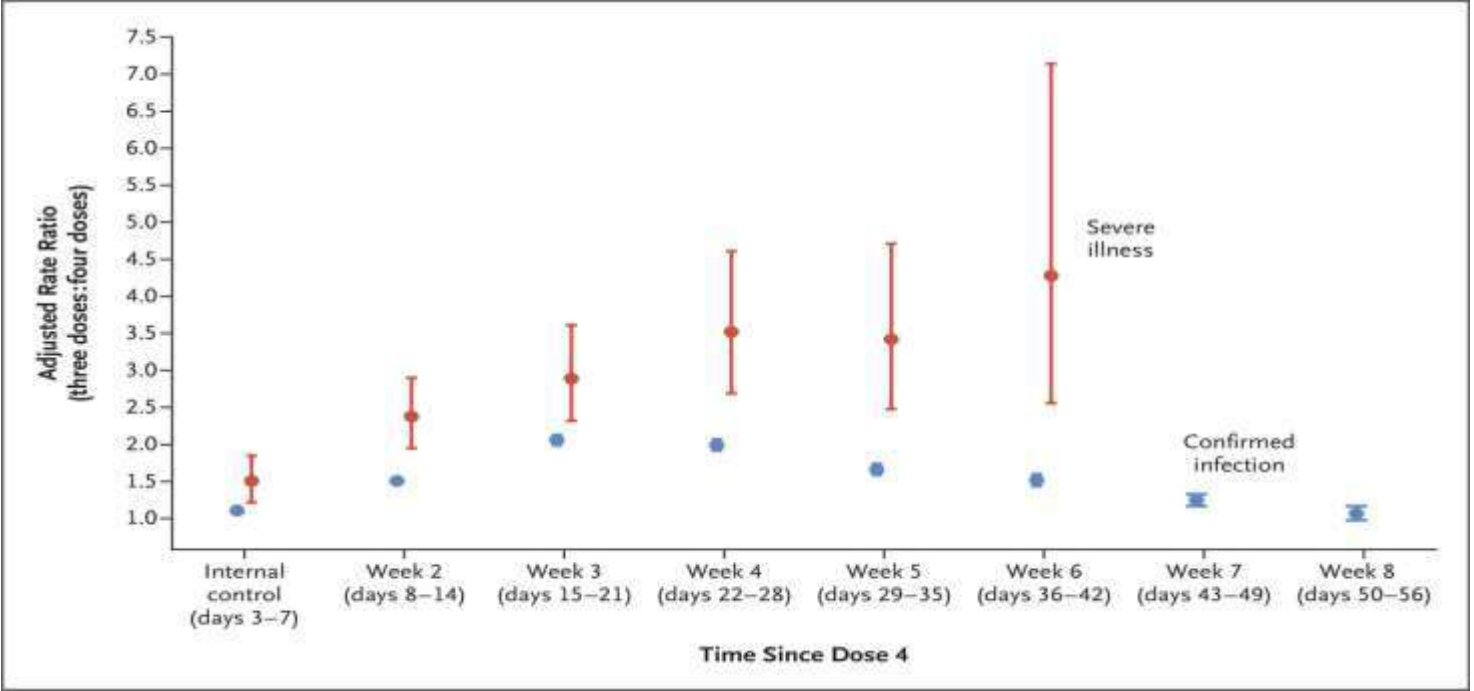
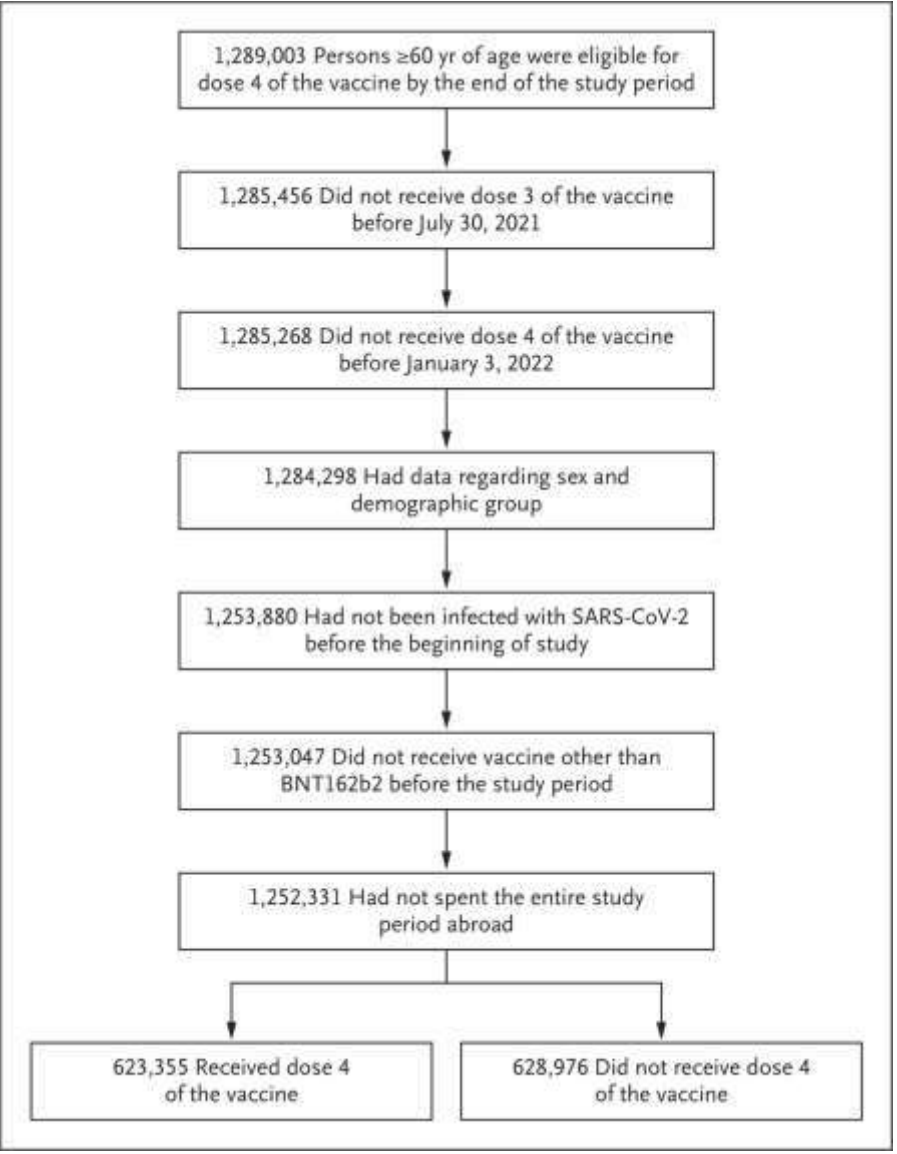
Προφυλάσσονται έναντι της omicron όσοι έχουν νοσήσει από προηγούμενα στελέχη του SARS-CoV-2;



Τι γίνεται με όσους νόσησαν από omicron; Ποιοι οι τίτλοι εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε σχέση με τον εμβολιασμό και προηγούμενη νόσηση με άλλο στέλεχος;



Άρα πηγαίνουμε προς 4^η δόση του εμβολίου; Αν ναι σε ποιούς;



Τι αναφέρει η ΕΕ μέχρι σήμερα?

In 2009, a study published in PLOS One explored how repeated vaccination with the same antigen at short intervals ('booster shots') can overstimulate the immune system, inducing autoimmune processes, as a natural consequence of normal immune response when stimulated maximally beyond the system's self-organised criticality. Among other things, antibodies against one's cells result from gene re-expression mutations, as this research showed. (ερώτηση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο 16.12.2021)

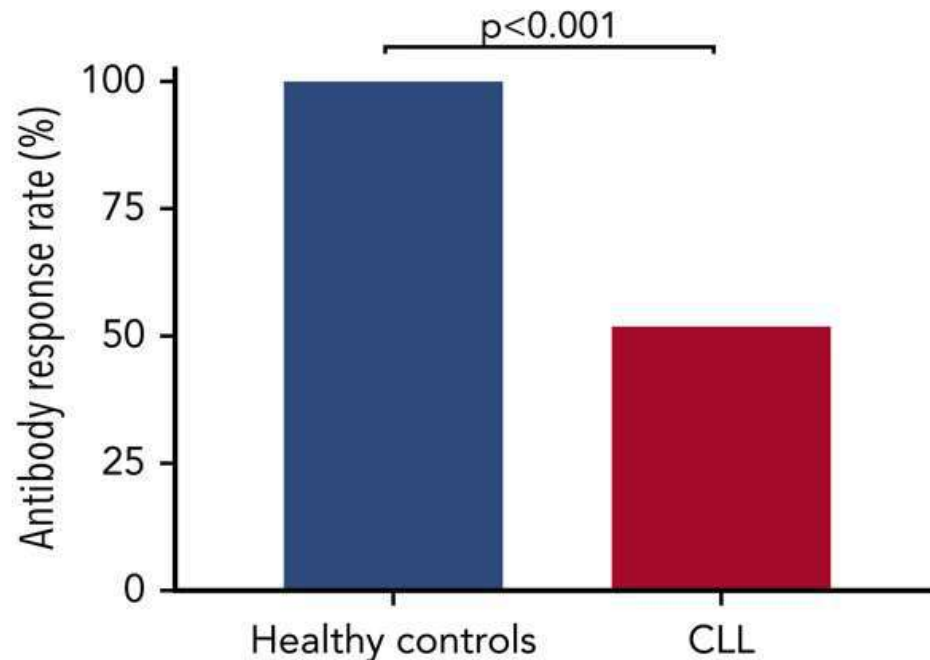
- **12.1.2022 European Union regulators warned that frequent Covid-19 booster shots could adversely affect the immune response and may not be feasible**
- Repeat booster doses every four months could eventually weaken the immune response and tire out people, according to the [European Medicines Agency](#).
- Instead, countries should leave more time between booster programs and tie them to the onset of the cold season in each hemisphere, following the blueprint set out by influenza vaccination strategies, the agency said.

Τι συμβαίνει στους ασθενείς με κακοήθειες?

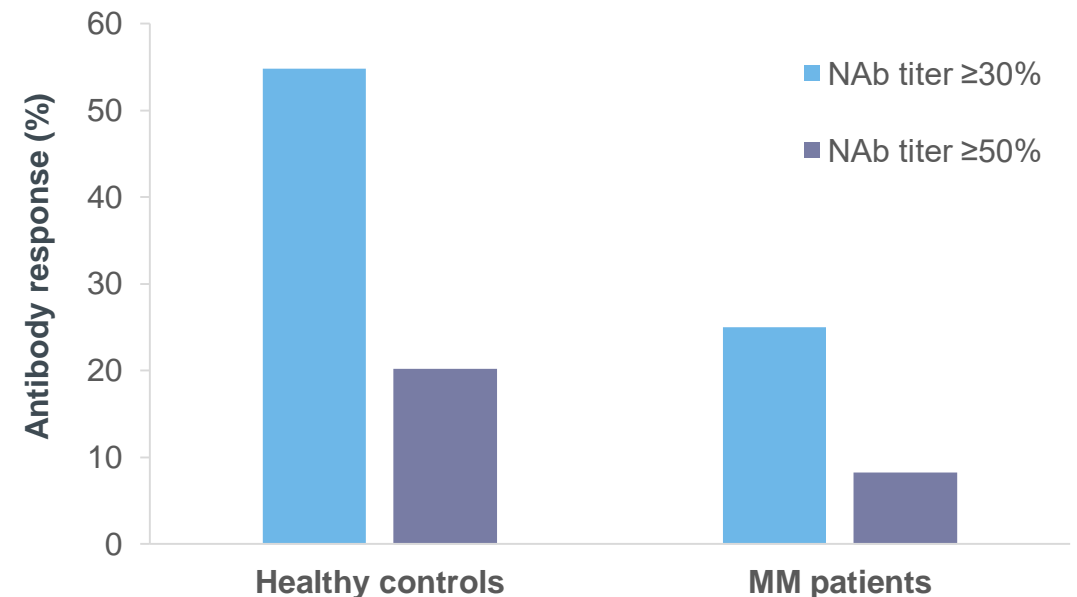
Η αντισωματική απάντηση στον εμβολιασμό είναι μικρότερη σε ασθενείς με Λεμφοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (ΧΛΛ και Μυέλωμα)

Humoral responses to COVID-19 vaccines are impaired in patients with hematologic cancers

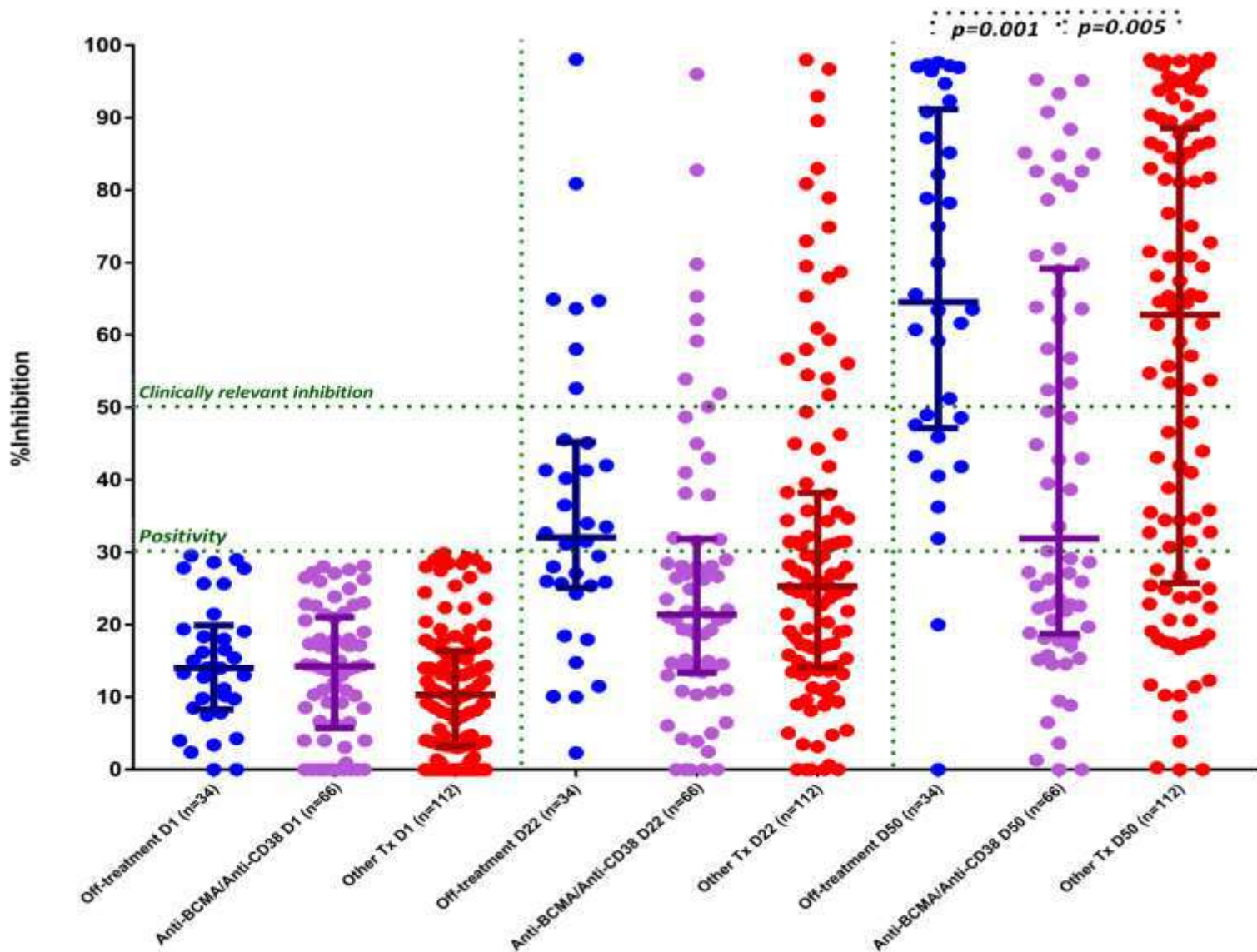
Antibody response ~15 days after second dose of BNT162b2 (BioNTech) COVID-19 vaccine in CLL vs. controls¹



Antibody response 22 days after first dose of BNT162b2 (BioNTech) COVID-19 vaccine in patients with multiple myeloma vs. controls²

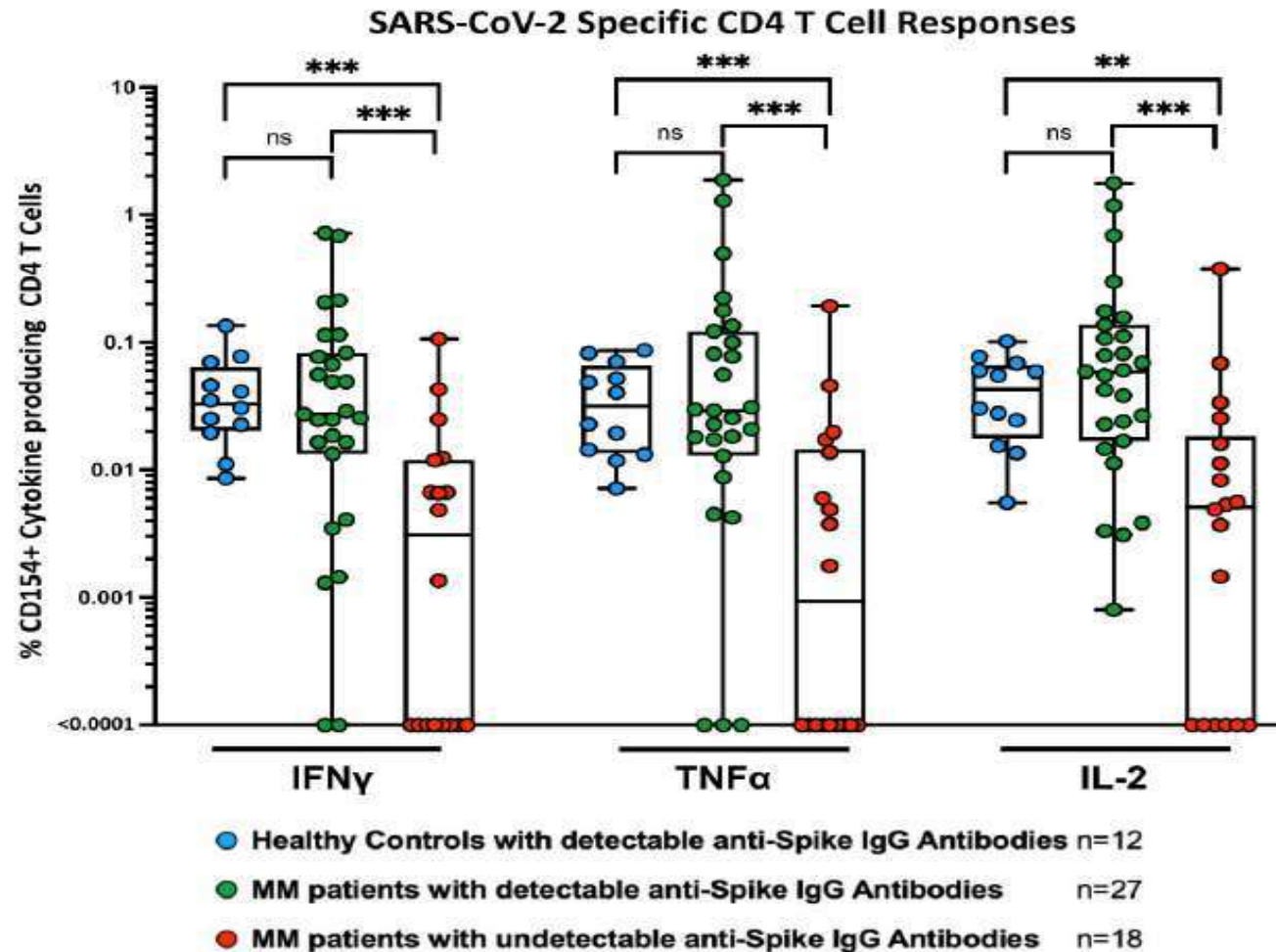


Αντισωματική απάντηση και αντιμυελωματική θεραπεία



Variable	Univariate analysis OR, 95% CI	Multivariate OR, 95% CI
Age	0.99, 0.98–1.01	–
Gender	–	–
Males (reference)		
Females	0.6, 0.4–0.9	–
BMI	1.03, 0.98, 1.09	–
Disease type (vs. controls)		Omitted due to collinearity
Multiple myeloma	3.7, 2.4–5.7	–
MGUS	0.8, 0.3–2.5	–
Smoldering multiple myeloma	2.8, 1.3–5.8	–
ISS		–
Stage I (reference)		
Stage II	0.76, 0.4–1.4	–
Stage III	1.5, 0.8–3	–
RISS		–
Stage I (reference)	–	–
Stage II	1.7, 0.8–3.5	–
Stage III	1.7, 0.6–5.1	–
Myeloma type		
IgG (reference)		
IgA	1.07, 0.5–2.3	–
IgM	0.75, 0.1–4.7	–
KLC	1, 0.4–2.5	–
LLC	1.9, 0.7–3.5	–
Lymphopenia (<1000 cells/cm ³)	3.5, 1.8–6.7	2.1, 1–4.5
Immunoparesis		
IgA<70 mg/dl	2.9, 1.8–4.4	–
IgM<40 mg/dl	1	–
IgG<700 mg/dl	1.7, 0.4–3.1	–
Treatment type		
Off-treatment (reference)		
Anti-BCMA-based regimens	9.4, 1.7–51.1	7.6, 1.4–42.4
Anti-CD38-based regimens	2.9, 1.2–7.1	2.4, 2.9–6.2*
PI/IMiD-based combinations	1.8, 0.8–4.3	–
Lenalidomide maintenance	0.9, 0.3–2.6	–

Η κυτταρική ανοσία μέσω CD4 T-κυττάρων είναι σχεδόν μηδενική σε ασθενείς που δεν παράγουν αντισώματα μετά τον εμβολιασμό



Η αντισωματική απάντηση σε ασθενείς με ΧΛΛ και Λεμφώματα μετά τον πλήρη εμβολιασμό τους



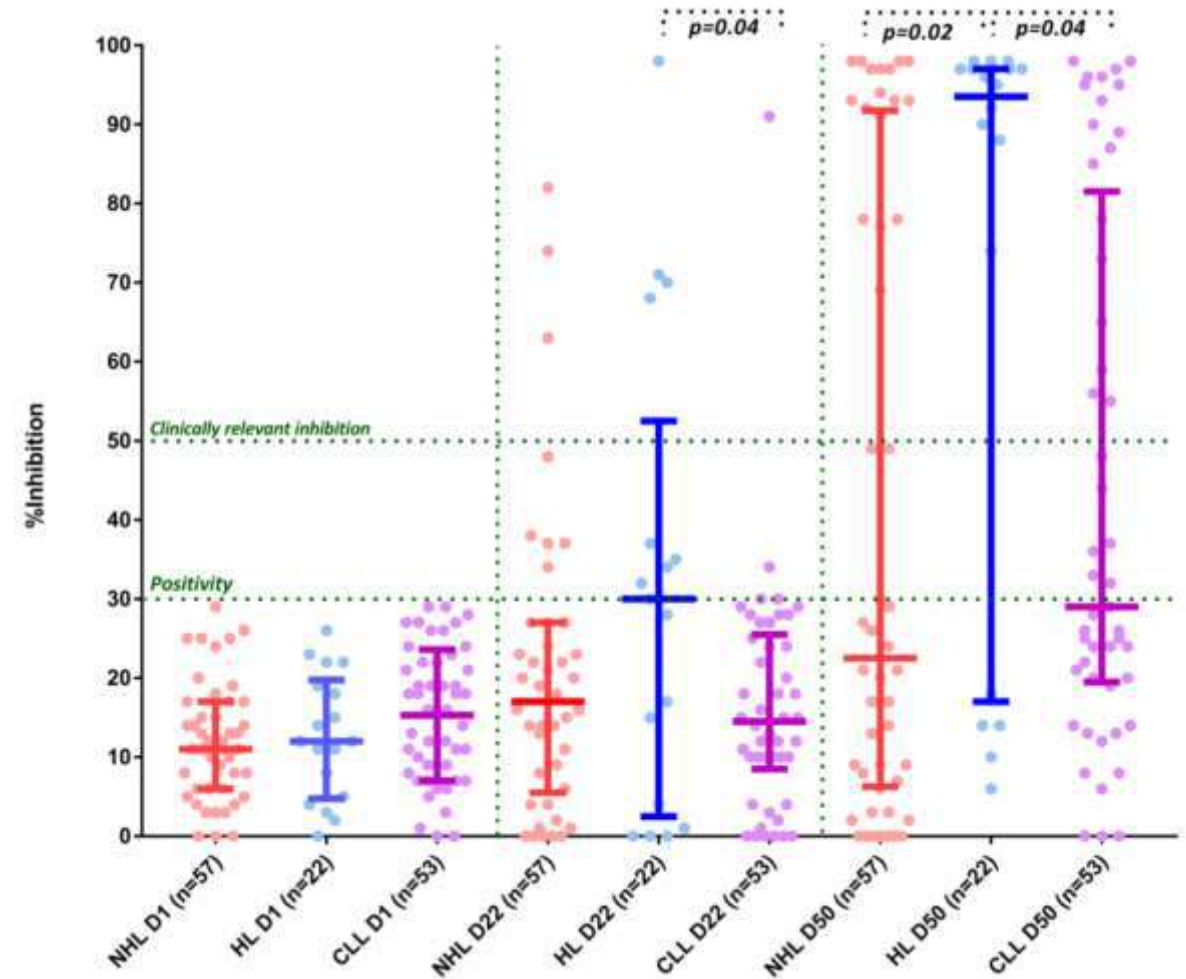
cancers



Article Poor Neutralizing Antibody Responses in 132 Patients with CLL, NHL and HL after Vaccination against SARS-CoV-2: A Prospective Study

Evangelos Terpos ^{1,*}, Maria Gavriatopoulou ^{1,†}, Despina Fotiou ¹, Chara Giatra ², Ioannis Asimakopoulos ³, Maria Dimou ⁴, Aimilia D. Sklirou ⁵, Ioannis Ntanasis-Stathopoulos ¹, Ismini Darmani ², Alexandros Briasoulis ¹, Efstathios Kastritis ¹, Maria Angelopoulou ³, Ioannis Baltadakis ², Panayiotis Panayiotidis ⁴, Ioannis P. Trougakos ⁵, Theodoros P. Vassilakopoulos ³, Maria Pagoni ² and Meletios A. Dimopoulos ¹

Number of Patients (Male/Female, n)	n = 132 (66/66)
Age (yrs), mean ± SD	64.6 ± 14.3
NHL	n = 57 (43%)
HL	n = 22 (17%)
CLL (symptomatic/asymptomatic)	n = 53 (40%) (30/23)
Patients on active treatment at the time of vaccination	n = 45/132 (34%)
Type of therapy	Rituximab-BTKi: 4/45 (9%) Rituximab-based: 16/45 (35.5%) BTKi-based (ibrutinib, acalabrutinib): 18/45 (40%) Other (ABVD, bcl-2 inhibitor): 7/45 (15.5%)
Comorbidities	Pulmonary disease: 3.2% Diabetes mellitus: 14.4% Autoimmune disease: 1.6% Cardiovascular disease: n = 37%
Immunoglobulins, median, IQR mg/dl	IgG: 931 (799–1100) IgA: 106 (70–180) IgM: 35 (25–65)
Total lymphocyte count, median, IQR cells/mm ³	1910 (1200–3400)

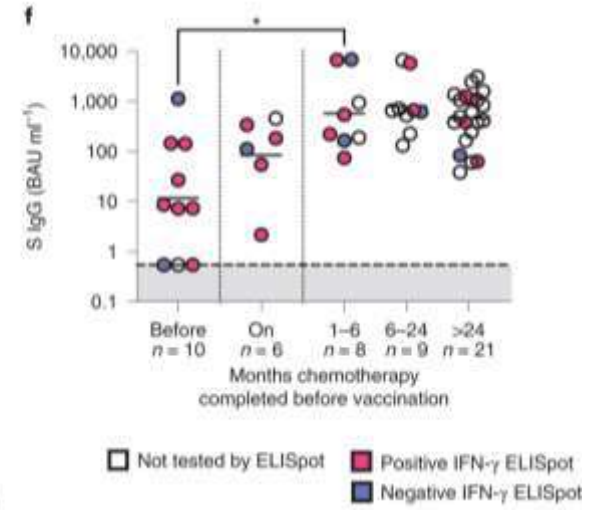
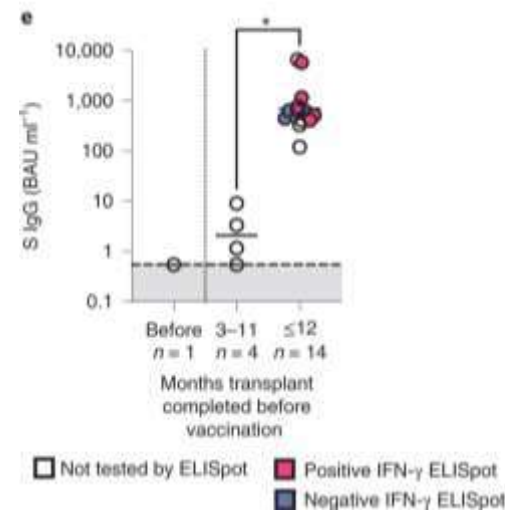
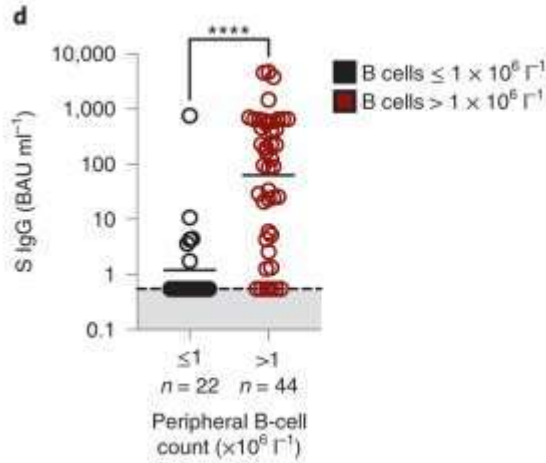
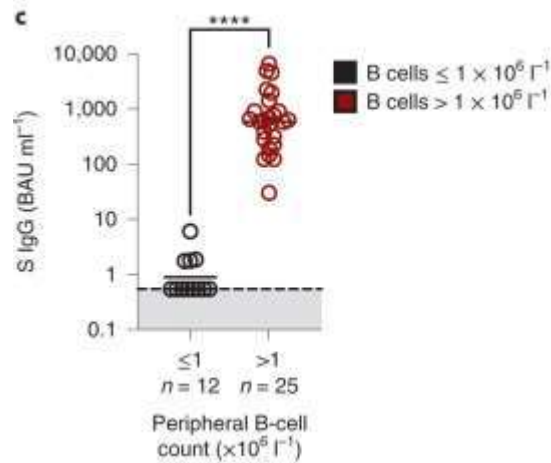
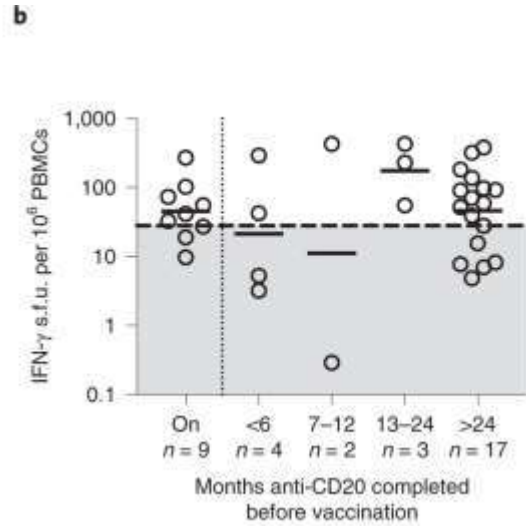
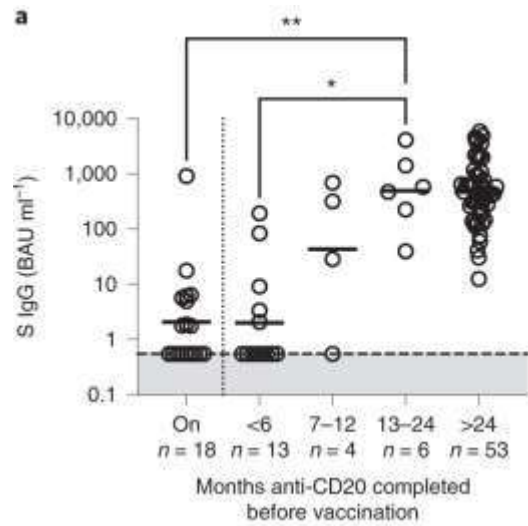


Παράγοντες που σχετίζονται με την αντισωματική απάντηση σε ασθενείς με ΧΛΛ και Λεμφώματα

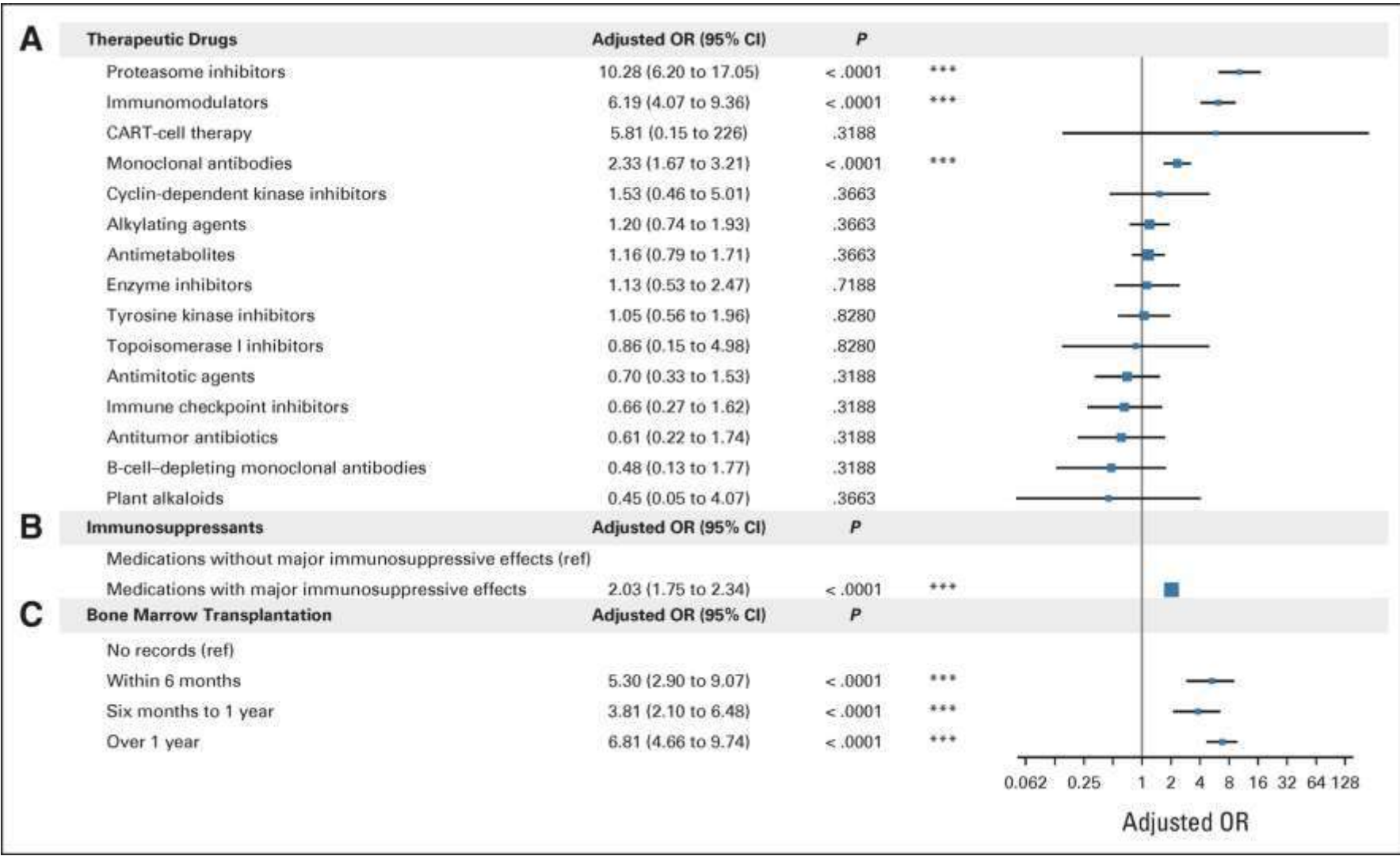
Variables	Univariate (OR, 95% CI)	Multivariate * (OR, 95% CI)	p-Value
Age	0.99, 0.97–1	-	
Gender			
Male	(Reference)	-	
Female	1.34, 0.8–2.2		
Body Mass Index	1.03, 0.95–1.1	-	
Lymphopenia	0.96, 0.35–2.6	-	
Immunoparesis (decreased g-globulins)	0.56, 0.04–7.44	-	
Symptomatic disease	0.34, 0.3–3.9	-	
Disease type			
Non-Hodgkin lymphoma	(Reference)	(Reference)	
Hodgkin lymphoma	4.7, 1.4–15.6	4.9, 1.3–18.4	$p = 0.019$
Chronic lymphocytic leukemia	1.06, 0.46–2.4	0.96, 0.4–2.5	
Active treatment	0.14, 0.06–0.35	0.15, 0.05–0.42	$p < 0.001$
Rituximab in the last 12 months	0.27, 0.1–0.7	0.33, 0.1–1.1	$p = 0.07$
Treatment type			
No treatment	(Reference)		
Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi)	0.54, 0.2–1.5		
Rituximab	0.2, 0.06–0.8	-	
Combination (BTKi-Rituximab)	1, 0.8–1.2		
Chemotherapy	1.24, 0.26–5.9		



Παράγοντες που επιδρούν σε χυμική και κυτταρική ανοσία σε λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα και μυέλωμα



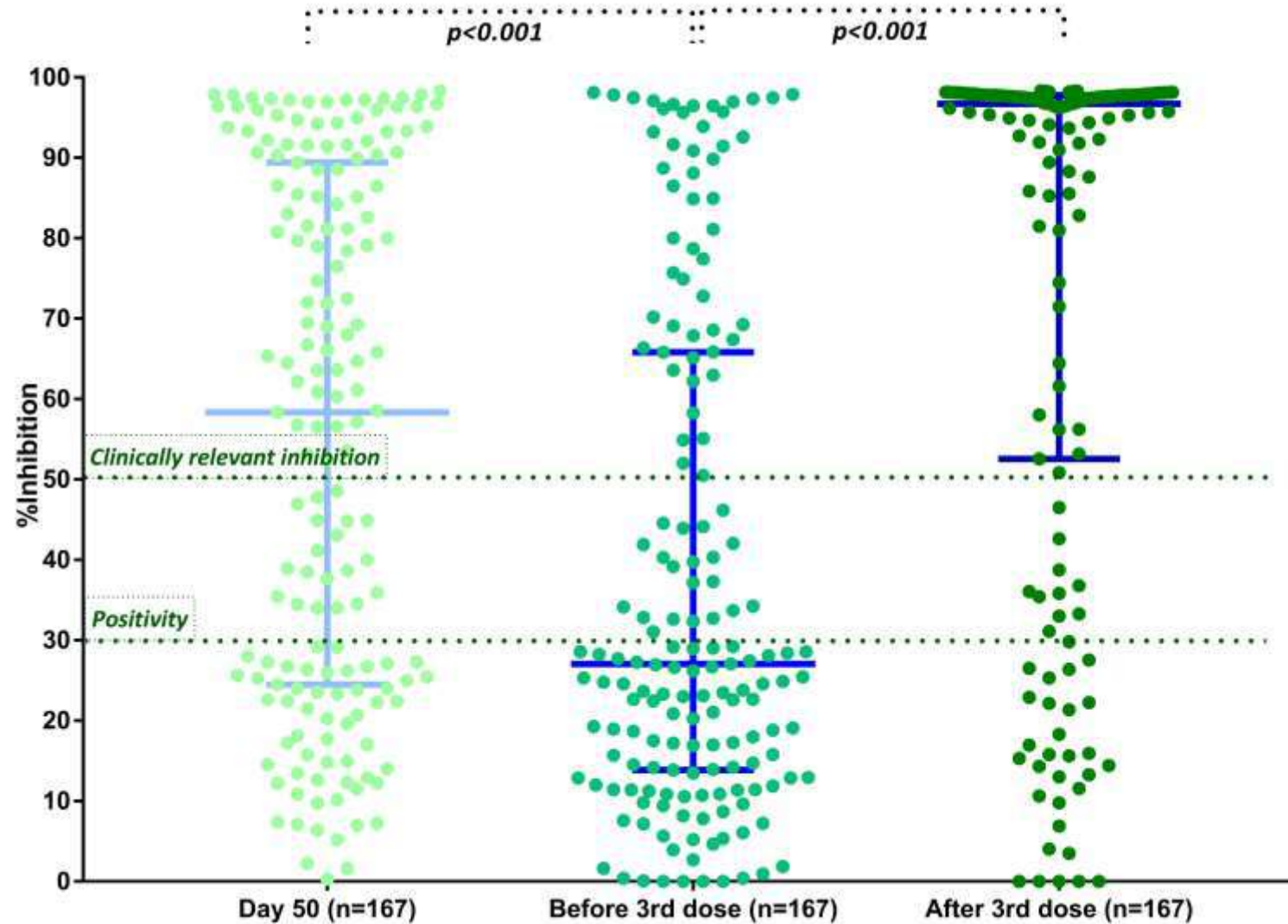
Πόσο κινδυνεύουν οι εμβολιασμένοι καρκινοπαθείς με δυο δόσεις εμβολίου από COVID-19;



6,860 breakthrough cases
 Our results showed that patients with hematologic malignancies, especially **multiple myeloma**, were at a higher risk for breakthrough infection compared with noncancer patients or patients with solid tumor.

Η τρίτη δόση στο Πολλαπλόν Μυέλωμα

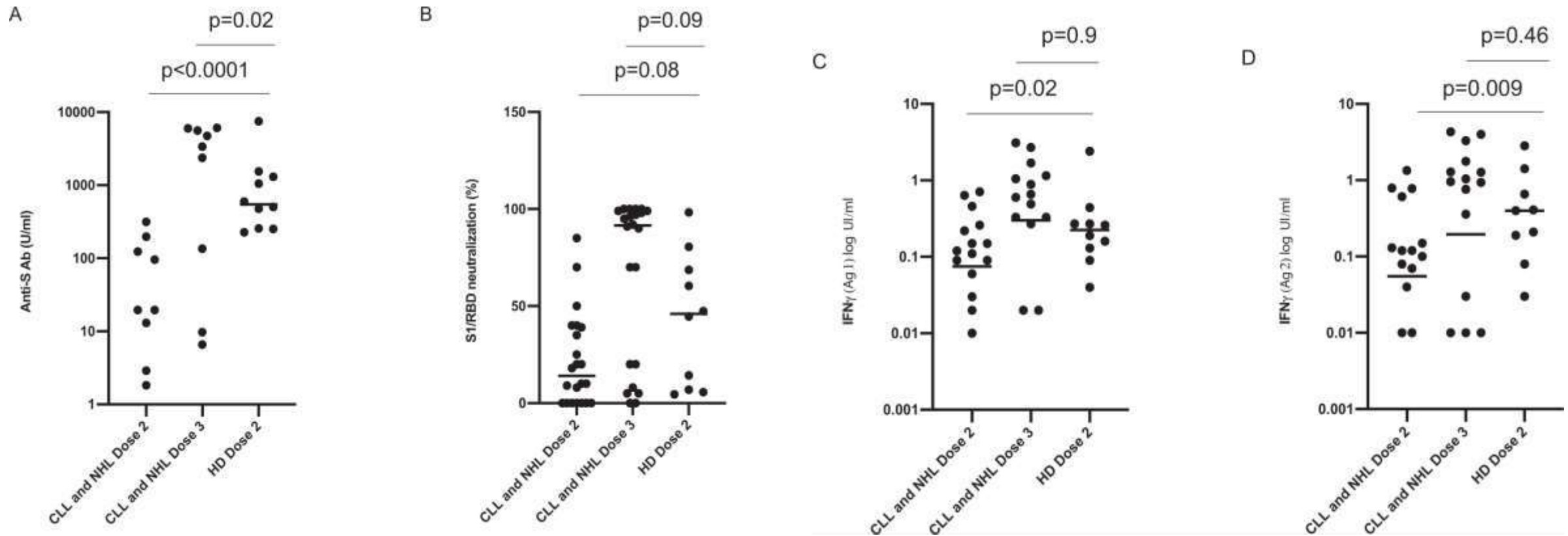
- Overall, 114 (68%) patients had less than 50% NAb activity before the third dose.
- Among them, 75 (65.8%) patients increased their NAb titer to at least 50% after the third dose.



- 57 (34%) patients had not developed a sufficient humoral response following the second vaccination (NAbs titer <30%).
- All of them presented with low NAbs titers before the third dose (median 14.5%).
- **At one month after the booster dose, 32/57 (56%) patients showed NAbs titer above the positivity threshold ($\geq 30\%$) and 26/57 (45.6%) showed NAbs titer of $\geq 50\%$.**

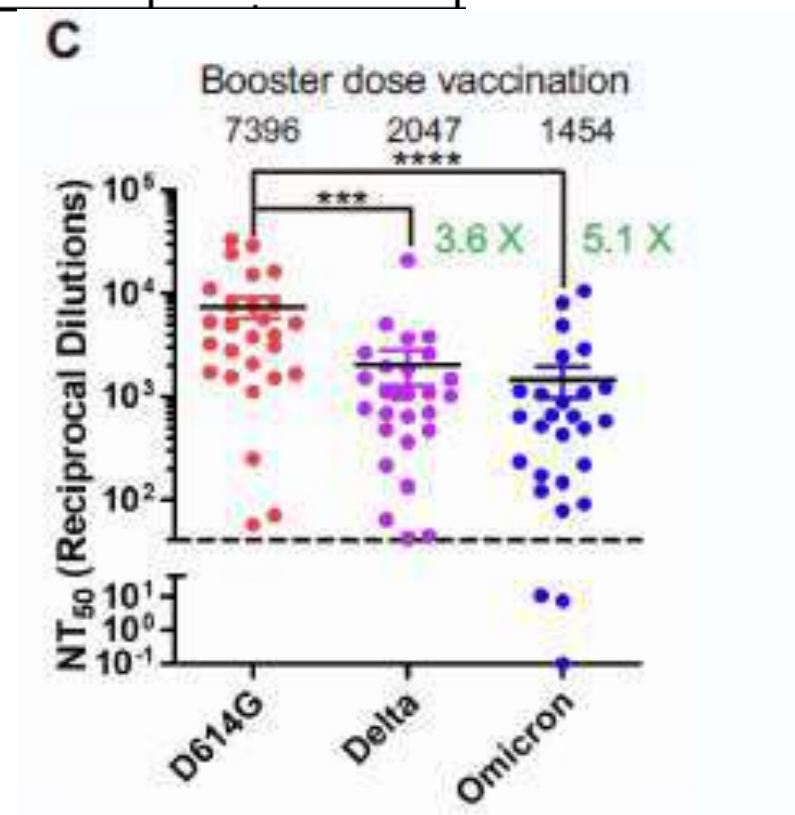
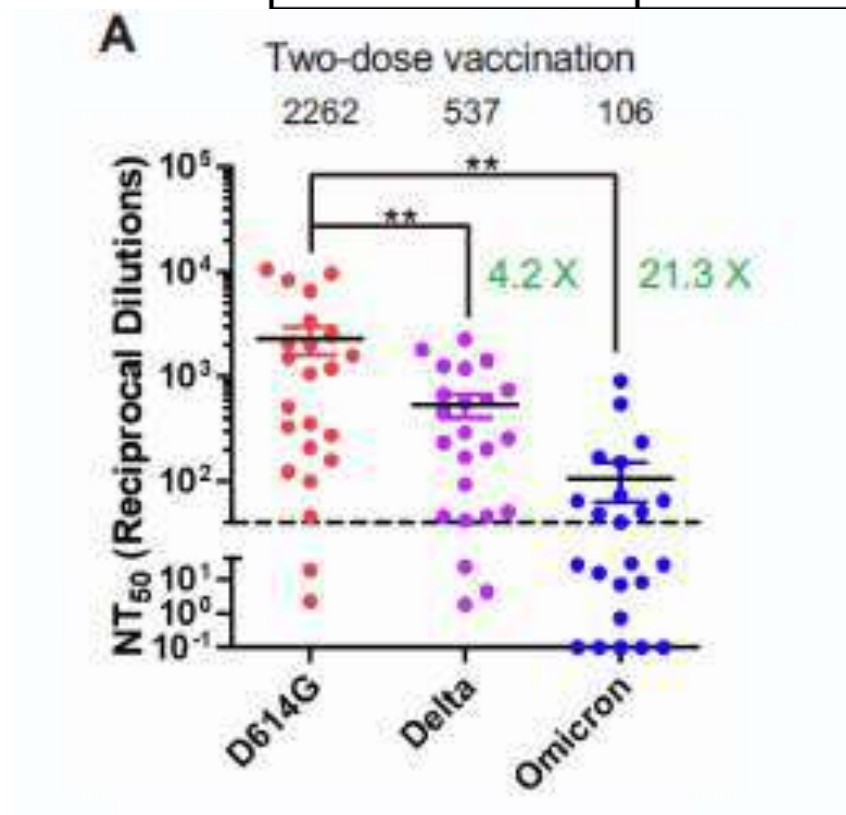
Η επίδραση της τρίτης (booster) δόσης σε χυμική και κυτταρική ανοσία στα λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

chronic lymphocytic leukemia (n = 13), B cell non-Hodgkin lymphoma (n = 14), and multiple myeloma (n = 16)

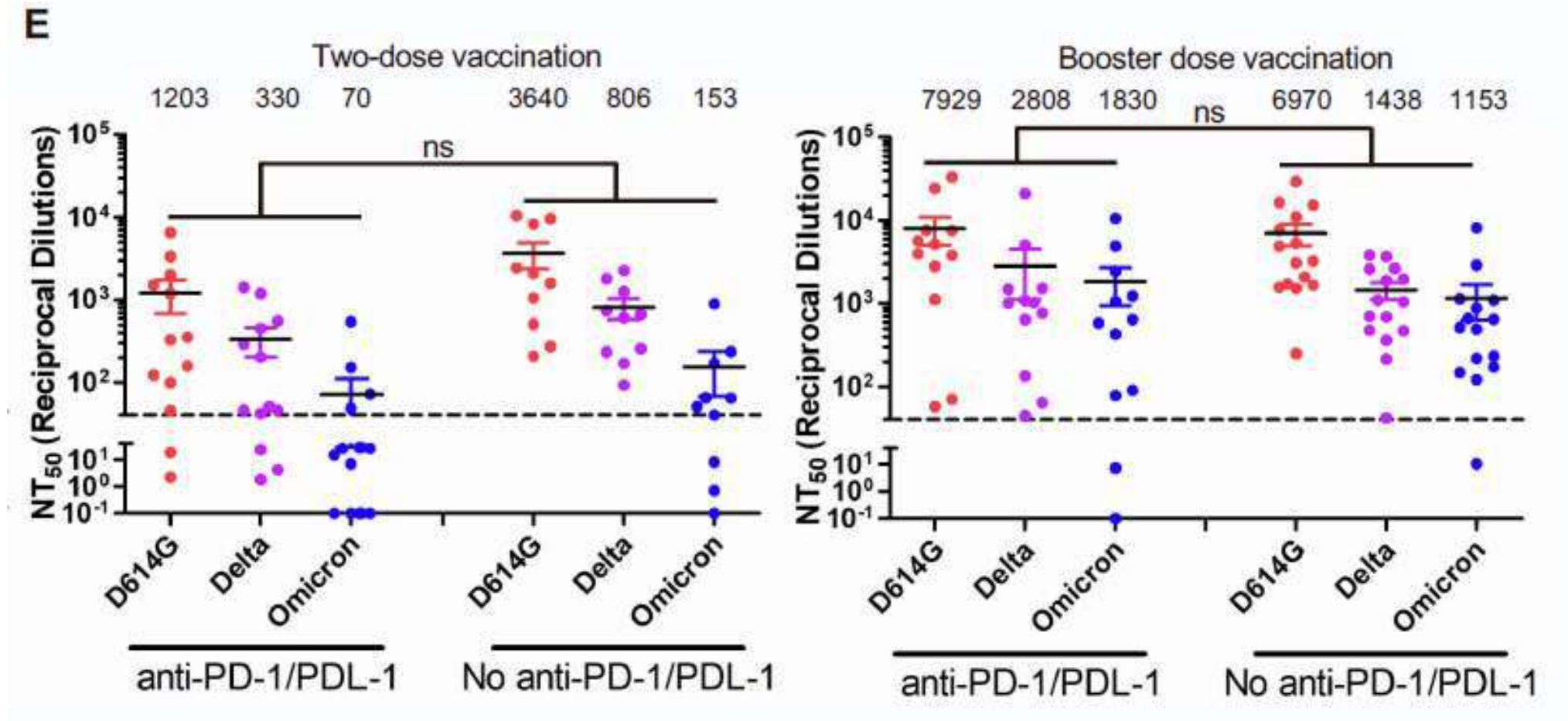


Η τρίτη δόση σε συμπαγείς όγκους και η επίδρασή της στις μεταλλάξεις

Solid Tumor Type	Lung	15	30.0%
	Breast	20	40.0%
	Gastrointestinal	5	10.0%
	Genitourinary	5	10.0%
	Melanoma	3	6.0%
	Thymic carcinoma	1	2.0%
	Sarcoma	1	2.0%



Η τρίτη δόση σε συμπαγείς όγκους και η επίδρασή της στις μεταλλάξεις – ο ρόλος της θεραπείας



Συμπεράσματα

- Ο πλήρης εμβολιασμός (δύο δόσεις) δε φαίνεται να εξουδετερώνει ικανοποιητικά το μεταλλαγμένο στέλεχος **omicron**, με παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων έως και **25 φορές μικρότερο αριθμό σε σχέση με το στέλεχος της Wuhan**, παρά το γεγονός ότι οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι της S-RBD φαίνεται να παραμένουν σε υψηλά επίπεδα.
- Τα mRNA εμβόλια είναι πιο αποτελεσματικά από τα εμβόλια που βασίζονται σε αδενοϊούς. **Η booster δόση με mRNA εμβόλιο εκτοξεύει τους τίτλους των εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της omicron, άσχετα από το εμβόλιο που αρχικά χρησιμοποιήθηκε.**
- **Ωστόσο και αυτά μειώνονται με το χρόνο, όπως και η προστασία που προσφέρουν.**
- Παρόμοια δεδομένα έχουν παραχθεί και σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και συμπαγείς όγκους.
- Ποια η λύση? Ένα εμβόλιο έναντι της omicron ή των νέων παραλλαγών? Μέχρι τότε ο εμβολιασμός με 4^η δόση των ευπαθών ομάδων (και των άνω των 60).

Ευχαριστίες

Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ,
ΓΝΑ Αλεξάνδρα



Τμήμα Κλινικής Βιοχημείας, Ν.
Παιδων "Αγία Σοφία«, Αθήνα
Ιωάννης Παπασωτηρίου, PhD
Φίλια Αποστολάκου, PhD



Τμήμα Κυτταρικής Βιολογίας και
Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ
Καθηγητής Ιωάννης Τρουγκάκος
Αιμιλία Δ Σκληρού, PhD
Ελένη-Δήμητρα Παπανάγνου, PhD
Sentiljana Gumeni, PhD



Human Retrovirus Section, Vaccine
Branch, Center for Cancer Research, NCI,
Frederick, MD, USA
Prof George N. Pavlakis
Dimitris Stellas, PhD
Margherita Rosati, PhD
Sevasti Karaliota, PhD



Human Retrovirus Pathogenesis Section,
Vaccine Branch, NCI, Frederick, MD, USA
Prof Barbara K. Felber
Xintao Hu, PhD
Jenifer Bear, PhD