

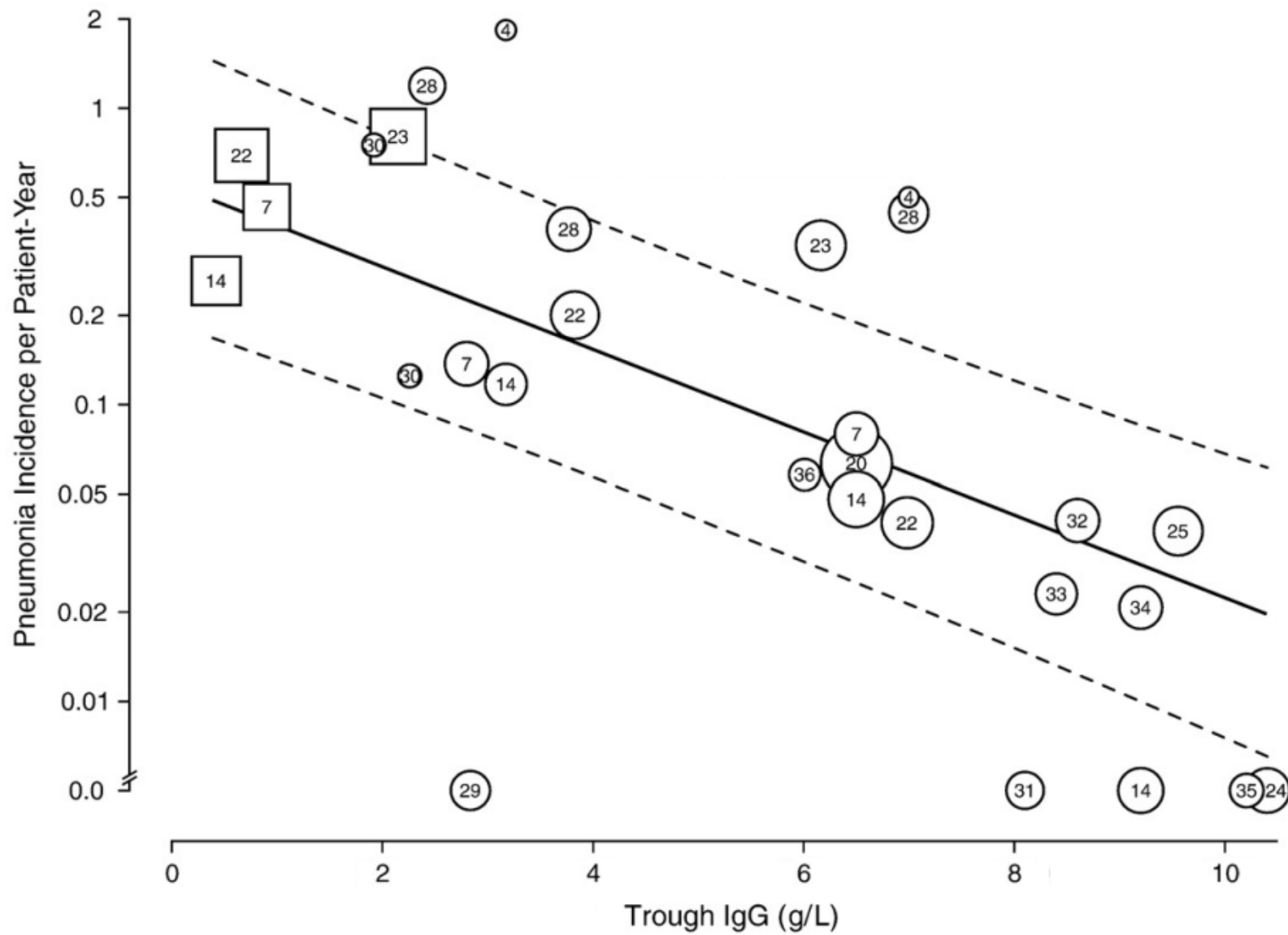
Skyddande antikroppar i Ig-produkter

Hannes Lindahl, MD, PhD

Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin

“Although double-blind, **placebo-controlled studies** demonstrating a benefit of immunoglobulin replacement in CVID and other antibody deficiencies **are not available**, the historical evidence and existing studies are compelling enough to indicate this therapy in these patients.”

Perez et al. JACI (2017)



Orange et. al., 2010

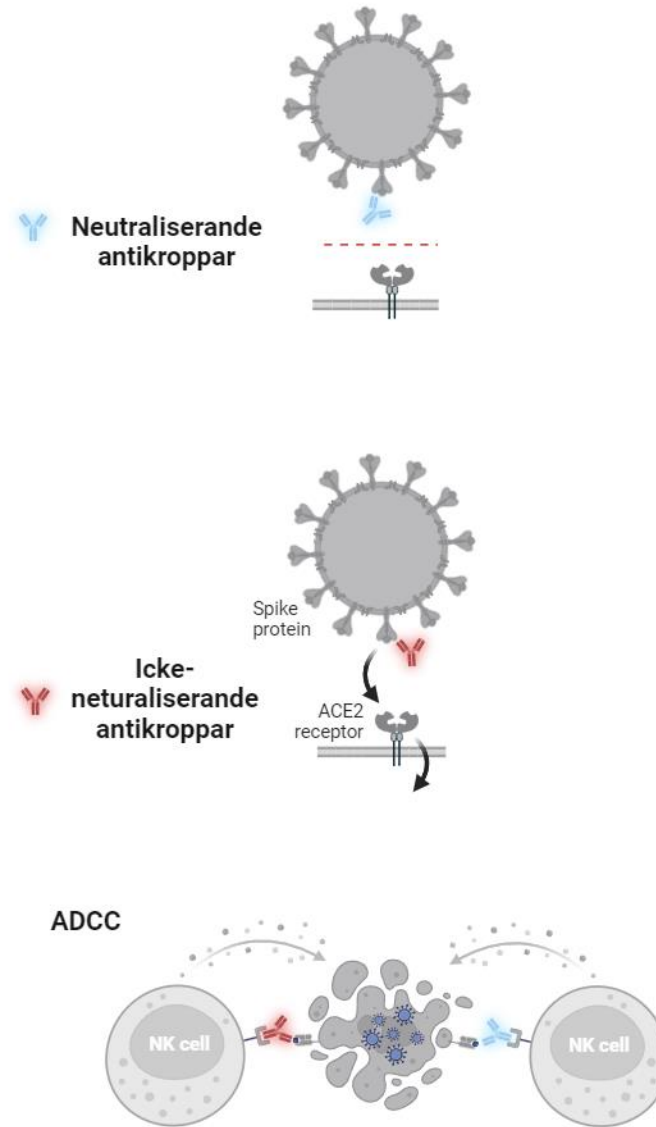
Innehåll i Ig-produkter

FDA anger minimumkoncentration av antikroppar mot:

- *Difteri*
- *Poliovirus 1, 2, och 3*
- *Mässling*

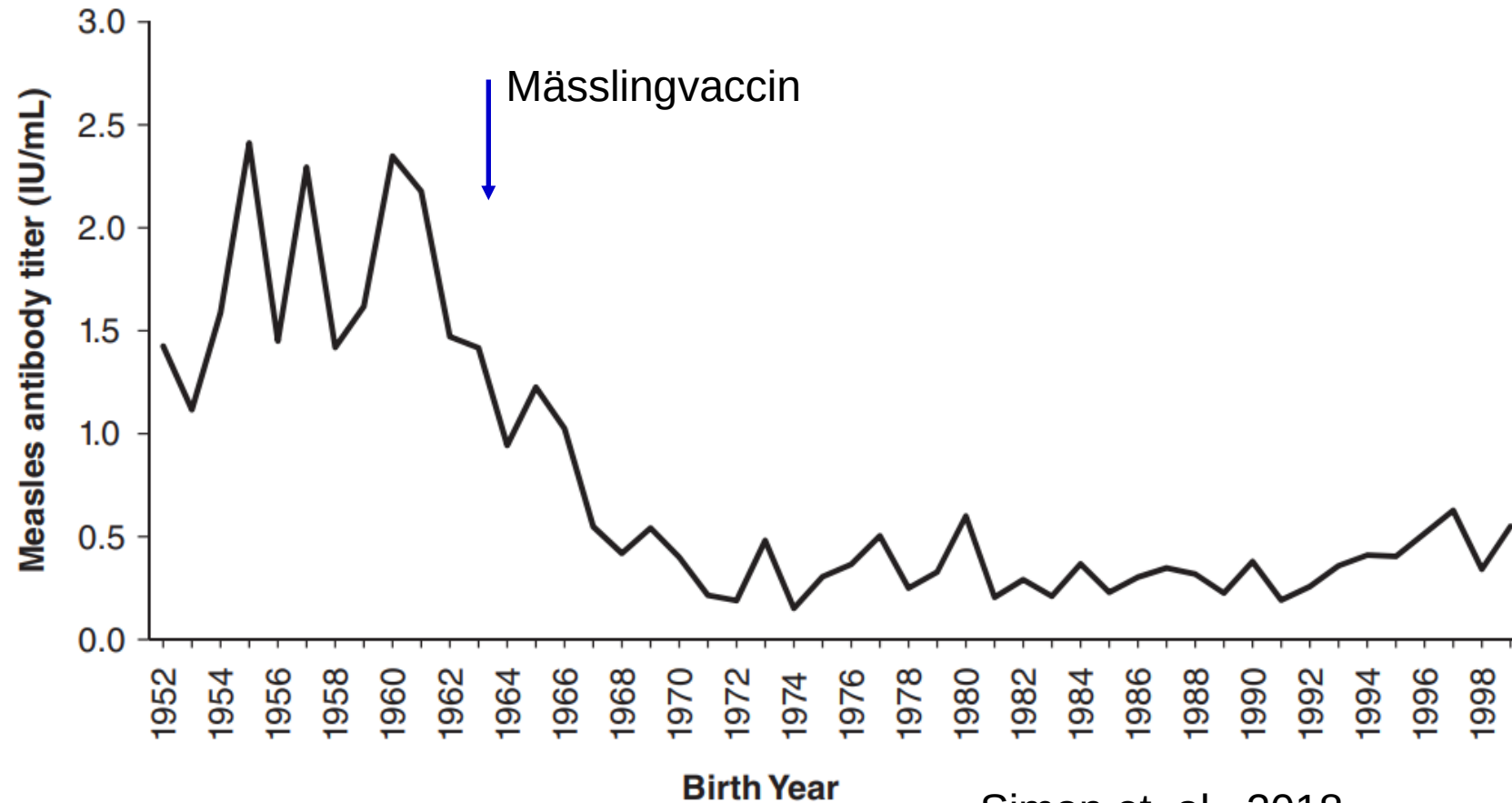
Övriga specificiteter monitoreras inte av industrin och få akademiska studier finns.

Skydd mot virus?



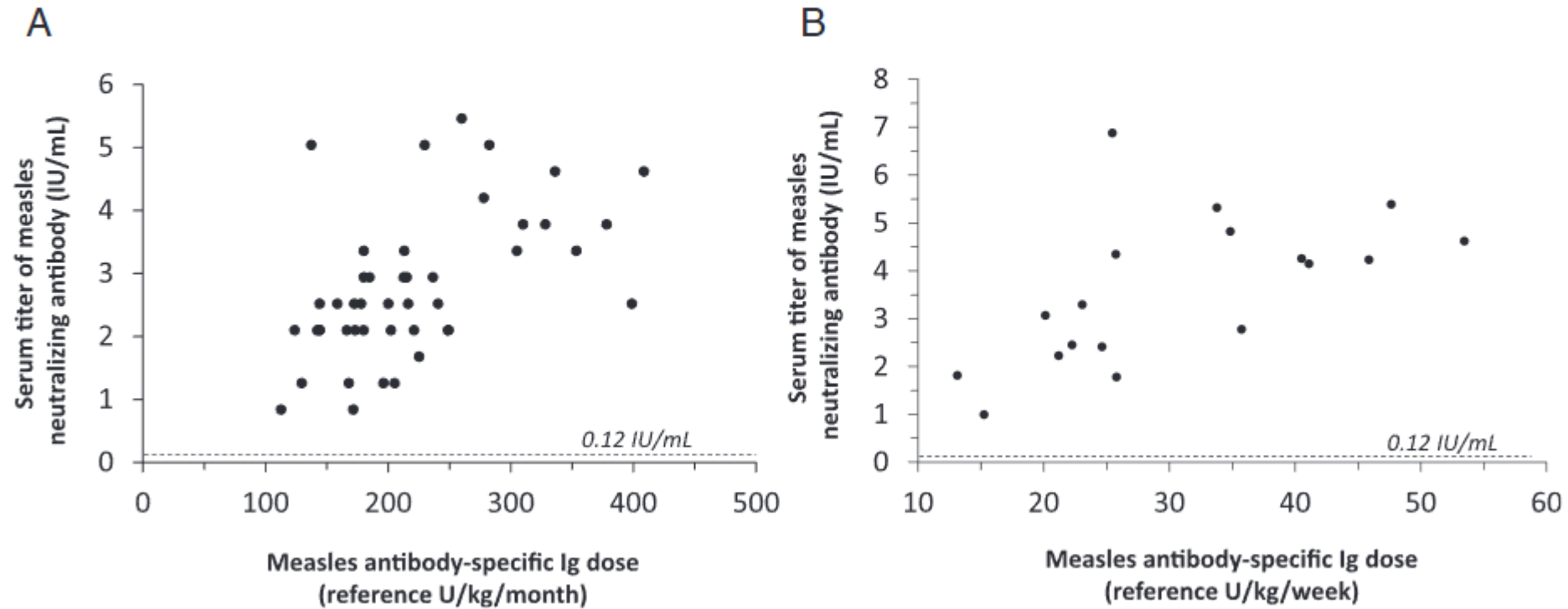
Lindahl, BioRender

Urval av studier - mässling



Simon et. al., 2018

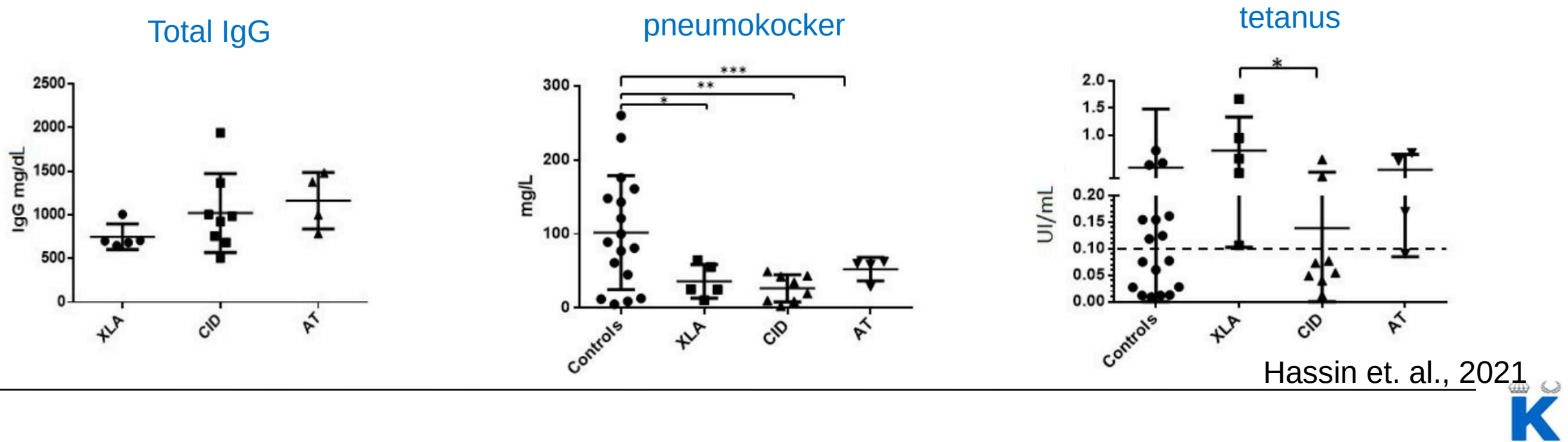
MEASLES NEUTRALIZING ANTIBODIES IN IG PRODUCTS



Simon et. al., 2018

Urval av studier

Total IgG reflekterar inte alltid mängden specifika antikroppar. Detta kan vara särskilt relevant för patienter med CID som kan ha produktion av ospecifika antikroppar.



Urval av studier

Stor variation avseende pneumokock-serotyper. Misstänkt suboptimala nivåer för vissa serotyper.

Knutsen et. al., 2015

Cirka 50 % högre nivåer avseende tetanus och difteri i plasma från USA jmf med EU

Lejtenyi and Mazer, 2007

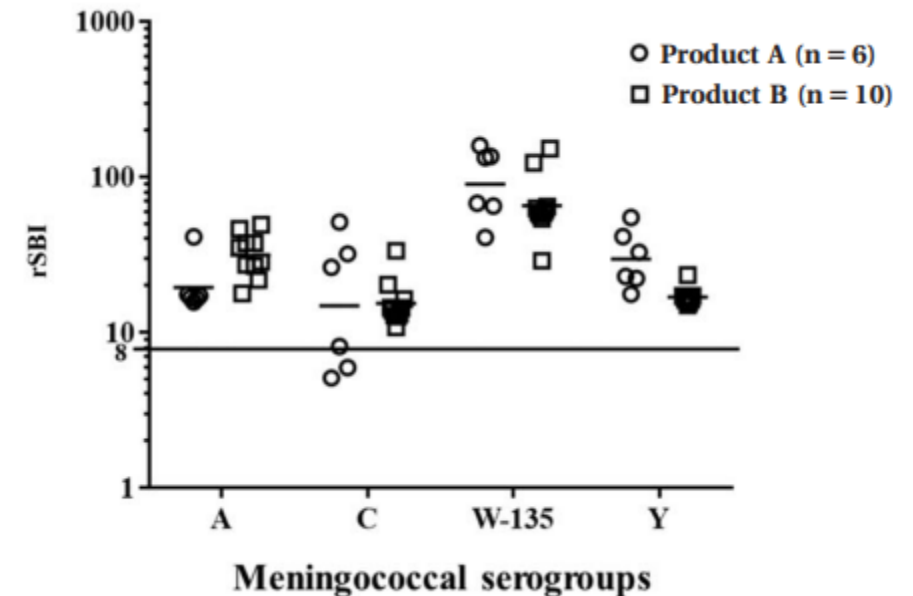
SCIG	
IgG, mg/dl	945 ± 237
Spn, % protective serotypes	58.2 ± 23.3
Spn serotypes, % protective	
1	15.4
3	61.5
4	15.4
6B	46.2
7F	84.6
9V	23.1
11A	61.5
12F	61.5
14	92.3
15B	100
18C	38.5
19F	92.3
23F	46.2
33F	100

(% av individer med skyddande nivåer)

Urval av studier

Tillräckliga mängder antikroppar mot hepatit A, Hib, pneumokocker, och meningokocker (trots låg incidens/vaccinationsgrad). Obs serogrupp C.

Stor variation avseende anti-HBs och i vissa fall under skyddande nivå (plasma från Japan).



Lee et. al., 2016

Lee et. al., 2017

Urval av studier

Tillräckliga mängder antikroppar mot B. pertussis och i de flesta fall mot meningokocker (serumprover under substitution).

Särskilt låga titrar mot *meningokocker grupp C* vilket möjligen kan motivera vaccinering.

Adam et. al., 2015

Projekt: Ig produkter på Karolinska



- Samlar alla prov löpande
- Från starten av pandemin
- Äldsta producerad maj 2017

Journal of Clinical Immunology (2022) 42:1130–1136
<https://doi.org/10.1007/s10875-022-01283-9>

ORIGINAL ARTICLE

Neutralizing SARS-CoV-2 Antibodies in Commercial Immunoglobulin Products Give Patients with X-Linked Agammaglobulinemia Limited Passive Immunity to the Omicron Variant

Hannes Lindahl^{1,2} · Jonas Klingström³ · Rui Da Silva Rodrigues¹ · Wanda Christ³ · Puran Chen³ · Hans-Gustaf Ljunggren³ · Marcus Buggert³ · Soo Aleman^{3,4} · C. I. Edvard Smith^{4,5} · Peter Bergman^{4,5} 

Received: 21 March 2022 / Accepted: 26 April 2022 / Published online: 11 May 2022
© The Author(s) 2022

Journal of Clinical Immunology (2023) 43:1075–1082
<https://doi.org/10.1007/s10875-023-01486-8>

ORIGINAL ARTICLE

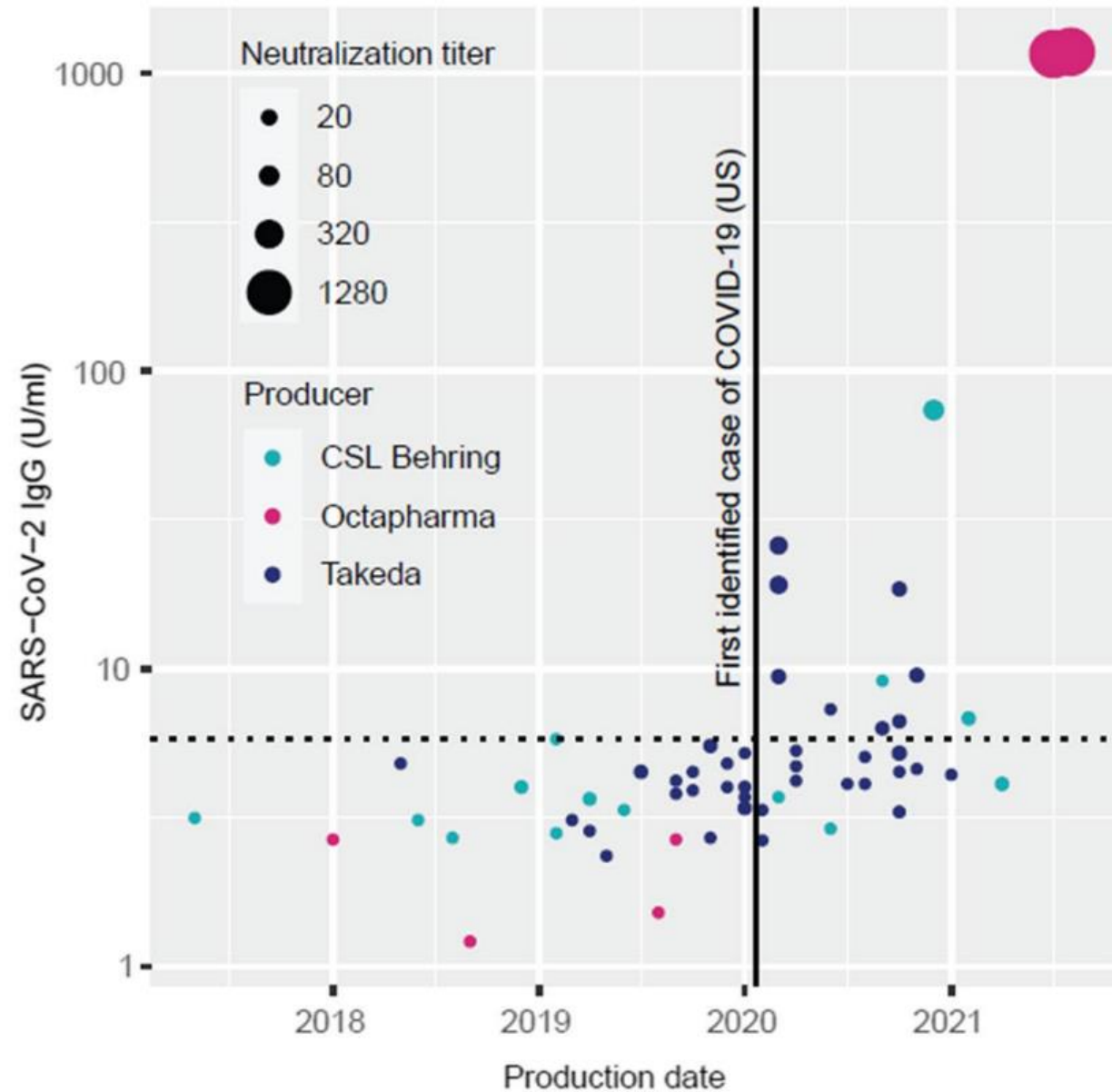
SARS-CoV-2 Antibodies in Commercial Immunoglobulin Products Show Markedly Reduced Cross-reactivities Against Omicron Variants

Hannes Lindahl^{1,2}  · Puran Chen³ · Mikael Åberg⁴ · Hans-Gustaf Ljunggren³ · Marcus Buggert³ · Soo Aleman^{3,5} · C. I. Edvard Smith^{5,6} · Peter Bergman^{1,5,6}

Received: 1 February 2023 / Accepted: 4 April 2023 / Published online: 14 April 2023
© The Author(s) 2023

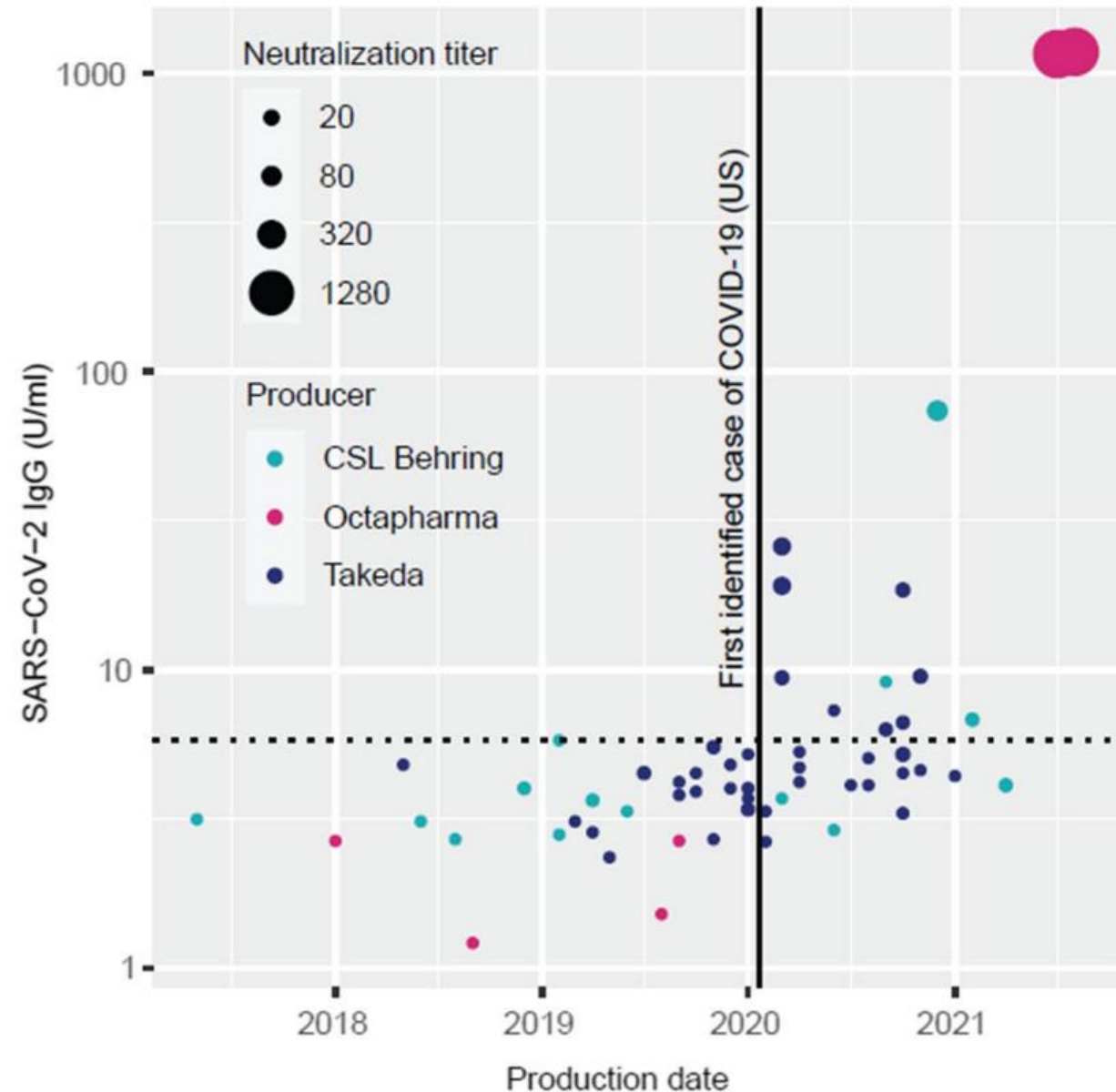
Studie I

1. Anti-S1-konzentration
2. virusneutralization

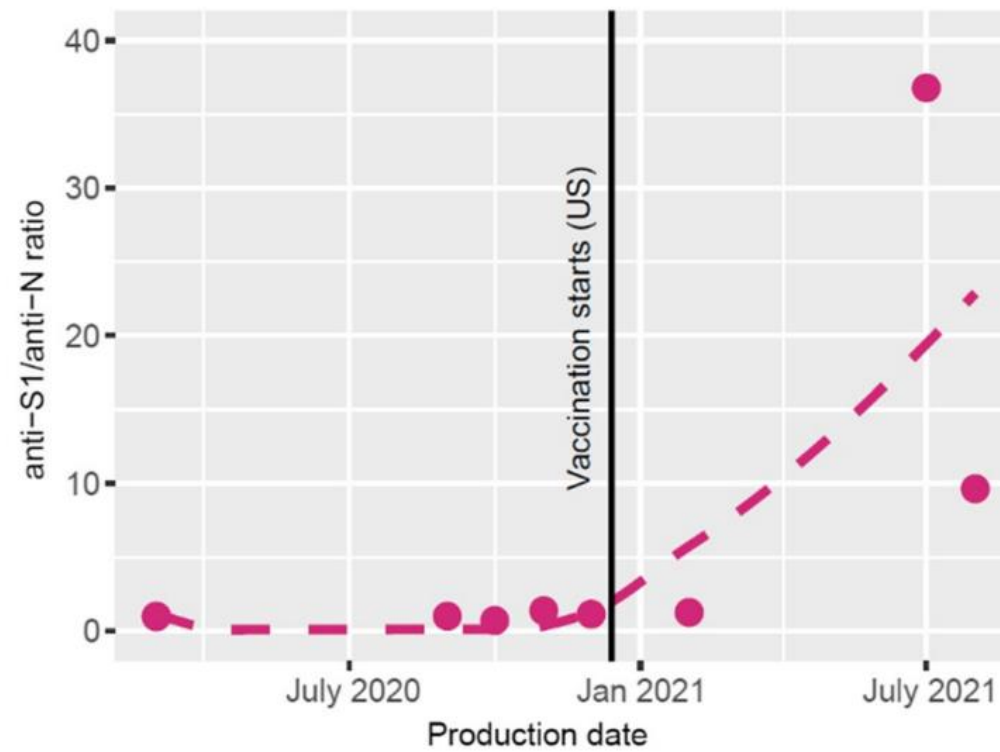


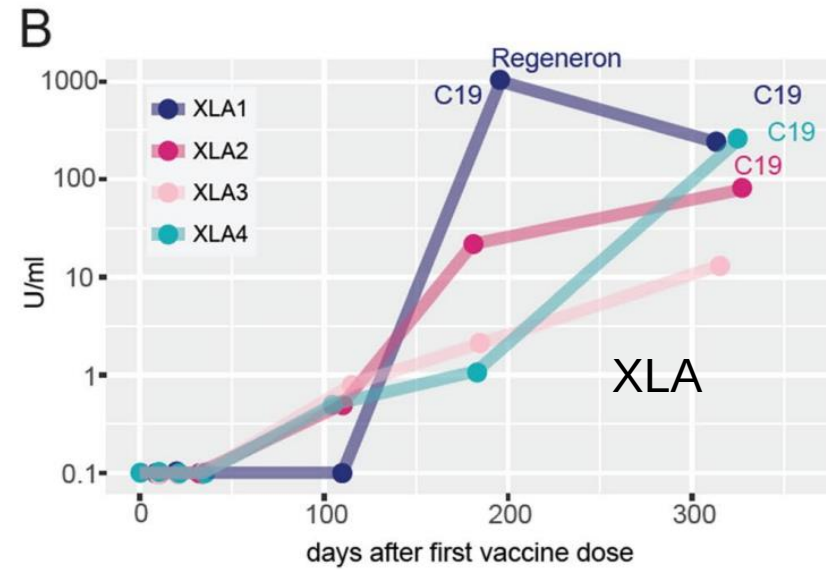
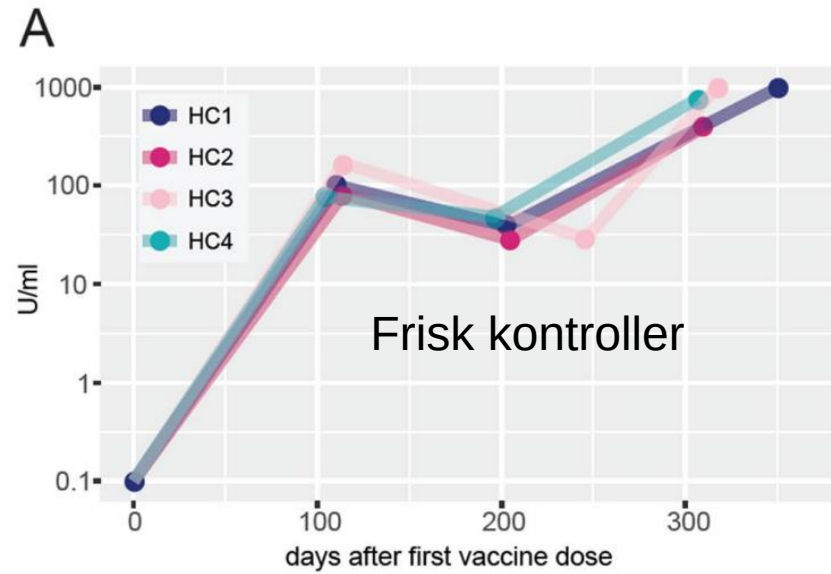
Studie I

Drygt ett år innan
antikroppar med hög
neutraliserande förmåga
detekteras.

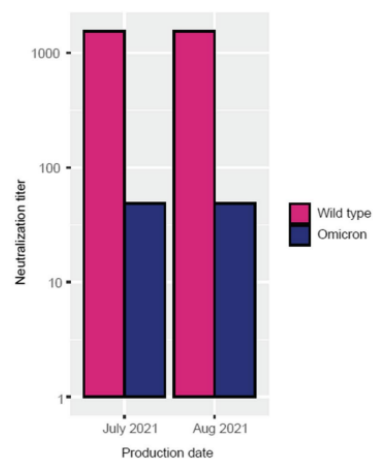
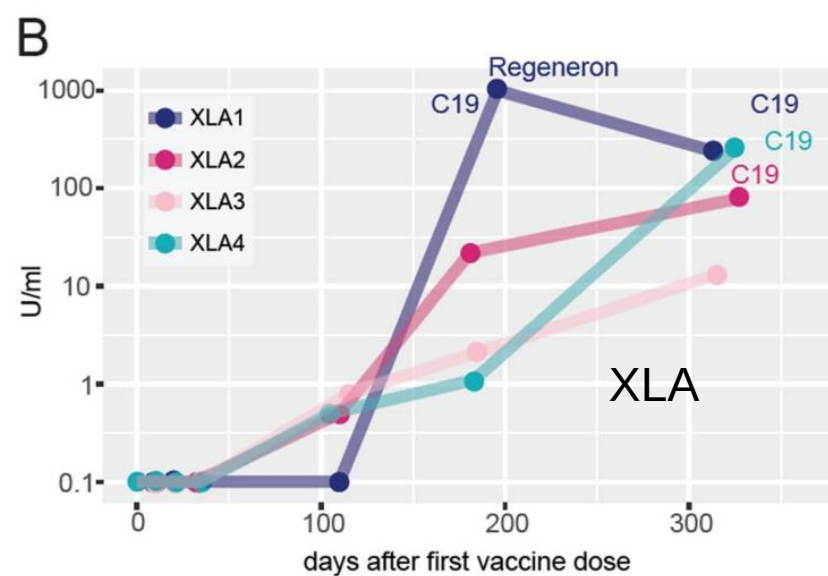
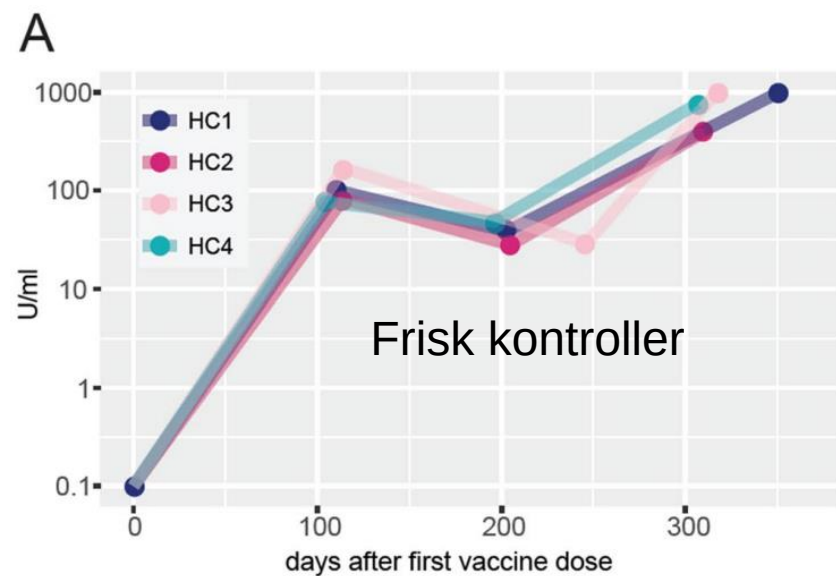


Antikropparna är från vaccinering





SARS-CoV-2 -
antikroppar
detekteras i prov från
XLA-patienter

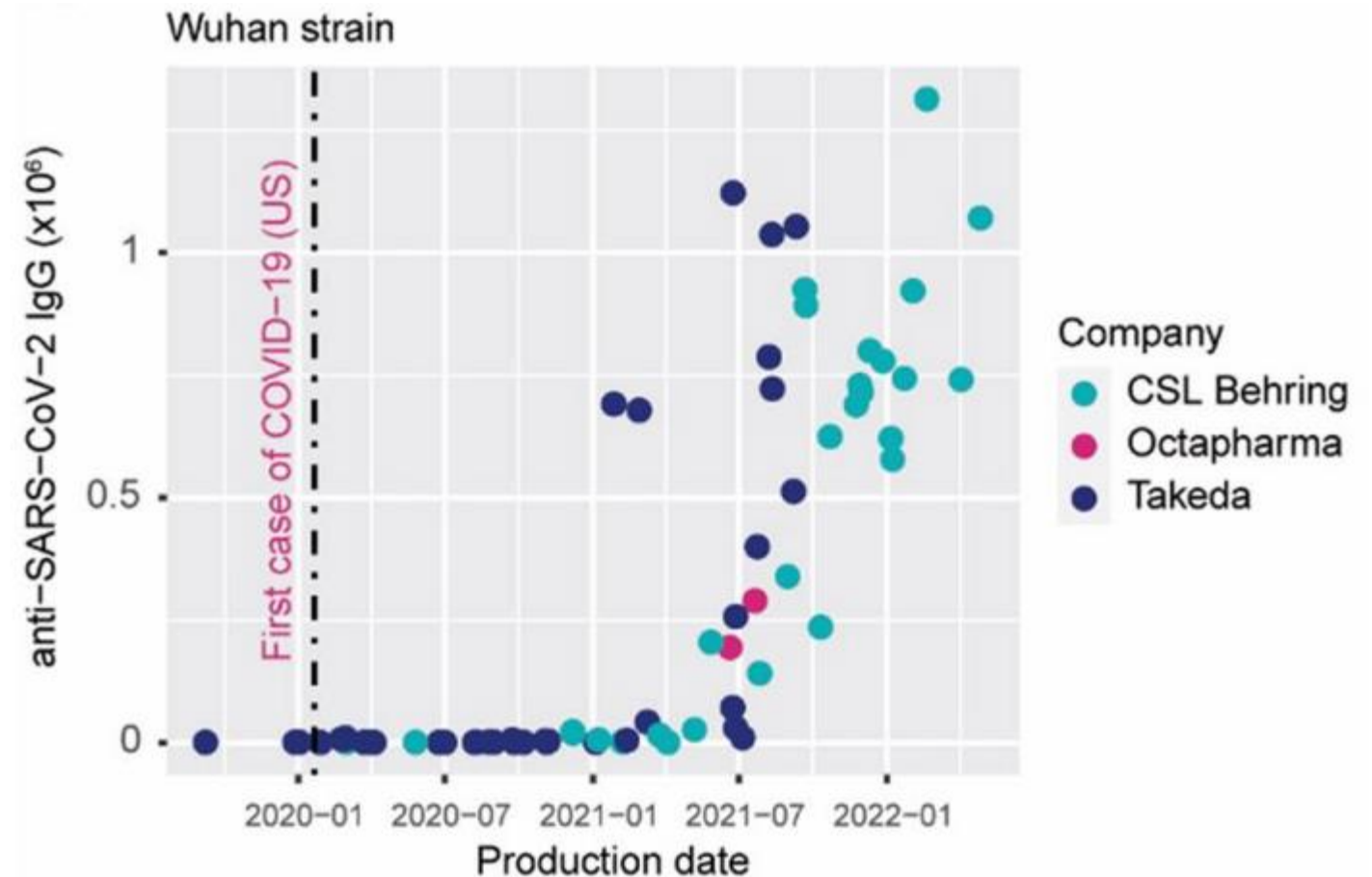


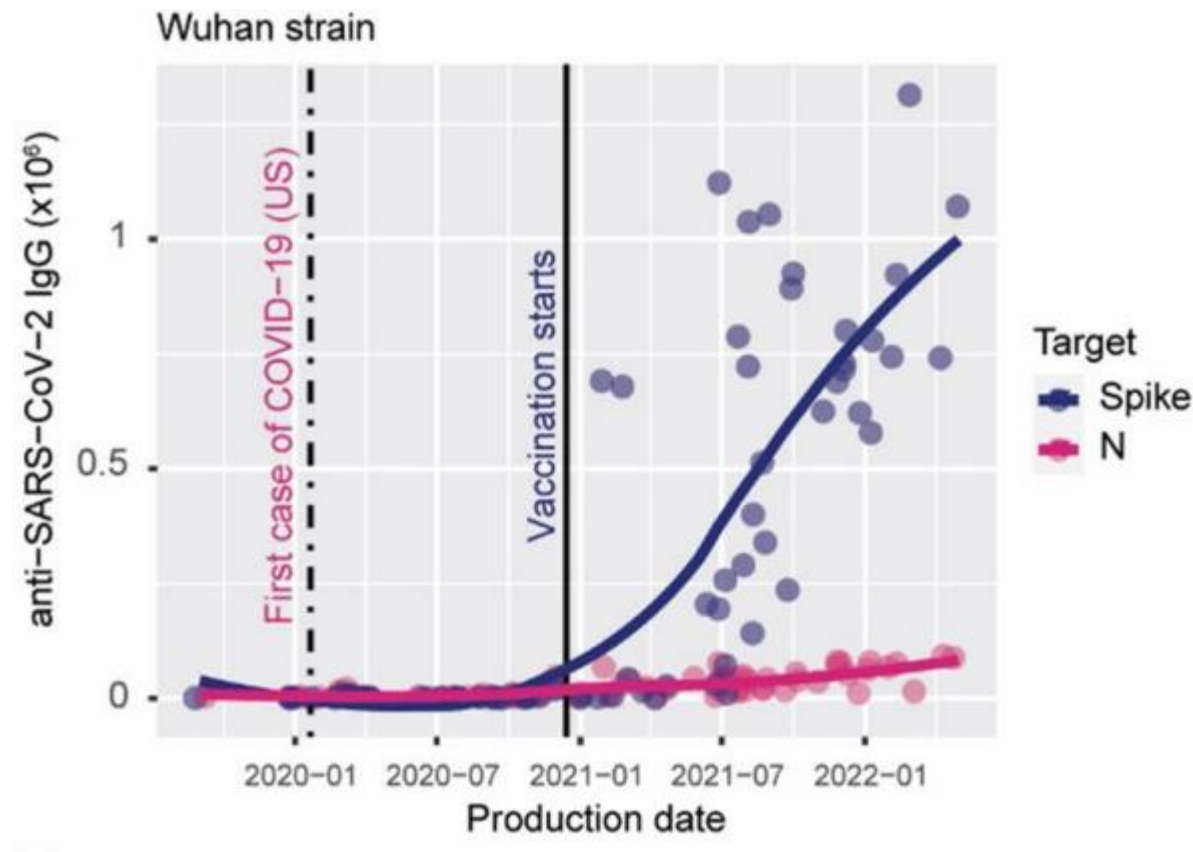
32x sämre
neutraliserande
förmåga mot
omikron

Studie II

Insamlade t.o.m. september 2022. Analyserade med Meso Scale Discovery (MSD) i Uppsala.

1. Anti-S1-koncentration
2. pseudoneutralization





Fortfarande antikroppar
från vaccination

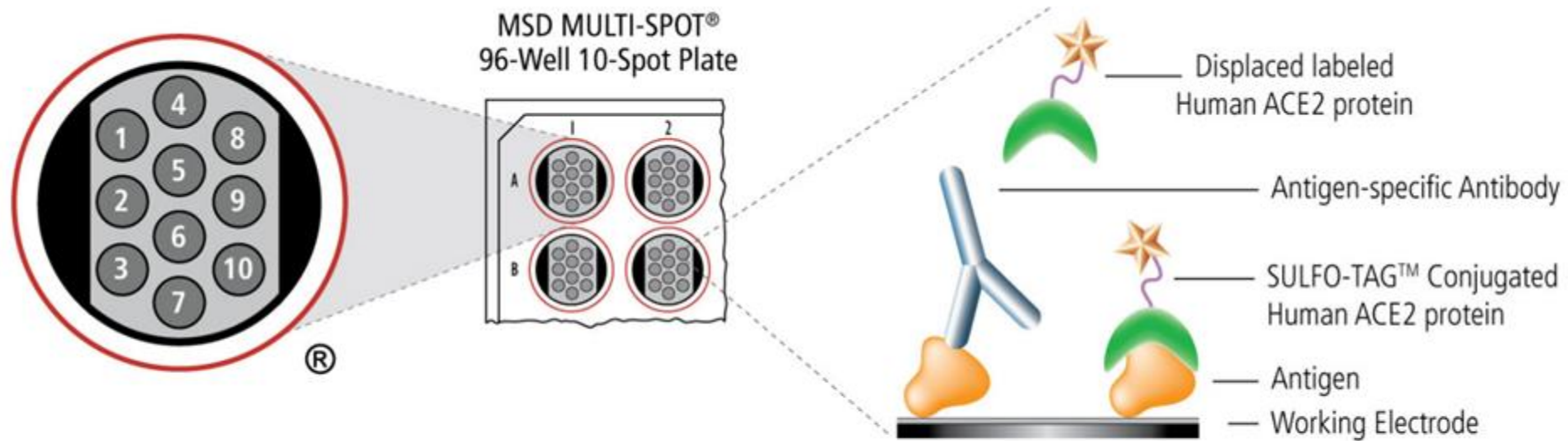
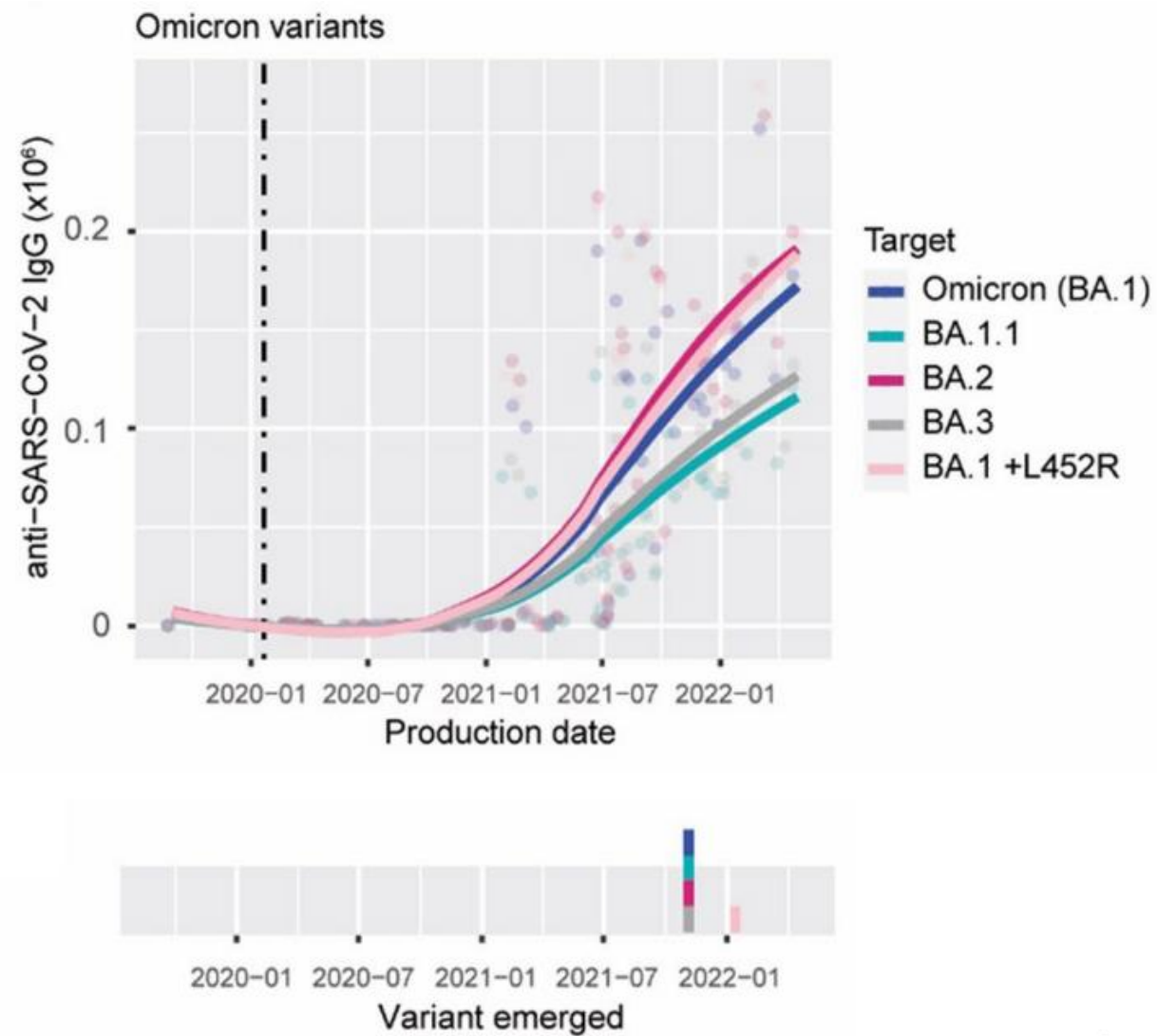
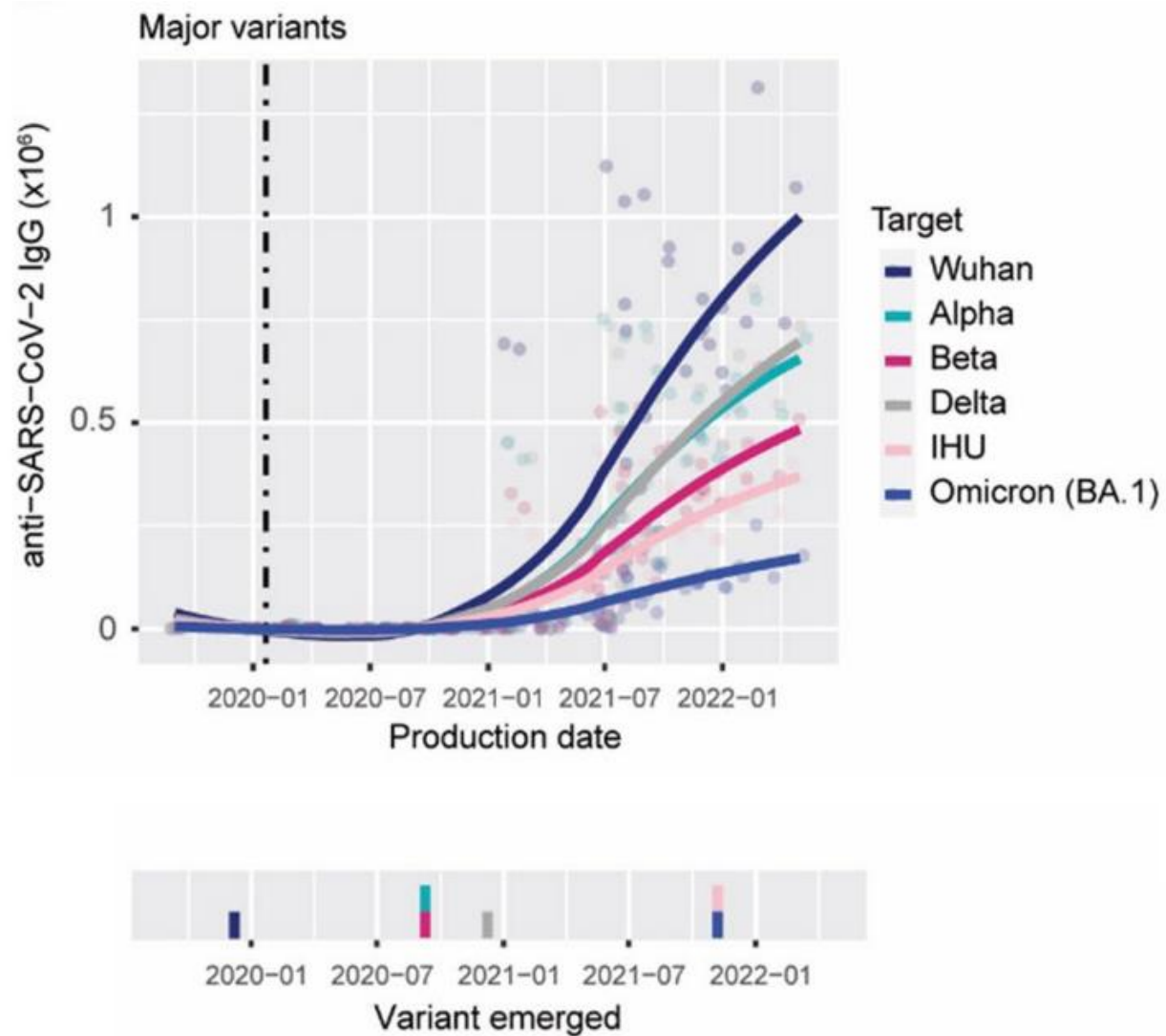
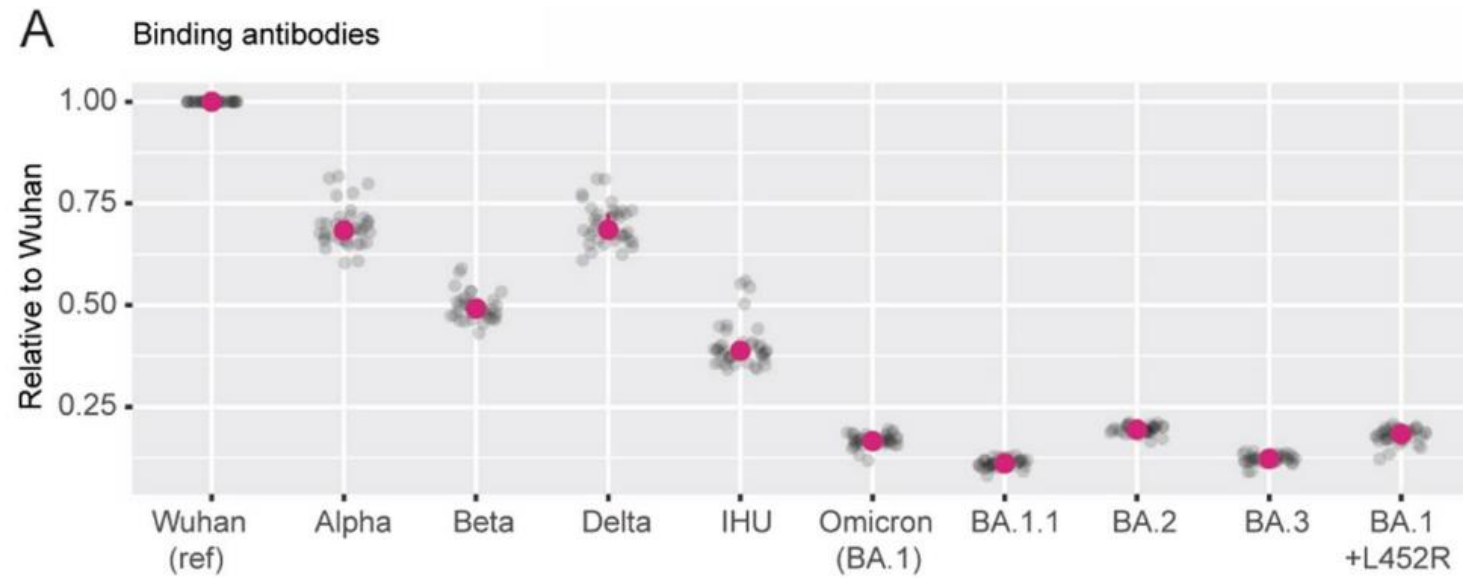
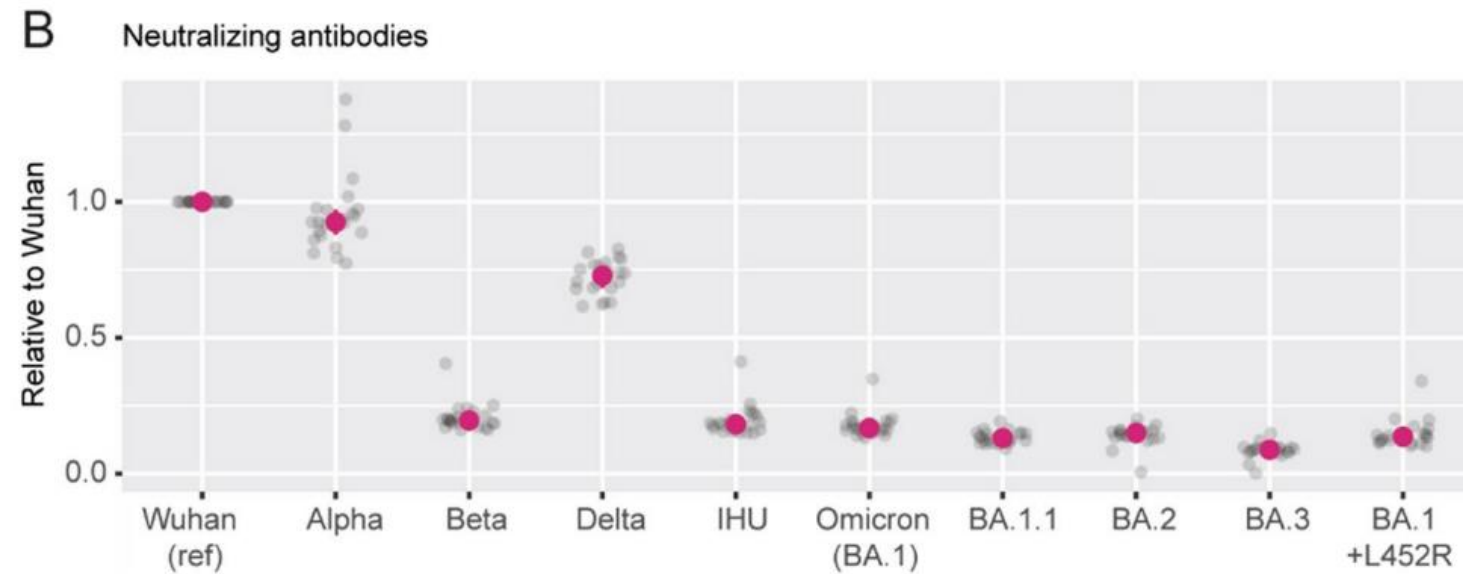


Figure 1. Schematic for V-PLEX COVID-19 ACE2 Neutralization Kits.





Varierande
grad av
korsreaktivitet



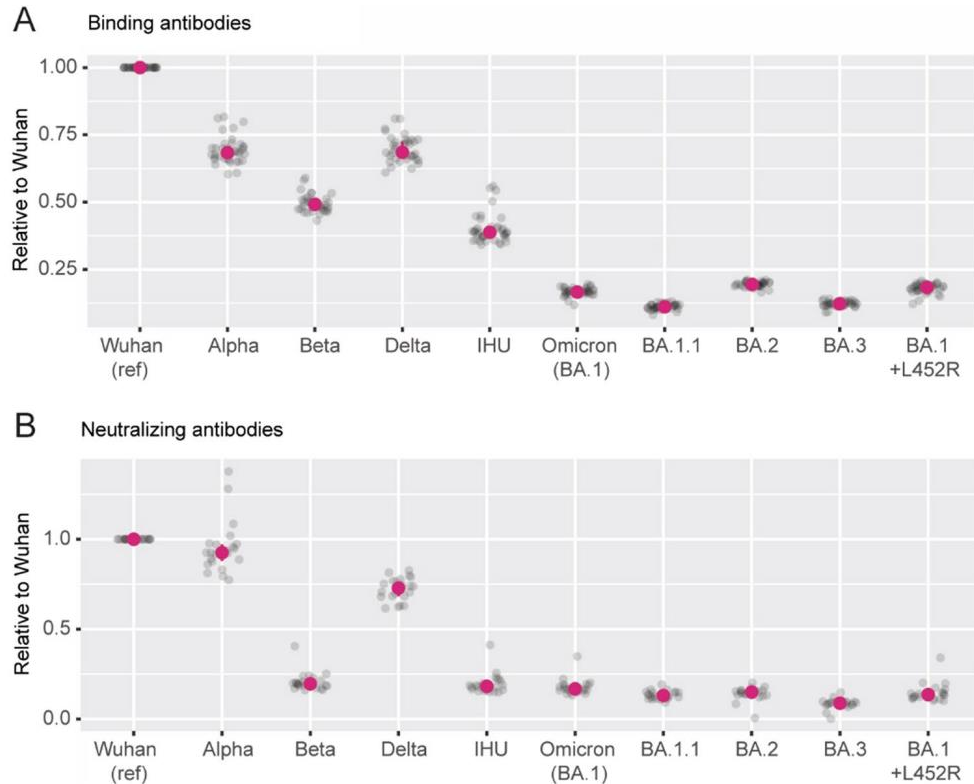
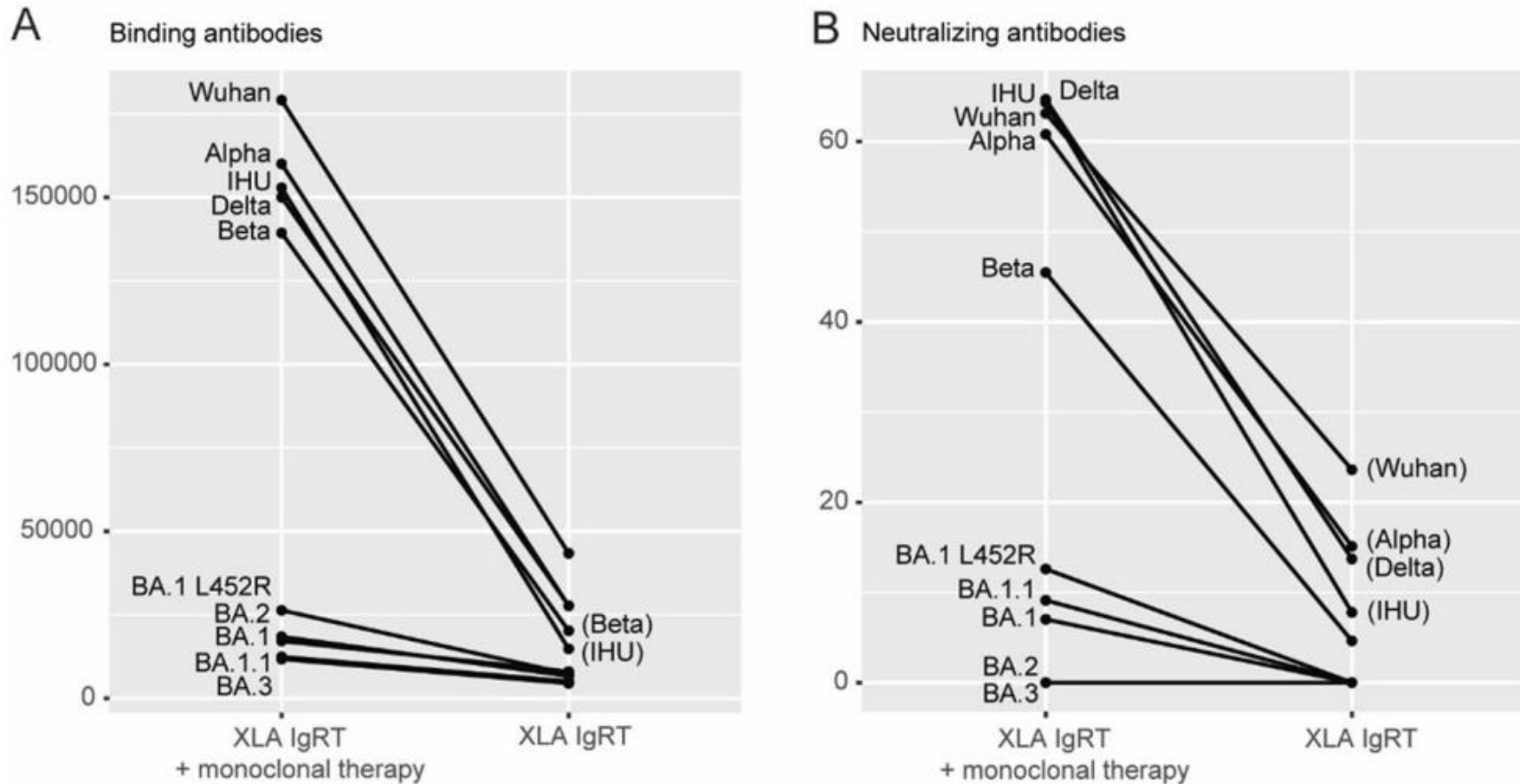


Table S1. Nine SARS-CoV-2 variants and associated spike protein mutations

SARS-CoV-2 variant	First detected	Spike protein mutations
Alpha (B.1.1.7)	Sep 2020	69del, 70del, 144del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H
Beta (B.1.351)	Sep 2020	L18F, D80A, D215G, 241del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
Delta (B.1.617.2)	Dec 2020	T19R, G142D, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
B.1.640.2 (IHU)	Nov 2021	P9L, E96Q, 136del, 137del, 138del, 139del, 140del, 141del, 142del, 143del, 144del, R190S, D215H, R346S, N394S, Y449N, E484K, F490S, N501Y, D614G, P681H, T859N, D1139H
Omicron (BA.1)	Nov 2021	A67V, 69del, 70del, T95I, 142del, 142del, 144del, 145del, N211I, L212del, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F
Omicron (BA.1.1)	Nov 2021	BA.1 mutations with an additional R346K mutation
Omicron (BA.2)	Nov 2021	T19I, LPPA24-27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
Omicron (BA.3)	Nov 2021	A67V, 69-70del, T95I, G142D, 143del, 144del, 145del, N211I, 212del, G339D, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K
Omicron (BA.1+L452R)	Jan 2022	BA.1 mutations with an additional L452R mutation

Data from www.ecdc.europa.eu.

Återspeglas i serumprov från två XLA-patienter med SCIG.
(patienten till vänster har dessutom fått sotrovimab)



Sammanfattning

- Minst ett år innan antikroppar från en ny patogen inkorporeras i Ig-produkter
- Antikropps-nivåer i Ig-produkter avspeglades i patientprover
- Begränsad korsreaktivitet avseende SARS-CoV-2 varianter

Fortsatta planer

- > En uppföljande artikel med nya SARS-CoV-2 varianter
- > Jämförelse av HBc-reaktivitet i olika produkter (under review)

Tack!

Peter Bergman

Susanna Hansen

Edvard Smith

Jonas Klingström

Rui Rodriguez

Mikael Åberg

