

# **Covid-19 vaccin till vuxna patienter med immunsuppressiv sjukdom och immunmodulerande behandling**

## **Innehållsförteckning**

- 1. Bakgrund och process**
- 2. Omfattning**
- 3. Begränsningar**
- 4. Sammanfattning och generella rekommendationer**
- 5. Bakgrund**
- 6. Bedömning av det vetenskapliga underlaget**
- 7. Patientgrupper**
  - 7.1 Reumatologi**
  - 7.2 Dermatologi**
  - 7.3 Neurologi**
  - 7.4 Gastroenterologi**
  - 7.5 Nefrologi (kronisk njursvikt)**
  - 7.6 Hematologi och onkologi (inkl. stamcellstransplanterade)**
  - 7.7 Organtransplanterade**
  - 7.8 Primär immunbrist**
- 8. Covid-19 vaccination efter genomgången covid-19**
- 9. Covid-19 vaccinering av patienter som behandlats för covid-19 med monoklonala antikroppar eller konvalescentplasma**
- 10. Extrados eller tidigarelagd booster**
- 11. Hushållskontakter**
- 12. Tabell Immunologiskt svar efter covid-19 vaccin beroende på immunmodulerande behandling**
- 13. Referenser**

## **1. Bakgrund och process**

Målgruppen för vårdprogrammet är i första hand kliniskt verksamma infektionsläkare. Syftet är att ge en uppdatering av aktuella studier och praktisk vägledning i valet av lämplig vaccinationsregim till immunsupprimerade patienter samt en uppskattning av den förväntade skyddseffekten mot covid-19 i aktuell patientgrupp.

Denna första version publiceras som ett "pre-print", att betrakta som en öppen remissrunda för kommentarer angående både form och innehåll från både infektionskollegor och kollegor från berörda specialiteter. Vi har i samråd med SILFs styrelse bedömt att det finns en praktisk nytta

för kliniska kollegor med att lägga ut dokumentet i sin nuvarande form. Dokumentet kommer att revideras under hösten 2021.

Rekommendationerna är baserade på analys av publicerade och "pre-print" versioner av vetenskapliga artiklar till och med slutet på juni 2021, i förekommande fall på relevanta specialitetsföreningars och dito internationella riktlinjer samt på gruppens samlade kliniska erfarenheter.

Programgruppen för vaccinationer bildades hösten 2020 och består av:

Martin Angelin, Umeå

Helena Hervius Askling, Stockholm (sammankallande)

Fredrik Kahn, Lund

Anna Ljunghill-Hedberg, Uppsala

Anja Rosdahl, Örebro

Paul Skorup, Uppsala

Simon Werner, Malmö

Susanne Woxenius, Göteborg

Samtliga medlemmar i vårdprogramgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Sammankallande för vårdprogramgruppen har tillsammans med SILF:s styrelse, representerad av vice ordförande, bedömt att inget jäv föreligger som hindrar någon av medlemmarnas oberoende deltagande i vårdprogramgruppen. Jävsdeklarationerna kan tillgängliggöras i sin helhet efter förfrågan till SILFs styrelse, via vice ordförande.

## **2. Omfattning**

Dokumentet avser de av Europeiska läkemedelsverket (EMA) nu godkända vaccinen mot covid-19; Comirnaty (mRNA vaccin; BNT162b2, Pfizer), Spikevax (mRNA vaccin; mRNA-1273 Moderna) och Vaxzevria (vektorbundet vaccin; ChAdOx1, AstraZeneca).

## **3. Begränsningar**

Dokumentet gör inte anspråk på att vara dagsfärskt eller helt fullständigt. Vidare är det ett övergripande dokument och respektive specialistområde har troligen den bästa och senaste uppdateringen av aktuell kunskap som berör just deras, ibland väldigt små, patientgrupper och behandlingar. Vi har stämt av med respektive nationell specialitetsförening angående detta dokument och välkomnar löpande kommentarer och förslag på tillägg. I denna version omfattas inte patientgruppen hiv-positiva personer.

Kunskapen om SARS-CoV-2 och covid-19 utvecklas snabbt. Den som använder informationen i detta dokument skall alltid själv värdera informationen och vid behov bekräfta den med andra källor innan den används som vägledning vid utarbetande av lokala styrdokument, medicinsk rådgivning eller behandling.

## 4. Sammanfattning och generella rekommendationer

- Patienter med immunmodulerande behandling rekommenderas covidvaccination med två doser även om patienten haft covid-19. Då antikroppssvaret är sämre, eller t o m uteblir helt efter första vaccindosen till immunsupprimerade, rekommenderas att de två doserna ges utan förlängt intervall för att så snart som möjligt erhålla ett optimalt skydd.
- mRNA-vacciner är mer välstuderade i den aktuella gruppen men det finns inga övertygande data som säger att denna vaccintyp skulle skydda patientgruppen bättre mot sjukdom än adenovirusvektorvaccin.
- Med nuvarande uppföljningstid finns det inga säkerhetssignaler avseende försämring av sjukdom eller allvarliga biverkningar som talar mot vaccinering. Risken för svår covid-19 överväger eventuella ovanliga allvarliga biverkningar.
- Vaccinera om möjligt före insättande av immunmodulerande behandling.
- Vid skovvis förloppande sjukdom bör man sträva efter att vaccinera i stabilt skede.
- I nuläget rekommenderas ingen generell förskjutning eller uppehåll i den immunmodulerande behandlingen i samband med vaccinationen. Dock finns undantag såsom anti-CD20 (t ex rituximabterapi) då vi rekommenderar att man vaccinerar minst 6 månader efter senaste dos för optimering av priming, samt vänta minst 2 veckor innan ny rituximabdos ges.
- Hushållskontakter bör vara vaccinerade
- Patientgruppen bör informeras om att de har högre risk för svår covid-19 och kan förväntas ha ett sämre vaccinskydd mot sjukdom än immunfriska personer i motsvarande ålder.
- Patientgruppen bör prioriteras när nationella riktlinjer om påfyllnadsdos kommer, och det är särskilt angeläget för de med kraftig immunsuppression.

## 5. Bakgrund

mRNA- och vektorburen DNAteknologi har senaste åren utvecklats mycket och viss erfarenhet finns från cancerbehandling bl a mot ALL. Varken mRNA-vaccinen eller de icke-replikerande vektorvaccinen är levande vaccin och kan därför *inte* orsaka sjukdomen covid-19. Det föreligger heller ingen risk för integration av virusDNA.

Immunosupprimerade är en mycket heterogen grupp både avseende bakomliggande sjukdom och eventuell behandling. Tidigare erfarenheter av vaccination av immunsupprimerade med traditionella vaccin är blandade, men kan grovt generaliseras till att man bör förvänta sig ett sämre vaccinsvar och därmed sämre skydd mot sjukdom.

I fas 3 studierna för samtliga tre godkända covid-vaccin var immunsupprimerade patienter exkluderade. Studier avseende covid-vaccination till olika immunsupprimerade grupper respektive läkemedel är begränsade och aktuella rekommendationer blir därför i nuläget ofta av mer generell karaktär.

Folkhälsomyndigheten har en kort övergripande rekommendation om covid-vaccin till patienter med nedsatt immunförsvar och/eller autoimmun sjukdom: *Personer som är 18 år och äldre, med hög risk för svår sjukdom pga. dialys (peritoneal- eller hemodialys), benmärgs- eller organtransplantation och som kan ha ett lägre immunsvar efter vaccination, rekommenderas vaccination med någon av de godkända mRNA-vaccinerna [1].*

## 6. Bedömning av det vetenskapliga underlaget

### Urval av kunskapsunderlag

I första hand har review-granskade vetenskapliga arbeten använts, men då ny kunskap just nu genereras i en hög hastighet har även så kallade "pre-prints" använts om de av vårdprogramgruppen bedömts ha god kvalitet och bidra med ny viktig data. Den evidens som hittills finns avseende vaccin mot covid-19 till immunosupprimerade håller överlag inte en tillräckligt hög kvalitet föra att det ska vara meningsfullt med en formell evidensgradering. Istället har tiden prioriterats till att ta fram en första version av vårdprogrammet. Vårdprogramgruppen har även i förekommande fall valt att hänvisa till redan befintliga rekommendationer från myndigheter och andra specialitetsföreningar som bedömts vara relevanta.

### Tolkning av vaccineffekt

För att värdera vaccinet verkliga skyddseffekt mot covid-19 krävs, trots hög smittspridning i samhället, omfattande placebokontrollerade studier. För medicinska subgrupper som t ex immunosupprimerade är det i stort sett omöjligt att rekrytera en tillräckligt stor homogen grupp för att påvisa skydd mot sjukdom. I vaccinstudier används därför ofta s k korrelat för skydd mot sjukdom t ex antikroppar, där det finns kännedom om att en viss nivå medför skydd mot sjukdom. För covid-19 finns i dagsläget inga säkra immunologiska korrelat, dvs vi vet inte vilken nivå på antikroppar eller specifika T-celler som skyddar. Aktuella studier på immunosupprimerade kan därför inte med säkerhet uttala sig om skyddseffekt utan ger enbart en fingervisning i vilken utsträckning patientgruppen fått ett immunologiskt svar efter vaccination.

### Antikroppar mot Sars-CoV-2

De flesta studier avseende immunsvaret efter covidvaccin har fokuserat på antikroppsutveckling, främst IgG men även IgM riktade mot virusets spikeprotein(S). Det finns olika kommersiella kit med olika cut-off och jämförelse saknas. Det finns inte heller tydligt definierat vilka antikropps nivåer som talar för skydd mot sjukdom. Antikroppar mot spikeproteinets S1-enhet, inklusive receptor binding domain (RBD), bildas vid såväl sjukdom som vaccination, medan antikroppar mot nucleocapsid(N)-proteinets endast bildas vid sjukdom. Analys av dessa antikroppar kan därför användas för att differentiera immunsvaret efter genomgången sjukdom respektive vaccination om prov före vaccinationsstart saknas.

Utöver total nivå av Sars-CoV-2 antikroppar kan antikropparnas neutraliseringsförmåga (NT) mot specifika virusstammar utvärderas. Både total antikropps nivå och NT ger viss indikation om förmågan att svara immunologiskt på vaccinet, men innebär i nuläget inga säkra uppgifter om skydd.

Generell analys av Sars-CoV-2 antikroppar som uppföljning efter vaccination rekommenderas i nuläget inte. De antikroppstest som erbjuds inom klinisk verksamhet är framtagna för diagnostik i utredningssyfte och för att identifiera pågående eller genomgången klinisk sjukdom, inte vaccinsvar. För den enskilde individen kan det ändå, i specialfall, vara av värde att göra antikroppstest om man är tydlig med tolkningen av resultatet. Förekomst av antikroppar talar för genomgången sjukdom eller ett immunologiskt svar på vaccinet, men är ingen garanti för skydd mot sjukdom. Avsaknad av antikroppar utesluter inte heller skydd. Alla bör oavsett antikropps nivå följa Folkhälsomyndighetens förhållningsregler för att undvika smitta med covid-19.

### Cellulär immunitet mot Sars-CoV-2

Cellulär immunitet kan mätas i såväl antal Sars-CoV-2 specifika T- och B-celler, deras produkter (cytokiner) samt förmåga till aktivering vid stimulering med Sars-CoV-2 proteiner t ex spike protein och nukleokapsid. Även här kan en jämförelse mellan immunsupprimerade och friska kontroller ge en indikation om gruppens förmåga att svara immunologiskt på vaccinet, men är inte tillförlitligt för bedömning av skydd mot sjukdom, då riktvärden korrelerade till skydd saknas.

Uppföljning av cellulär immunitet efter vaccination rekommenderas inte på individnivå utan endast inom ramen för forskning.

## **7. Patientgrupper med immunsuppressiv sjukdom eller behandling**

### **7.1 Reumatologi**

De senaste decennierna har inneburit en revolutionerande utveckling avseende möjligheter att med immunmodulerande läkemedel behandla många patienter inom den stora gruppen reumatologiska sjukdomar. Patientgruppen dominerar avseende riktlinjer och forskningsstudier om vacciner och immunmodulerande läkemedel, vilket även gäller för covidvaccin. I en stor svensk kohort har patienter med inflammatoriska ledsjukdomar visats ha en viss ökad risk för covid-19 associerad morbiditet och mortalitet [2].

#### **Nationella eller internationella riktlinjer**

Gemensamt för samtliga riktlinjer är att vaccination rekommenderas till alla patientgrupper och att man inte har sett några allvarliga biverkningar specifikt för den aktuella patientgruppen.

Svensk reumatologisk förening(SFR) har en patientrekommendation från juni 2021 [3] där man i nuläget inte rekommenderar paus eller utsättning av immunmodulerande / anti-reumatiska läkemedel i samband med vaccination. Undantaget är patienter som behandlas med rituximab där SFR skriver att de bör vaccineras minst 4-6 månader efter sista rituximab-behandlingen.

Det Europeiska Reumatologiska nätverket EULAR betoner i sina rekommendationer att patientgruppen rekommenderas vaccination.

De brittiska rekommendationerna är av övergripande karaktär men tydliggör att, om möjligt, covid-19 vaccin bör ges före immunsuppression samt att rituximab bör vänta till minst 2 veckor efter 2:a vaccindosen [4].

Den kanadensiska specialitetsföreningens rekommendationer innehåller detaljerade tabeller som åskådliggör övervägandet risk/nytta utifrån aktuella data och vaccintyp. De hänvisar avseende rituximab till sina generella vaccinrekommendationer att vaccinering bör skjutas upp 4-5 månader efter givet rituximab, samt att när vaccin givits vänta minst 4 veckor till läkemedlet ges [5].

American College of Rheumatology (ACR) publicerade i juni 2021 version 2 av sina riktlinjer [6]. De är relativt omfattande och detaljerade avseende rekommendation för tillfällig och kortvarig utsättning av vissa läkemedel (till exempel metotrexat, MMF, JAK-hämmare, abatacept) i samband med vaccinering, om så är möjligt för grundsjukdomen. Resonemanget grundar sig oftast på erfarenheter av andra vacciner och möjligheten till optimal priming för bästa vaccinskydd på sikt.

#### **Publicerade studier**

I en Indisk studie, med fokus på biverkningsrapportering, följde man upp 724 patienter som hade fått minst en dos Comirnaty(11%) eller Vaxzevria (86%). Majoriteten av patienterna

(n=513) hade autoimmuna reumatiska sjukdomar (AIRD) och av dessa behandlades ca 10% med biologiska läkemedel och övriga med konventionella DMARDS. Inga allvarliga biverkningar rapporterades. Fem patienter upplevde uppblussande artrit, som varade upp till fem dagar efter vaccination. Man såg ingen skillnad i biverkningsfrekvens mellan grupperna AIRD och non-AIRD [7].

En Israelisk studie noterade sex fall av Herpes Zoster(HZ) efter vaccination med Comirnaty i en kohort av patienter med autoimmun inflammatorisk reumatisk sjukdom (n=491), varav fem milda manifestationer och en zoster ophthalmicus. Alla utom ett fall inträffade inom 2 veckor efter dos 1, och ett fall inträffade två dagar efter dos 2. Inga fall inträffade i kontrollgruppen (n=99). De drabbade hade generellt låg sjukdomsaktivitet men pågående behandling med lågdos prednisolon (3), biologiska DMARDS (2) eller JAK-kämmare (2) som alla i sig innebär en ökad risk för HZ. Fem av patienterna fick dos 2 utan recidiv av HZ [8].

Samma Israeliska forskargrupp [9] publicerade den första större sammanställningen av patienter med olika autoimmuna reumatiska sjukdomar (n=710) som vaccinerades med två doser Comirnaty (3 veckors intervall) och följdes upp serologiskt efter 2-6 veckor. Generellt svarade 86% av patienterna serologiskt jämfört med 100% av kontrollgruppen (n=124). Ett stort antal behandlingsregimer fanns representerade och de som framförallt associerades med ett sämre serologiskt svar var behandling med metothrexate, abatacept eller rituximab. För rituximab svarade mindre än 20% serologiskt av de som fått behandling senaste 6 månaderna och mer än 50% om mer än ett år gått sedan senaste dos. Däremot svarade patienter med TNF-hämmare i monoterapi nästan lika bra som kontrollgruppen.

Den första publikationen [10] avseende immunogenicitet efter två doser mRNAvaccin var mindre och kom från Tyskland. Den visade att alla patienter (n=26) svarade serologiskt men med signifikant lägre antikroppstitrar jämfört med friska kontroller som dock var signifikant yngre. Patientgruppen var heterogen avseende sjukdomstyper och behandlingar.

Avseende cellulär immunogenicitet och rituximab (rtx) så visade resultat från 5 patienter där man analyserade perifera CD19+ B-celler och IFN-gamma att såväl T-cellsaktivitet som antikropssvar kunde påvisas trots avsaknad av B-celler. Patienterna hade fått rtx 4-12 månader före vaccination [11]. I en större studie (n=89, varav 30 rtx-behandlade) från USA så var 20/21 patienter som var seronegativa efter vaccination också rtx-behandlade och 1 patient behandlades med belimumab. Hos 11 av patienterna studerades B-cells rekonstitution och i denna lilla grupp kunde man konstatera att avsaknad av antikropssvar *inte* utesluter B-cellsaktivitet och immunsvaret postvaccination [12]. I en relativt ung kohort med en majoritet kvinnliga patienter så svarade 96% av patienterna (n=404) serologiskt en månad efter två doser mRNA-vaccin. I denna grupp behandlades 42% med hydroklorokin enbart [13]. Connolly et al beskrev närmare de 20 patienter som inte svarade serologiskt [14]. Alla 20 hade kraftig immunosuppressiv behandling och nästan alla med mycophenolate och/eller rituximab (givet i median 14 veckor före dos 1). Hos 14 patienter med B-cellsdepletion kunde man konstatera de vaccinerade patienterna inte uppvisade antikroppar men det var däremot fallet hos dem som hade haft naturlig infektion [15].

Metotrexate påverkade det serologiska svaret negativt hos 26 patienter efter covidvaccin [16] och författarna lyfter fram möjligheten att tillfälligt sätta ut metotrexate i samband med vaccination.

### **Pre-print publikationer**

I en mindre indisk studie påvisades ett sämre antikropssvar en månad efter två doser vaccin hos patienter med autoimmun inflammatorisk sjukdom (n=136) jämfört med friska kontroller. De

flesta (n=120) hade vaccinerats med Vaxzevria, och av dem hade 95% påvisbara antikroppar men i den lilla gruppen (n=16) som hade fått Comirnaty var motsvarande resultat 69% (11 patienter) [17].

## **Sammanfattning**

Patientgruppen är heterogen och behandlingsalternativen är många men hittillsvarande erfarenhet är i linje med andra inaktiverade vacciner det vill säga att det inte finns några specifika säkerhetssignaler men att, beroende på grad av immunmodulerande behandling, skyddseffekten av vaccinet kan vara sämre än hos immunfriska i samma ålder. Risken för svår sjukdom kan dock förhindras och vaccinering rekommenderas därför särskilt till denna grupp, som inte bör fördröja intervallet mellan dos 1 och 2. För att optimera effekten efter rituximabbehandling bör, om möjligt, vaccinering vänta tills minst 6 månader efter senaste dos även om inte heller tidigare vaccination inte innebär någon risk för allvarliga biverkningar.

## **7.2 Dermatologi**

### **Nationella eller internationella riktlinjer**

Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi har inga publicerade riktlinjer för covid-19 vaccination. Internationella sammanslutningar såsom British Association for Dermatology rekommenderar covid-19 vaccination till patienter med hudsjukdomar, inklusive de som står på immunmodulerande behandling.

### **Publicerade studier**

I nuläget finns inga publicerade studier om covid-19 vaccination av enbart patienter med dermatologiska sjukdomar, men dessa patienter har ingått i ett fåtal studier kring vaccination av immunnedsatta individer [10, 16, 18]. I en tysk studie av 84 patienter med immunmedierad inflammatorisk sjukdom (9% hade psoriasis och 32% spondartrit/psoriasisartrit) och 182 friska kontroller studerades humoralt svar minst 10 dagar efter åtminstone en dos av Pfizer/BioNTechs vaccin [18]. De flesta (96%) hade fått två vaccindoser. Bland patienterna var 1/3 obehandlade, 1/4 konventionellt behandlade och övriga hade biologisk behandling. Immunsvaret var både reducerat och fördröjt hos patienter med immunmedierad inflammatorisk sjukdom. 5/84 patienter utvecklade inte Sars-CoV-2 IgG till skillnad från alla kontroller. 99% av kontrollerna och 90% av patienterna utvecklade neutraliserande antikroppar (NT).

I en mindre tysk studie studerades antikroppssvar före och 7 dagar efter dos 2 av mRNA-vaccin hos 42 friska kontroller jämfört med 26 patienter med kronisk inflammatorisk sjukdom varav 4 hade psoriasis och 2 psoriasisartrit [10]. Alla studiedeltagare utvecklade Sars-CoV-2 IgG inklusive NT men IgG titrarna var signifikant lägre jämfört med kontrollerna. Kontrolldeltagarna var dock signifikant yngre än patienterna.

I en observationsstudie med två olika kohorter av patienter (n=51+31; från USA respektive Tyskland) med inflammatorisk immunmedierad sjukdom såsom psoriasis, psoriasisartrit eller RA jämfört med friska kontroller (n=26+182) såg man att metotrexatbehandlade patienter fick försämrat humoralt och cellulärt svar mot covid-19 mRNA vaccin [16]. Av patienterna hade 24 psoriasis och/eller psoriasisartrit. Mer än 90% av kontroller och patienter med biologisk behandling utvecklade Sars-CoV-2 IgG medan bara 62% av de med metotrexatbehandling gjorde det. Antikropps nivåerna hos de som metotrexatbehandlades var också signifikant lägre. De som fick metotrexatbehandling var dock signifikant äldre jämfört med både övriga patienter och kontroller.

## Pre-print publikationer

I en pre-print artikel från USA redovisas en prospektiv observationsstudie av 133 patienter med kronisk inflammatorisk sjukdom (7,5 % hade psoriasis/psoriasisartrit) jämfört med 53 immunkompetenta kontroller [19]. Patienterna hade en trefaldig minskning av Sars-CoV-2 IgG och Sars-CoV-2 neutralisationsförmåga. Tydligast, med 10- respektive 36-faldig minskning av serologiskt svar, sågs detta hos patienter behandlade med glukokortikoider respektive B-cellssänkande behandling (rituximab, ocrelizumab). Dessutom serokonverterade endast 65% av kortisonbehandlade patienter jämfört med 92% av patienter som inte behandlades med kortison och 98% av kontroller uppmätt 1-2 veckor efter vaccindos 2 av mRNA vaccin. Kortisoneffekten var oberoende av dos och sågs även hos patienter som behandlades med endast 5 mg prednisolon dagligen.

## Sammanfattning

Patienter med dermatologiska sjukdomar, såsom psoriasis, har hittills inte bedömts tillhöra riskgrupp för svår covid-19 förutsatt avsaknad av annan samsjuklighet som medför ökad risk. De uppmanas därför covidvaccineras när deras åldersgrupp erbjuds detta. Man har hittills inte sett några särskilda säkerhetssignaler, såsom uppblossande psoriasis, i denna patientgrupp. Patienter med inflammatorisk immunmedierad sjukdom, inklusive dermatologiska tillstånd, verkar svara sämre serologiskt och kanske med fördröjning jämfört med friska kontroller. Det är därför viktigt att de fullföljer vaccinationsserien och att de två vaccindoserna ges med rätt intervall.

### Förkortningar:

neutraliserande antikroppar (NT)

## **7.3 Neurologi**

Vaccination under immunmodulerande behandling är generellt sett ofarligt ur biverkningssynpunkt men med påverkad skyddseffekt behöver tidpunkten för vaccination koordineras med uppehåll av den immunmodulerande behandlingen.

## **Nationella eller internationella riktlinjer**

Principiellt uppmanas neurologipatienter i nationella och internationella sjukdomsspecifika organisationer att vaccineras mot covid-19 [20-23].

Mot bakgrund av erfarenheter från andra vacciner och dess skyddseffekt hos patienter med Multipel skleros (MS) som behandlas med sjukdomsmodifierande behandling, har följande rekommendationer gällande covidvaccination utgivits:

20210105 publicerade svenska MS-sällskapet förslag hur pauser vid vaccination bör göras med behandlingarna cladribin, rituximab, ocrelizumab och alemtuzumab. Deras rekommendation gällande genomgången stamcellstransplantation är att ge vaccination tidigast efter 6 månader [20].

20210609 publicerade internationella MS-organisationen rekommendationer: Cladribin pausas 2-4 veckor före och återupptas 2-4 veckor efter vaccination. Rituximab och ocrelizumab pausas minst 3 månader före och återupptas tidigast 4 veckor efter vaccination. Alemtuzumab pausas 3



månader före och återupptas tidigast 4 veckor efter vaccination. Rekommendation ges här inte gällande vaccination vid stamcellstransplantation [24].

### **Publicerade studier**

I nuläget saknas specifika studier gällande immunitet efter covidvaccination hos neurologipatienter, men enligt uppgift pågår studier gällande detta.

Ingen neurologisk sjukdom har hittills strikt kunnat sägas försämrats eller uppstå av covid-19-vaccination, nämnvärt dock här är Myastenia gravis kris [25, 26] samt Bells pares [27, 28] som vid ett fåtal tillfällen har uppträtt, med osäkert samband, efter mRNA vaccination.

### **Pre-print publikationer**

Endast en ovan nämnd preprint av Deepak et al som även innefattar 9 stycken patienter med MS [19] och en casereport av MS-behandling [29] föreligger, varför nedanstående resonemang främst baseras på studier av andra inflammatoriska sjukdomar. Förmågan att bilda ett immunologiskt skydd efter vaccination påverkas troligen dels av huruvida den neurologiska sjukdomen befinner sig i en inflammatorisk fas, samt huruvida den behandlas med immunmodulerande läkemedel.

#### *Neurologiska sjukdomar med pågående inflammation*

Studier saknas men utifrån studier av patienter med andra inflammatoriska tillstånd [18] kan en patient med pågående neurologisk inflammation tänkas svara sämre på vaccinet. Detta gäller inte minst följande neurologiska sjukdomar: MS, Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati såsom Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati och Myastenia gravis.

#### *Neurologiska sjukdomar med immunmodulerande behandling*

Skyddseffekten mot covid-19 efter vaccination kan förväntas försämrats av immunmodulerande behandling [10, 19, 29], vilken kan ges främst till följande neurologiska sjukdomar: Amyotrofisk lateral skleros, MS, Myastenia gravis och muskeldystrofi såsom Duchennes. I tabellen nedan kommenteras hur de läkemedel som i specifika studier gällande coronavaccination förväntas påverka skyddet.

### **Sammanfattning**

Patienter med neurologisk sjukdom rekommenderas covid-19-vaccination. Flera av de immunmodulerande läkemedel som kan ges till neurologpatienter förväntas leda till sämre vaccinsvar varför tidpunkten för eventuellt uppehåll av sådan behandling är viktig. Man har hittills inte funnit ett samband mellan neurologiska biverkningar och coronavaccination.

### **7.4 Gastroenterologi**

Levercirros är kopplat till ökad mortalitet i covid-19 infektion [30] [31]. Aktivt IBD (Inflammatory Bowl Disease) skov är också kopplat till ökad mortalitet [32] men IBD diagnos har inte visats vara kopplad till ökad sjuklighet i covid-19 [33].

### **Nationella eller internationella riktlinjer**

Patienter med levercirros och IBD patienter rekommenderas covid-19-vaccination och bedöms säkra för dessa patientgrupper. Specifika vaccinrekommendationer utöver det finns inte nationellt eller internationellt [34-37].

### **Publicerade studier**

IBD patienter behandlade med infliximab har i en brittisk studie [38] visat sig ha sämre antikropssvar jämfört med patienter som behandlades med en mer tarmspecifik monoklonal antikropp, vedolizumab, efter genomgången covid-19. Bland de som behandlades med infliximab var 48% seropositiva efter genomgången sjukdom jämfört med 83% för patienter behandlade med vedolizumab.

Patienter behandlade med infliximab har i en prospektiv brittisk observationsstudie med 1293 deltagare visat sig svara med lägre antikroppsnivå på en dos Comirnaty eller Vaxzevria jämfört med patienter som behandlas med vedolizumab [39]. De som även behandlades med annan samtidig immunmodulerande behandling svarade ännu sämre. Bara 27 personer i denna studie hade fått två vaccindoser (Comirnaty) men i den gruppen såg man att immunsvaret var bättre både för infliximabbehandlade och för vedolizumabbehandlade än efter en dos. Även om antikroppsnivån var lägre i infliximabgruppen nådde lika stor andel över den nivån som valdes som gräns för serokonversion i studien (85%). Efter en dos Vaxzevria/Comirnaty serokonverterade 27%/36% av infliximabbehandlade enligt samma kriterier.

### **Pre-print publikationer**

En mindre studie på IBD patienter (n=48) med olika typer av behandlingar visade på 100% serokonversion efter två doser mRNA vaccin [40]. En retrospektiv studie på äldre veteraner (n=14 697, medelålder 68år) i USA med IBD som stod på olika typer av behandlingar, visade på en skyddseffekt mot sjukdom på 25% efter en dos mRNA vaccin och 80% efter två doser [41].

### **Sammanfattning**

Patienter med gastroenterologisk sjukdom rekommenderas covid-19-vaccination när de erbjuds detta i nationella vaccinationsprogram. IBD patienter med infliximabbehandling svarar serologiskt på vaccination med Vaxzevria och Comirnaty men har lägre antikroppsnivåer än kontroller och behöver två doser vaccin för att nå potentiellt skyddande antikroppsnivåer.

## **7.5 Nefrologi (Kronisk njursvikt)**

### **Nationella eller internationella riktlinjer**

Svensk njurmedicinsk förening har inga specifika riktlinjer kring vaccination mot covid-19 till patienter med terminal njursvikt (eGFR <15) med eller utan dialys, däremot prioriteras patienter i dialys av Folkhälsomyndigheten och rekommenderas i första hand vaccination med mRNA vaccin.

### **Publicerade studier**

I dagsläget finns inga studier på immunsvaret efter vaccination mot covid-19 hos patienter med terminal njursvikt utan dialys, men däremot viss data avseende antikropssvar hos patienter

med dialys, främst hemodialys men även peritonealdialys (PD). För patienter som genomgått njurtransplantation hänvisas till stycket om organtransplantation.

I fyra studier har man utvärderat antikropps nivåer efter en första dos vaccin hos patienter i dialys [42-45]. Två av studierna är relativt små med runt 30 patienter [42, 43] medan de två övriga har 101 [45] respektive 154 patienter [44]. Majoriteten av patienterna har vaccinerats med mRNA vaccin, men enstaka patienter har fått vektorvaccin i studien av Lesny et al. Endast två av studierna [43, 44] har en frisk kontrollgrupp, men kontrollerna i Lesny et als studie har samtliga fått vektorvaccin till skillnad från studiepatienter. Uppföljning 2-4 veckor efter första dos visar serokonversion mellan 17-43% vid hemodialys och 42-62,5 % vid peritonealdialys (PD) (100 % i Lesny et al studie, men endast 4 patienter) jämfört med 95% av friska kontroller ( 57% hos de kontroller som fått vektorvaccin).

Nio studier har utvärderat antikropps svaret efter boosterdos med mRNA vaccin till PD [42], [46-48] respektive HD patienter [46-53]. Fyra av studierna använder sig av friska kontroller för jämförelse [46, 49, 52, 53] och samtliga studier omfattar mer än 50 dialyspatienter (56-326), men i regel färre PD patienter. Antikropps nivåer över cut-off efter dos 2 anges till 73-96% och 95-97% för HD respektive PD jämfört med 100% av friska kontroller [46, 49, 52, 53]. I en av studierna har man följt patienter med uteblivet vaccinsvar i upp till 10 veckor efter dos 2 och noterar att ytterligare 6% serokonverterat [49]. Genomgående har dialyspatienter, ffa vid HD, signifikant lägre antikropps nivåer än friska kontroller, men skillnaden är tydligast med stigande ålder [49, 52, 53].

Dialyspatienterna verkar tolerera vaccinet väl och rapporterar färre biverkningar än kontroller [49].

Yanay et al rapporterar 6 fall (4% av studiekohorten) av genombrottsinfektion hos HD patienter, varav en med svår sjukdom, samtliga med låga antikropps nivåer efter vaccination[46].

### **Pre-print publikationer**

I skrivande stund finns en välgjord och intressant studie som pre-print av Schrezenmeier et al som bör nämnas då den även belyser T-cellssvaret hos både HD och PD patienter jämfört med friska kontroller efter vaccination med mRNA vaccin. Antikropps svaret motsvarar det som redan publicerats i andra studier, medan T-cellssvar, mätt med IGRA, identifieras hos 68% av dialyspatienterna jämfört med 93 % av kontrollerna. Inga seronegativa patienter hade ett mätbart T-cellsvar [54].

### **Sammanfattning**

Andelen dialyspatienter som serokonverterar efter första vaccindosen är låg, men de flesta serokonverterar efter dos 2. Antikropps nivåerna är generellt lägre hos dialyspatienter än hos friska kontroller, där hög ålder verkar vara en avgörande faktor. Patienter med PD verkar få ett bättre immunsvaret än HD patienter.

Då risken för svår covid är hög hos dialyspatienter rekommenderas i nuläget utifrån befintliga data och Folkhälsomyndighetens rekommendationer att dialyspatienter vaccineras med mRNA vaccin och att de erbjuds två doser utan förlängt intervall, dvs ca 4 veckor, för att snabbt uppnå skydd. Behov av booster är ännu inte klarlagt.

## **7.6 Hematologi och onkologi, inklusive stamcellstransplantation**

## Nationella och internationella riktlinjer

Svensk hematologisk förening har inga egna riktlinjer utan hänvisar till The European Society for Blood and Marrow Transplantation [55] och det dokument som publicerades 27 maj [55], 2021 #447). Baserat på befintlig kunskap om andra vaccinationer till denna patientgrupp, rekommenderas covidvaccination först 3 månader efter stamcellstransplantation. EBMT bedömer det säkert att vaccinera vid mild, kronisk GVHD med Prednisolondos  $\leq 0,5\text{mg/kg}$ , men rekommenderar att man skjuter upp vaccinationen vid allvarlig, okontrollerad och akut GVHD samt om rituximab eller annan B-cellshämmande behandling givits de senaste 6 månaderna.

Svensk Onkologisk förening saknar i nuläget riktlinjer för covidvaccination till cancerpatienter. European society for medical oncology rekommenderar vaccination 14 dagar före start av cytostatikabehandling om möjligt [56].

## Publicerade studier

Det finns ett antal mindre studier av mRNA-vaccin där patienter med hematologiska maligniteter som KLL, multipelt myelom, lymfom samt myeloproliferativa maligniteter har ingått.

### *Svar efter en respektive två doser*

Myelompatienter med medianålder 83 år svarade sämre än den åldersmatchade kontrollgruppen på en dos mRNA-vaccin i en grekisk studie, 21% respektive 32%. Man noterade dock en stor spridning i båda grupperna [57]. I en italiensk studie provtogs 42 patienter med multipelt myelom och 50 patienter med myeloproliferativa maligniteter efter första och andra dosen mRNA-vaccin. Medianåldern var 73 respektive 70 år. I den förstnämnda gruppen svarade 21% av patienterna och i den sistnämnda 52% efter första dosen. Motsvarande resultat efter andra dosen var 79% respektive 88%. I studien ingick även 36 friska kontroller med medianålder 81 år. I denna grupp svarade 53% respektive 100% [58].

### *Serologiskt svar i relation till cellulärt svar*

En brittisk studie av 151 patienter (95 patienter med solid tumörsjukdom och 56 patienter med hematologisk cancer) och 54 friska kontroller studerades både serologiskt svar och T-cellssvar efter en respektive två doser mRNA-vaccin. Efter en dos kunde antikroppar påvisas hos 35% respektive 18%, att jämföra med 95% av de friska kontrollerna. Av dessa fick 25 respektive 6 patienter samt 16 friska kontroller en andra dos och antikroppar kunde då påvisas hos 95% respektive 60%, medan friska kontroller svarade till 100%. Både patienterna med solid tumörsjukdom och de med hematologisk sjukdom hade i större utsträckning T-cellssvar än antikroppssvar, medan T-cellssvar korrelerade starkt med serologiskt svar hos friska kontroller [59].

### *Anti-CD20 antikroppar*

I en israelisk studie av 167 KLL-patienter svarade knappt 40% på två doser mRNA-vaccin. Vid jämförelse mellan 52 och 100% av kontrollerna. Hos de 22 patienter som hade behandlats med anti-CD20 antikroppar senaste 12 månaderna kunde inga antikroppar påvisas [60]. I en amerikansk studie av 44 KLL-patienter var behandling med tyrosinkinashämmare respektive anti-CD20 antikroppar de senaste 12 månaderna förenat med ett sämre svar på två doser mRNA-vaccin [61].

### *Pågående behandling*

Gällande pågående onkologisk behandling finns en prospektiv studie från Israel av 102 patienter med pågående behandling mot solida tumörer, framför allt gastrointestinal cancer. Av dessa svarade 90% på två doser mRNA-vaccin, men antikroppsnivåerna var signifikant lägre jämfört med friska kontroller [62].

### *Stamcellstransplantation*

I nuläget saknas publicerade studier rörande covidvaccination av patienter som stamcellstransplanterats. Baserat på data från studier av organtransplanterade [63, 64] samt ovan nämnda studier av patienter med hematologiska maligniteter, vilka visar ett sämre svar än hos friska, rekommenderar EBMT att om möjligt använda vaccin som visat  $\geq 90\%$  skyddseffekt i fas 3-studier vilket är i linje med FoHMs rekommendation. Nämnas kan att i en liten israelisk studie av patienter som stamcellstransplanterats på grund av systemisk skleros, svarade 6 av 7 patienter på två doser mRNA-vaccin, men med lägre antikropps nivåer än de friska kontrollerna [65].

### **Pre-print**

I en pre-printstudie från USA studerades 67 patienter med bland annat multipelt myelom, lymfom och KLL. Efter vaccination med två doser mRNA-vaccin utvecklade 54% antikroppar. Av de patienter som hade B-KLL utvecklade 23% antikroppar. [66].

I en annan amerikansk pre-printstudie redovisas totalt 201 patienter med solida tumörer och hematologiska maligniteter. Av dessa var 27 patienter stamcellstransplanterade och de svarade sämre än övriga patienter med hematologisk malignitet [67].

### **Sammanfattning**

- Nämnda patientgrupper svarar generellt sämre än friska kontroller.
- Särskilt dåligt svarar patienter som de senaste 12 månaderna före vaccination behandlats med rituximab.
- Patienterna svarar i liten utsträckning på första dosen vilket innebär att en majoritet av patienterna är oskyddade efter en vaccindos. Efter den andra dosen ökar det serologiska skyddet i en majoritet av studierna och av denna anledning avråds från ett förlängt dosintervall för rubricerade patientgrupper.
- Man har hittills inte sett några tecken till högre förekomst av allvarliga biverkningar hos hematologiska och onkologiska patienter efter mRNA-vaccination.

## **7.7 Organtransplantation (Solid organ transplant - SOT)**

(För Stamcellstransplanterade - se avsnitt Hematologi och Onkologi)

### **Nationella eller internationella riktlinjer**

Organtransplanterade definieras av Folkhälsomyndigheten som patientgrupp med hög risk för svår sjukdom och prioriteras för vaccination enligt Folkhälsomyndighetens rekommendation i första hand med mRNA vaccin.

Svensk Transplantationsförening rekommenderar vaccination mot covid-19 till vuxna organtransplanterade samt till de som står på väntelista för organtransplantation. Mot bakgrund av tidigare, generella vaccinationsrekommendationer rekommenderas att vaccination mot covid-19 om möjligt ges minst två veckor före transplantationen. Om detta inte är möjligt bör man vaccinera tidigast 1 månad efter transplantationen. Vaccination efter 3 månader, då patientens immunhämmande behandling oftast nått underhållsnivå, kan ge ett bättre resultat av vaccinationen. Sen tidpunkt för vaccinationen kan vara att föredra om patienten fått ökad immunhämmande behandling (ex. induktionsbehandling, avstöttningsbehandling). För att skydda den transplanterade patienten rekommenderas att vuxna som bor i samma hushåll vaccineras så tidigt som möjligt. Svensk Transplantationsförenings rekommendation för vaccination av organtransplanterade mot covid-19 uppdaterades senast 2021-02-25 och är inte i alla delar aktuell.

### **Publicerade studier**

Det finns ett flertal publicerade studier där antikropps nivåer efter en eller två vaccindoser mRNA-vaccin hos organtransplanterade studerats. Dessa studier visar genomgående kraftigt nedsatt andel antikropps-positiva (anti-spike IgG) efter både första och andra vaccindosen jämfört med kontrollgrupp [53](A. Grupper) eller (i de studier där kontrollgrupp saknas) jämfört med studier på immunfriska [63, 68, 69]. Mest data finns avseende immunsvaret efter vaccinering av njurtransplanterade eftersom dessa utgör ett större antal. Andelen som svarar serologiskt efter två vaccindoser varierar i olika studier mellan 36 - 54% av de vaccinerade. Boyarskys studie visar att en betydande andel av SOT som inte svarar på en dos, svarar efter andra dosen. Av 658 SOT var 15% antikroppspositiva efter en dos mRNA-vaccin vs. 54% efter 2 vaccindoser [63].

En Israelisk studie visade kraftigt nedsatt serologiskt svar hos levertransplanterade. Av 80 transplanterade patienter svarade 48% med positivt anti-s-IgG efter två doser Comirnaty. Hög ålder, låg GFR samt behandling med högdos steroider korrelerade signifikant med negativt serologiskt svar. I kontrollgruppen (n=25) svarade 100% serologiskt. [64]

Även hos hjärttransplanterade sågs, i en annan Israelisk studie, liknande resultat med nedsatt serologiskt svar efter två vaccindoser. Av 42 hjärttransplanterade patienter svarade 49% med positivt anti-s-IgG efter två doser Comirnaty [70].

Två studier har utöver antikropps svar även studerat cellulärt immunsvaret varvid en högre andel med mätbart immunsvaret efter mRNA-vaccin noterades. Efter två vaccindoser var det 56% respektive 65% [71] av SOT som svarade serologiskt och/eller cellulärt.

Två studier har rapporterat genombrottsinfektion hos patienter med organtransplantation, inklusive två dödsfall och flera fall som krävt sjukhusvård [72, 73].

### **Pre-print publikationer**

I en pre-printstudie från USA studerades 73 lungtransplanterade patienter. Efter vaccination med två doser mRNA-vaccin (48 Pfizer och 25 Moderna) utvecklade endast 25% antikroppar [74].

### **Sammanfattning**

Inför planerad organtransplantation är det viktigt att covid-19 vaccin om möjligt ges före transplantationen för att säkerställa ett bra immunsvär. Om vaccinering sker efter transplantationstillfället bör man vänta minst 1 - 3 månader beroende på vilken immunsupprimerande behandling patienten får.

Immunsväret hos organtransplanterade som vaccineras med mRNA-vaccin är betydligt sämre än hos friska, framför allt efter en men även efter två vaccindoser.

Risken för svår covid-19 är hög hos organtransplanterade patienter. De bör vaccineras med två doser mRNA-vaccin och med tanke på tydligt nedsatt immunsvär med relativt kort, cirka fyra veckors, intervall mellan doserna.

Det finns ännu inte vetenskapligt stöd för att rekommendera att ge en tredje vaccindos till organtransplanterade patienter.

## **7.8 Primär immunbrist**

### **Nationella och internationella riktlinjer**

Inga aktuella riktlinjer finns men olika organisationer inom området såsom (ESID, IPOPI, CIS) finns tidigare rekommendationer (från innan covidvaccinen blev tillgängliga) om att personer med primärimmunbrist (PID) ska vaccineras, och prioriteras för vaccination, såvida det inte är levande vaccin.

### **Publicerade artiklar**

En mindre fallstudie av Squire et al rapporterar vaccinationssvar hos 10 patienter med primär immunbrist (1 XLA, 6 CVID). Alla CVID-patienterna svarade på 2 doser BNT162b2 medan XLA-patienten som förväntat inte hade något antikroppssvar [75]. I en andra studie av Hagin et al undersöks ett fåtal (n=26) personer med olika primära immunbrister (bl a CVID, XLA, STAT1-GOF, ALPS) som erhållit två doser av BNT162b2 [76]. Som förväntat svarar ingen av de 4 ingående patienterna med XLA med antikropsproduktion. I studien ingick också 14 personer med CVID (7 personer <50 år och 7 personer >59 år). Bland personer med CVID såg man serologiskt svar hos flertalet av patienterna med en trend för bättre svar hos den yngre gruppen. Gruppen som helhet hade dock signifikant lägre serologiskt svar än friska kontroller. Studien undersökte vidare T-cellssvar och fann att alla 5 patienter utan B-celler (4 XLA + 1 post-rituximab) som saknade serologiskt svar hade ett T-cellssvar mätt med ELISpot som var signifikant högre än friska vaccinerade kontroller. Flertalet övriga immunbristpatienter svarade också med ett T-cellssvar.

### **Pre-print publikationer**

Relevanta pre-print artiklar saknas vid tillfället av författandet av detta dokument.

### **Sammanfattning**

Generellt kan man, i analogi med svar på andra vacciner, anta att personer med defekter inom antikroppsproduktion (tex CVID, XLA) eller T-cellsdefekter (tex LOCID) svarar sämre på vaccination mot COVID-19. Däremot förväntas på teoretiska grunder patienter med IgA-brist, komplementbrist, HAE, neutrofil- och fagocytdefekter samt patienter med tillstånd med antikroppar mot interferon sannolikt få ett normalt svar av IgG efter COVID-19-vaccination.

Med ledning av ovanstående rekommenderas vaccination hos patienter med primär immunbrist och hos personer med CVID kan man i de flesta fall även hoppas på ett serologiskt svar medan personer med XLA sannolikt kommer erhålla ett T-cellssvar. I nuläget finns endast rapporter om mRNA-vaccin varför dessa förordas tills mer evidens finns.

### **Förkortningar:**

XLA - x-kromosombunden agammaglobulinemi

CVID - Common Variable Immunodeficiency

LOCID - Late onset combined immunodeficiency

HAE - Arvetärt angioödem

## **8. Covid-19 vaccination efter genomgången covid-19**

I ovan angivna studier finns enstaka redovisade patienter med immunsuppression som vaccinerats efter genomgången sjukdom. De är för få i antal för att ge vägledning kring alternativt vaccinationsschema. Till skillnad från immunfriska rekommenderar vi därför att immunsupprimerade vaccineras med två doser covid-vaccin oavsett tidigare genomgången sjukdom.

## **9. Covid-19 vaccinering av patienter som behandlats för covid-19 med monoklonala antikroppar eller konvalescentplasma**

Det finns i nuläget inga data kring effekt av covid-19 vaccin till individer som fått monoklonala antikroppar eller konvalescentplasma som del av covid-19 behandling. Baserat på uppskattad halveringstid för sådan behandling samt att reinfektion är ovanlig under de första månaderna efter genomgången infektion rekommenderar CDC i USA att man ska skjuta upp vaccinationen minst 90 dagar efter sådan terapi [77]. Denna rekommendation gäller både inför dos 1 och dos 2. Vår bedömning är att CDCs riktlinjer är rimliga och kan appliceras även i Sverige.

För patienter som får andra sorters antikroppsbehandling som ej är specifik för covid-19, exempelvis intravenös immunglobulinbehandling, kan covid-19 vaccination ges oberoende av när antikroppsbehandlingen ges. På sikt kommer sannolikt även sådana preparationer innehålla antikroppar mot covid och då kan riktlinjerna komma att förändras.

## **10. Extrados eller tidigarelagd booster**

Endast ett fåtal studier har undersökt immunsvaret och biverkningar av en tredje vaccindos mot covid-19 till immunsupprimerade. Longlune et al erbjöd en tredje vaccindos till 12 dialyspatienter



som inte svarat med antikroppar en månad efter andra dosen mRNA vaccin, varav 5 serokonverterade efter ytterligare en månad. Den extra dosen tolererades väl [48].

I ytterligare en studie av Werbel et al vaccinerades organtransplanterade med en uppföljande tredje dos efter 2 doser mRNA vaccin, varav, 24 st med avsaknad av antikroppar och 6 st med svag antikroppsreaktion. Hälften fick booster med vektorvaccin (Johnson/Jansen) och hälften åter mRNA vaccin. 14 dagar efter tredje dosen hade samtliga med svag antikroppsreaktion utvecklat höga antikropps nivåer och 6 respektive 2 som saknat antikroppar utvecklade en kraftig respektive en svag antikroppsreaktion. En av patienterna med uteblivet vaccinsvar på dos tre utvecklade en antikroppsmedierad avstöttningsreaktion sju dagar efter vaccinationen, men sambandet var dock oklart. I övrigt inga allvarliga biverkningar [78].

Underlaget är ännu inte tillräckligt för att vi ska rekommendera en extra booster i samband med primärvaccination av immunsupprimerade. Däremot talar det generellt reducerade immunsvaret vid primärvaccination för att immunsupprimerade ska vara prioriterade i en nationell strategi för boostervaccination under det närmaste året. Pågående studier vars resultat kommer inom kort kanske även kan motivera en tidigare tredje dos till de med kraftigt nedsatt immunförsvar.

## 11. Hushållskontakter

I stort sett samtliga grupper diskuterade ovan har ett reducerat immunsvar jämfört med normalbefolkningen vid vaccination med covid-vaccin. Det finns också ett fåtal fallrapporter på allvarliga genombrottsinfektioner hos immunsupprimerade [46, 72, 73] talande för reducerad skyddseffekt. Samtidigt medför immunsuppression i sig en ökad risk för svår covid-19 infektion och alternativa skyddsåtgärder måste vidtas. Vaccination av närkontakter och då i synnerhet hushållskontakter är en väletablerad strategi för bl a influensavaccination som avser att minska smittspridningen i hushållet och därmed exponering. En förutsättning för detta är att givet vaccin inte bara begränsar sjukdom utan även skyddar mot smittspridning. För covid-vaccinen finns indirekta indikationer på att så är fallet för framför allt mRNA vaccinerna. Två studier, en i samband med ett utbrott på ett äldreboende och en större populationsstudie från Israel, har påvisat lägre viral-load i näsans slemhinna hos vaccinerade med en dos mRNA vaccin jämfört med ovaccinerade [79, 80]. Ytterligare en studie av sjukvårdspersonal som screenas regelbundet för covid-19 påvisade en fyra gånger lägre förekomst av asymtomatisk sjukdom hos de som fått en dos mRNA vaccin [81]. En pre-print publikation från Israel påvisar dessutom en tydlig minskning av smittspridningen till ovaccinerade grupper när de jämfört regioner med olika grad av vaccinationstäckning [82]. Slutligen finns en pre-print från Storbritannien där man via registerdata följt upp smitta till hushållskontakter om index var vaccinerad med en första dos. Oavsett om index fått vektorvaccin eller mRNA vaccin reducerades smittspridningen inom hushållet med ca 40% [83].

Vår sammanvägda bedömning är att hushållskontakter till immunsupprimerade rekommenderas att prioriteras för vaccination samtidigt som den immunsupprimerade patienten.

**12. Tabell: Immunologiskt svar efter covid-19 vaccin beroende på immunmodulerande behandling.** Tabellen innehåller läkemedel där vi tycker oss ha underlag för en bedömning och kommer att fyllas på med fler läkemedel efterhand.

Definition:

- obefintligt immunologiskt svar, kan oftast inte uppmätas
- +/- varierande resultat i studier, generellt dåligt svar
- + serologiskt eller cellulärt svar finns men klart sämre eller långsammare än frisk population

++ något sämre än friska kontroller

+++ jämförbart med friska kontroller

Immunsupprimerande behandling	Adenovirus vektorvaccin	mRNA vaccin
Azathioprine	++ [17]	
Metotrexate	++ [17]	+ [9, 16, 18, 19]
Mycophenolate mofetil	-/+ [17]	- [9, 13, 14]
JAK inhibitors	++ [17]	+ [18, 19] ++ [9]
Systemic corticosteroids	++ [17]	+ [9, 19]
Anti-TNF (adalimumab, golimumab, infliximab, certolizumab, ertanercept)	+ [39] efter 1 dos	+ efter 1 dos [39] ++ [10, 18, 19] +++ [9] +++ efter 2 doser [39]
Anti-IL6R (tocilizumab)		+ [10] ++ [9]
Anti-IL-17 (brodalumab, ixekizumab, secukinumab)		+ [10, 18] ++ [9]
Anti-IL-12/23 (ustekinumab)		+ [10, 19]
Anti-IL-23 (guselkumab, risankinumab, tildrakizumab)		++ [18]
Rituximab, ocrelizumab (Anti-CD20)	+ [17]	- [19] -/+ [9, 11-15, 60, 61]
Abatacept		- [9]
Belimumab (Anti-B-lymfocytstimulator)		- [12] + [9]

IL interleukin, TNF tumor necrosis factor

### 13. Referenser

1. Folkhälsomyndigheten: Vägledning och fördjupad information om vaccination mot covid-19 <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/for-personal-inom-var-d-och-omsorg/for-personal-inom-halso--och-sjukvard/Vagledning-och-fordjupad-information-om-vaccination-mot-covid-19/> 2021

2. Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, et al: Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
3. SvenskReumatologiskFörening: Kort rekommendation om vaccination mot COVID-19 vid reumatisk sjukdom från SRF (2021-06-07) <https://svenskreumatologi.se/wp-content/uploads/2021/06/anti-reumatisk-behandling-och-vaccination-mot-covid19.pdf> 2021
4. ArthritisAndMusculoskeletalAlliance: Principles for covid-19 vaccination in musculoskeletal and rheumatology for clinicians. Updated June 9, 2021. <http://arma.uk.net/covid-19-vaccination-and-msk/> 2021
5. Hazlewood GS, Pardo JP, Barnabe C, et al: Canadian Rheumatology Association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases. *The Journal of Rheumatology*. 2021.
6. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al: American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 1. *Arthritis & Rheumatology*. 2021.
7. Cherian S, Paul A, Ahmed S, et al: Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey. *Rheumatology international*. 2021:1-5.
8. Furer V, Zisman D, Kibari A, et al: Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021.
9. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al: LB0003 IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF THE BNT162b2 mRNA COVID-19 VACCINE IN ADULT PATIENTS WITH AUTOIMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES AND GENERAL POPULATION: A MULTICENTER STUDY. In.: BMJ Publishing Group Ltd; 2021.
10. Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al: Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
11. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, et al: SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021.
12. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D: Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021.
13. Ruddy JA, Connolly CM, Boyarsky BJ, et al: High antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
14. Connolly CM, Boyarsky BJ, Ruddy JA, et al: Absence of humoral response after two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a case series. *Annals of Internal Medicine*. 2021.
15. Simon D, Tascilar K, Schmidt K, et al: Brief Report: Humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination in B cell depleted autoimmune patients. *Arthritis Rheumatol*. 2021.
16. Haberman RH, Herati R, Simon D, et al: Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021.
17. Shenoy P, Ahmed S, Cherian S, et al: Immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 Vaccines in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases. *medRxiv*. 2021.

18. Simon D, Tascilar K, Fagni F, et al: SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2021.
19. Deepak P, Kim W, Paley MA, et al: Glucocorticoids and B cell depleting agents substantially impair immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2021.
20. SvenskaMS-sällskapet: UPPDATERING OM CORONAVIRUSINFEKTIONEN COVID-19 OCH RISKER VID MS (2021-01-05) [https://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2021/01/UPPDATERING\\_MS-SA%CC%88LLSKAPET-REKOMMENDERAR-CORONAVIRUS-COVID-19\\_210105-1.pdf](https://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2021/01/UPPDATERING_MS-SA%CC%88LLSKAPET-REKOMMENDERAR-CORONAVIRUS-COVID-19_210105-1.pdf) 2021
21. NationalMultipleSclerosisSociety: COVID-19 Vaccine Guidance for People Living with MS <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance> 2021
22. MyastheniaGravisFoundationOfAmerica: COVID-19 Resource Center (June 25, 2021) <https://myasthenia.org/MG-Community/COVID-19-Resource-Center> 2021
23. ALS-association: Information About COVID-19 Vaccines for People with ALS <https://www.als.org/navigating-als/living-with-als/covid-vaccines> 2021
24. NationalMultipleSclerosisSociety: Timing MS Medications with COVID-19 Vaccines (2021-06-09) <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance/Timing-MS-Medications-with-COVID-19-Vaccines> 2021
25. Desai UG: Myasthenia Gravis Exacerbation Following Second Dose of mRNA-1273 Vaccine. *RRNMF Neuromuscular Journal*. 2021;2.2.
26. Tagliaferri AR, Narvaneni S, Grist W: A Case of COVID-19 Vaccine Causing a Myasthenia Gravis Crisis. *Cureus*. 2021;13.6.
27. Renoud L, Khouri C, Revol B, et al: Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines: A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *JAMA Internal Medicine*. 2021.
28. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O: Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21.4:450-2.
29. Chilimuri S, Mantri N, Gongati S, et al: COVID-19 vaccine failure in a patient with multiple sclerosis on ocrelizumab. *Vaccines*. 2021;9.3:219.
30. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al: High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *Journal of hepatology*. 2020;73.5:1063-71.
31. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al: Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *Journal of hepatology*. 2021;74.3:567-77.
32. Bezzio C, Saibeni S, Variola A, et al: Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. *Gut*. 2020;69.7:1213-7.
33. Khan N, Patel D, Xie D, et al: Are patients with inflammatory bowel disease at an increased risk of developing SARS-CoV-2 than patients without inflammatory bowel disease? results from a nationwide veterans' Affairs cohort study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2021;116.4:808-10.
34. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, et al: EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *Journal of hepatology*. 2021;74.4:944-51.
35. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP, et al: SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut*. 2021;70.4:635-40.
36. Alexander JL, Moran GW, Gaya DR, et al: SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel

- Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021.
37. Botwin GJ, Li D, Figueiredo J, et al: Adverse Events After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2021;10.14309.
  38. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, et al: Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021;70.5:865-75.
  39. Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, et al: Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut*. 2021.
  40. Wong S-Y, Dixon R, Pazos VM, et al: Serological response to mRNA COVID-19 vaccines in IBD patients receiving biological therapies. *Gastroenterology*. 2021.
  41. Khan N, Mahmud N: Effectiveness of SARS-CoV-2 vaccination in a Veterans Affairs Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients with Diverse Exposure to Immunosuppressive Medications. *Gastroenterology*. 2021.
  42. Rodríguez-Espinosa D, Broseta JJ, Maduell F, et al: Humoral response of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in peritoneal dialysis patients. *Kidney International*. 2021.
  43. Lesny P, Anderson M, Cloherty G, et al: Immunogenicity of a first dose of mRNA-or vector-based SARS-CoV-2 vaccination in dialysis patients: a multicenter prospective observational pilot study. *Journal of Nephrology*. 2021:1-9.
  44. Goupil R, Benlarbi M, Beaubien-Souligny W, et al: Short-term antibody response after 1 dose of BNT162b2 vaccine in patients receiving hemodialysis. *CMAJ*. 2021;193.22:E793-E800.
  45. Torreggiani M, Bianchi S, Fois A, et al: Neutralizing SARS-CoV-2 antibody response in dialysis patients after the first dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. The war is far from being won. *Kidney International*. 2021.
  46. Yanay NB, Freiman S, Shapira Ma, et al: Experience with SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine in dialysis patients. *Kidney international*. 2021;99.6:1496-8.
  47. Agur T, Ben-Dor N, Goldman S, et al: Antibody response to mRNA SARS-CoV-2 vaccine among dialysis patients-a prospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 2021.
  48. Longlune N, Nogier MB, Miedougé M, et al: High immunogenicity of a messenger RNA based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021.
  49. Simon B, Rubey H, Treipl A, et al: Hemodialysis patients show a highly diminished antibody response after COVID-19 mRNA vaccination compared to healthy controls. *MedRxiv*. 2021.
  50. Frantzen L, Cavaille G, Thibeaut S, et al: Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a hemodialysis cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2021.
  51. Lacson E, Argyropoulos CP, Manley HJ, et al: Immunogenicity of SARS-CoV-2 Vaccine in Dialysis. *medRxiv*. 2021.
  52. Jahn M, Korth J, Dorsch O, et al: Humoral Response to SARS-CoV-2-Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) in Patients on Hemodialysis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9.4.
  53. Grupper A, Sharon N, Finn T, et al: Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021.
  54. Schrezenmeier E, Bergfeld L, Hillus D, et al: Immunogenicity of COVID-19 Tozinameran Vaccination in Patients on Chronic Dialysis. *medRxiv*. 2021:2021.03.31.21254683.
  55. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: EBMT RECOMMENDATIONS VERSION 16 (May 27, 2021)

- <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-06/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.%2016.03.pdf> 2021
56. European Society For Medical Oncology: ESMO Statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination> 2021
  57. Terpos E, Trougakos IP, Gavriatopoulou M, et al: Low neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in older patients with myeloma after the first BNT162b2 vaccine dose. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;137.26:3674-6.
  58. Pimpinelli F, Marchesi F, Piaggio G, et al: Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14.1:1-12.
  59. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al: Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2021.
  60. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al: Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;137.23:3165-73.
  61. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, et al: COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021:1-3.
  62. Massarweh A, Eliakim-Raz N, Stemmer A, et al: Evaluation of Seropositivity Following BNT162b2 Messenger RNA Vaccination for SARS-CoV-2 in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA oncology*. 2021.
  63. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al: Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *Jama*. 2021;325.21:2204-6.
  64. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, et al: Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. 2021.
  65. Rimar D, Paz A, Henig I, et al: SARS-COV-2 vaccination after stem cell transplantation for scleroderma. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021.
  66. Agha M, Blake M, Chilleo C, et al: Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. *medRxiv*. 2021.
  67. Thakkar A, Lugo JG, Goradia N, et al: Seroconversion rates following COVID-19 vaccination amongst patients with malignant disease-the impact of diagnosis and cancer-directed therapies. *medRxiv*. 2021.
  68. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al: Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney international*. 2021;99.6:1487-9.
  69. Rozen-Zvi B, Yahav D, Agur T, et al: Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021.
  70. Itzhaki Ben Zadok O, Shaul AA, Ben-Avraham B, et al: Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA Vaccine in Heart Transplanted Patients-A Prospective Cohort Study. *European journal of heart failure*. 2021.
  71. Cucchiari D, Egri N, Bodro M, et al: Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2021.
  72. Tsapepas D, Paget K, Mohan S, et al: Clinically Significant COVID-19 Following SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021.
  73. Ali NM, Alhazari N, Mehta SA, et al: Development of COVID-19 Infection in Transplant Recipients After SARS-CoV-2 Vaccination. *Transplantation*. 2021.

74. Narasimhan M, Mahimainathan L, Clark AE, et al: Serological Response in Lung Transplant Recipients after Two Doses of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines. medRxiv. 2021.
75. Squire J, Joshi A: Seroconversion after coronavirus disease 2019 vaccination in patients with immune deficiency. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2021.
76. Hagin D, Freund T, Navon M, et al: Immunogenicity of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Patients with Inborn Errors of Immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021.
77. CenterforDiseaseControlandPrevention(CDC): Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html> 2021
78. Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, et al: Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. Annals of Internal Medicine. 2021.
79. McEllistrem MC, Clancy CJ, Buehrle DJ, et al: Single dose of a mRNA SARS-CoV-2 vaccine is associated with lower nasopharyngeal viral load among nursing home residents with asymptomatic COVID-19. Clinical Infectious Diseases. 2021.
80. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, et al: Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. Nature medicine. 2021;27.5:790-2.
81. Jones NK, Rivett L, Seaman S, et al: Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Elife. 2021;10.e68808.
82. Milman O, Yelin I, Aharony N, et al: SARS-CoV-2 infection risk among unvaccinated is negatively associated with community-level vaccination rates. MedRxiv. 2021.
83. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, et al: Impact of vaccination on household transmission of SARS-COV-2 in England. medRxiv. 2021.