



Riktlinje för vaccination vid immunsuppressiv behandling

Version 25-10-15

Innehåll

Syfte	3
Programgruppens medlemmar	3
Kort översikt om vaccinologi vid immunsuppression	4
Betydelsen av ”priming”	4
När ska man vaccinera i förhållande till behandlingen?	4
Korrelerar det serologiska svaret med klinisk skyddseffekt?	5
Pneumokockvaccination	6
Risk för pneumokocksjukdom vid immunsuppressiv behandling	6
Pneumokockvaccination vid immunsuppressiv behandling	6
Tabell 1. Rekommendation för pneumokockvaccination vid monoterapi, översikt	7
Tabell 2. Rekommendation för pneumokockvaccination vid monoterapi, detaljerad	8
Referenser	12
Bältrosvaccination	16
Risk för bältros och rekommendation avseende vaccinering vid immunsuppressiv behandling	16
Tabell 3. Rekommendation för bältrosvaccination vid monoterapi, översikt	17
Tabell 4. Rekommendation för bältrosvaccination vid monoterapi, detaljerad	18
Referenser	22
Bilaga 1 - Översiktlig tabell av immunmodulerande läkemedel och deras verkningsmekanismer	27

Syfte

Syftet med denna riktlinje är att vägleda infektionsläkare vid vaccinordination till vuxna patienter med immunsuppressiv behandling, en slags praktisk lathund. Allt fler inflammatoriska tillstånd och patienter behandlas med olika typer av läkemedel som påverkar immunsvaret. Nya läkemedel med alternativa verkningsmekanismer tillkommer löpande. I denna första version har vi valt ut de två vacciner som vi bedömer efterfrågas mest, avseende risk för sjukdom och vaccinsvar; pneumokock- och bältrosvaccin.

Riktlinjen har inte ambitionen att vara heltäckande avseende alla immunsuppressiva läkemedel. Läkemedel som bara används för mycket kraftigt immunsupprimerande tillstånd som till exempel vid organ- och stamcellstransplantation eller cellgifter berörs inte i dokumentet. Vidare är detta ingen systematisk genomgång avseende vetenskapliga publikationer utan riktlinjen bygger på litteratursökning och subjektiv värdering av data utan så kallad "grading". I referenslistan finns de studier vi har bedömt vara de mest välgjorda och/eller tillförlitliga. Detta är en första genomgång och vår ambition är att uppdatera dokumentet fortlöpande när nya data tillkommer samt framgent lägga till fler vacciner. Vi välkomnar alla läsare att höra av sig med tips på publikationer vi har missat!

I nedanstående tabeller sammanfattas studier avseende infektionsrisk vid behandling med olika immunsuppressiva läkemedel samt vaccinsvar efter vaccination under pågående behandling med dessa läkemedel. Baserat på detta, och i vissa fall enbart teoretiska resonemang, har vi gett en rekommendation för varje läkemedel.

Notera att behandlingstiden och totalmängden av givet immunsuppressivt läkemedel varierar mellan olika studier och hög respektive låg dos definieras olika. Det gäller inte minst vid behandling med kortison.

Programgruppens medlemmar

Helena Hervius Askling, Stockholm, Ordförande
Martin Angelin, Umeå
Fredrik Kahn, Lund/Malmö
Anna Ljunghill Hedberg, Uppsala
Anja Rosdahl, Örebro
Paul Skorup, Uppsala
Simon Werner, Lund/Malmö
Susanne Woxenius, Göteborg

Version 2025-10-15

Kort översikt om vaccinologi vid immunsuppression

Betydelsen av "priming"

Vid vaccination sker den centrala reaktionen i de regionala lymfkörtlarna, där en optimal priming leder till att T- och B-celler aktiveras i germinalcentret. Detta leder till ett cellulärt minne, utveckling av specifika antikroppar, plasmaceller och minnesceller. Betydelsen av att den initiala reaktionen, "priming", är tillräckligt bra kan inte nog understrykas för ett bra cellulärt minne och framtida behov av booster. Låg ålder (under 2–3 år), hög immunologisk ålder (ökande från 40–50 år) och immunsuppressiv medicinerings försämrar alla "primingeffekten". Adjuvanterade vaccin, högdosvaccin och fler primingdoser är exempel på strategier för att förbättra primingeffekten i dessa grupper.

När ska man vaccinera i förhållande till behandlingen?

För att få en så bra "priming" som möjligt och optimalt vaccinsvar på sikt så bör man om möjligt vaccinera *innan* immunmodulerande behandling påbörjas, om möjligt med ett 2-veckors intervall till start av behandling men gärna längre. När levande försvagade vaccin har getts bör det dock gå minst 4 veckor innan behandlingen påbörjas. Under *pågående* behandling kan ett vaccinsvar i många fall uppnås men, beroende på dos och vilket läkemedel såsom illustrerat i tabellerna, är vaccinsvaret ofta försämrat jämfört med friska personer i samma ålder. Levande försvagade vacciner är generellt kontraindicerade under immunsuppressiv behandling men undantag kan i vissa fall göras beroende på risk för sjukdom och vilket läkemedel som är aktuellt. När behandlingen är utsatt kan en tumregel vara att det ska gå minst tre månader innan levande försvagade vaccin kan ges. Tiden beror på halveringstid och eventuell kvarstående biologisk effekt av läkemedel (till exempel anti-CD20) samt befarad allvarlighetsgrad vid vaccinorsakad infektion.

Vid kortisonbehandling som motsvarar minst 15 mg prednisolon/dag och som pågått i minst 2 veckor bedöms immunförsvaret vara så påverkat att levande försvagat vaccin inte bör ges förrän tidigast en månad efter att prednisolondosen sänkts till under 15 mg/dag. I detta dokument avhandlas dock endast inaktiverade vaccin. Övervägande om kortisondoser och behandlingens längd finns som fotnoter under respektive tabell.

Behandling med en kombination av två eller flera immunmodulerande läkemedel ger som regel ett sämre vaccinsvar än behandling med endast ett preparat. Även dosen och behandlingstiden av ett läkemedel kan påverka vaccinsvaret.

Potentiella framtida och mer immunsuppressiva behandlingar kan också vägas in i bedömningen när vaccination ska ske.

Korrelerar det serologiska svaret med klinisk skyddseffekt?

Kunskap om vilken del av immunförsvaret som är väsentlig för att skydda mot en specifik sjukdom är viktig; är antikropps nivåerna av betydelse för klinisk skyddseffekt överhuvudtaget? I klinisk praxis har vi ofta endast tillgång till analys av antikroppar snarare än dito av cellulär immunitet. Serologiska analyser på kliniska mikrobiologiska laboratorier är vanligen framtagna för att påvisa antikroppsutveckling vid sjukdomsförlopp, snarare än för att bedöma vaccinsvar. Vidare är en serologisk analys som är tagen vid en godtycklig tidpunkt ofta svårtolkad till skillnad från en serologi som kontrolleras 4–6 veckor efter en vaccindos. Vanligen studeras immunitet efter vaccination endast på kort sikt samtidigt som skydd på längre sikt är det som eftersträvas. Det finns få serologiska korrelat som vi kan använda oss av för att bedöma den kliniska skyddseffekten och eventuellt behov av booster. Ett av de få exemplen är skydd mot hepatit B med analys av anti-HBs 4–6 veckor efter tredje dosen.

Pneumokockvaccination

Risk för pneumokocksjukdom vid immunsuppressiv behandling

Invasiv pneumokockinfektion och pneumokockpneumoni förekommer i alla åldrar, men incidensen är betydligt högre hos äldre. Hjärt-lungsjukdom, leversvikt, njursvikt samt nedsatt immunförsvar till följd av sjukdom eller behandling kan öka risken för pneumokocksjukdom eller komplikationer av denna. Många immunmodulerande läkemedel leder till varierande grad av ökad risk för svåra infektioner. I de flesta fall har man påvisat en generellt ökad risk för allvarliga bakteriella infektioner där pneumokockinfektioner ingår men man har inte specifikt visat att risken för invasiv pneumokockinfektion eller pneumokockpneumoni är ökad.

Pneumokockvaccination vid immunsuppressiv behandling

Personer med nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling bedöms ha ökad eller i vissa fall mycket hög risk för pneumokocksjukdom. De rekommenderas därför pneumokockvaccination i enlighet med det särskilda nationella vaccinationsprogrammet (version 2024, [Vaccinationsprogrammet mot pneumokocker för riskgrupper — Folkhälsomyndigheten](#)). Enligt nuvarande rekommendation ska revaccination med icke-konjugerade polysackaridvaccinet (PPV23 = Pneumovax®) göras var femte år.

Skyddseffekt mot pneumokocksjukdom hos personer som vaccinerats under pågående immunsupprimerande behandling har inte studerats. Av resursskäl/praktiska skäl har man istället uppmätt antikroppsnivåer i blodet mot pneumokocker före och efter vaccination. Dock varierar både analysmetoder och definition av vilken titerstegring av antikroppar som definieras som positivt vaccinsvar mellan studier.

Det konjugerade pneumokockvaccin (PCV) som rekommenderas är PCV20 (Prevenar 20®) vilket har 20 ingående pneumokockserotyper. Det har använts i Sverige sedan 2022. De studier som gjorts avseende vaccinsvar efter PCV under behandling med olika immunsuppressiva läkemedel är äldre och har studerat PCV13 (Prevenar13®) respektive PCV7 (Prevenar®). Resultaten av dessa studier, som vi refererar till i tabellen, bedömer vi är relevanta även för PCV20.

Det icke-konjugerade polysackaridvaccinet (PPV23) innehåller 23 serotyper och används sedan 1980-talet. Vaccinsvar efter PPV23 har studerats under behandling med de flesta immunsuppressiva läkemedel som tas upp i tabellen.

De vaccinationsrekommendationer som ges i nedanstående tabell är generella och kan modifieras efter individuell helhetsbedömning av den enskilde personens riskfaktorer för svår sjukdom och i fall där kombination av flera immunsuppressiva läkemedel ges. Man bör också bedöma om patienten förväntas svara med antikroppar på vaccin. Antikroppar utgör det väsentliga skyddet mot pneumokocker. De immunsupprimerade personer som bedöms ha mycket hög risk för pneumokocksjukdom bör ges båda vaccinen för bredast möjliga serotypstäckning, först PCV20 och minst 8 veckor senare PPV23.

Tabell 1. Rekommendation för pneumokockvaccination vid monoterapi, översikt

Rekommendation för pneumokockvaccination vid monoterapi	Läkemedel
Vaccination rekommenderas vanligen inte Dock sedvanlig bedömning av underliggande sjukdomar/ålder	· Steroider lågdos ^A · Azatioprin · Metotrexat · JAK hämmare · Anti-IL-1 · Natalizumab · Vedolizumab · Cyklosporin
PPV23 rekommenderas men kan avstås till unga som är friska förutom grundsjukdomen Vid ytterligare riskfaktorer: PCV20 + PPV23	· Anti-IL-6 · TNF hämmare
PCV20 + PPV23	· Steroider högdos ^A · Rituximab (Anti-CD20) ^B

^A Vanligen betraktas kortisonbehandling i doser motsvarande ≥ 10 mg prednisolonekvivalenter som högdos i pneumokockvaccinstudier.

^B Vaccin bör om möjligt ges före behandlingsstart, eller minst sex månader efter senaste dos, pga. kraftigt nedsatt vaccinsvar under behandling med Rituximab.

Tabell 2. Rekommendation för pneumokockvaccination vid monoterapi, detaljerad

Läkemedel	Risk för pneumokocksjukdom ^A	Vaccinsvar under behandling ^B	Rekommendation vid monoterapi ^C
Generella immunsupprimerande			
Steroider högdos ^D	Ökad risk för pneumoni (1, 2) (ej enbart pneumokockpneumoni) och ökad risk för allvarlig sjukdom (4) (+)	PCV13 (5): Väsentligen oförändrat svar PPV23 (6, 7): Försämrat svar	PCV20 + PPV23
Steroider lågdos ^D	Befintliga data tyder ej på ökad risk (-)	PCV13 och PPV23: Väsentligen oförändrat svar (8, 9)	I normalfallet rekommenderas inte vaccination
Antiproliferativa/antimetaboliter			
Azatioprin	Befintliga data är begränsade, tyder ej på ökad risk (+/-)	PCV13 (10): Något försämrat svar PPV23 (11–13): Oförändrat till något försämrat svar	I normalfallet rekommenderas inte vaccination

Metotrexat	Befintliga data tyder ej på ökad risk (-)	PCV7 (3), PCV13 (10, 14): Försämrat svar PPV23 (15, 16): Försämrat svar	I normalfallet rekommenderas inte vaccination
Läkemedel som påverkar signalvägar ("Small molecules")			
JAK hämmare	Befintliga data är begränsade, tyder ej på ökad risk (+/-)	PCV13 (5): Väsentligen oförändrat svar PPV23 (17): Försämrat svar	I normalfallet rekommenderas inte vaccination.
Läkemedel med påverkan på det medfödda immunförsvaret			
Anti-IL-1	Befintliga data är begränsade, tyder ej på ökad risk (18–20) (+/-)	Ej studerat	I normalfallet rekommenderas inte vaccination
Anti-IL-6	Lätt ökad risk för allvarlig bakteriell sjukdom (18, 19, 21, 22) (+)	PCV7 (23, 24) PCV13 (24) och PPV23 (24, 25): Väsentligen oförändrat svar	PPV23 rekommenderas men kan avstås till unga som är friska förutom grundsjukdomen. Vid ytterligare riskfaktorer: PCV20+PPV23

TNF hämmare	Lätt ökad risk för bakteriella infektioner (2, 18–20) (+)	PCV7 (3, 16, 23, 24), PCV13 (24–27) och PPV23 (8, 13, 15, 16, 24–30): Oförändrat till något försämrat svar	PPV23 rekommenderas men kan avstås till unga som är friska förutom gruntsjukdomen. Vid ytterligare riskfaktorer: PCV20+PPV23
Migrationshämmare			
Natalizumab	Befintliga data är begränsade, tyder ej på ökad risk (19) (+/-)	Ej studerat	I normalfallet rekommenderas inte vaccination
Vedolizumab	Befintliga data är begränsade, tyder ej på ökad risk (19) (+/-)	PCV13 (31, 32) och PPV23 (31): Enstaka fallrapporter visar oförändrat svar	I normalfallet rekommenderas inte vaccination
B-cellshämmare			
Rituximab (Anti-CD20)	Ökad risk för allvarlig bakteriell sjukdom (33, 34) (+)	PCV 7 (35) och PPV23 (36): Kraftigt minskat antikroppssvar under minst 6 månader efter	PCV20 + PPV23 Vid kort tid till behandlingsstart: Ge PCV20 och vänta med PPV23 till minst 6 mån efter senaste dos anti-CD20

		anti-CD20-behandling	
T-cellshämmare			
Cyklosporin	Ej studerat (+/-)	PCV: Ej studerat PPV23 (37): Enstaka studie visar oförändrat svar	I normalfallet rekommenderas inte vaccination

^A Värdering av data vid riskbedömning avseende pneumokocksjukdom

--	data talar tydligt för att det inte finns någon ökad risk för pneumokocksjukdom
-	data talar för att det troligen inte finns någon ökad risk för pneumokocksjukdom
+/-	data saknas eller är motstridiga
+	data talar för antingen generellt ökad risk för bakteriella infektioner eller trolig ökad risk för pneumokocksjukdom
++	data talar tydligt för en ökad risk för pneumokocksjukdom

^B Vaccinsvar under behandling jämfört med om man inte behandlas med detta läkemedel

^C Sedvanlig bedömning av underliggande sjukdomar/ålder

^D Vanligen betraktas kortisonbehandling i doser motsvarande ≥ 10 mg prednisolonekvivalenter som högdos i pneumokockvaccinstudier.

Referenser

1. Almirall J, Serra-Prat M, Bolibar I, Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration*. 2017;94(3):299-311.
2. Chung HY, Tam LS, Chan SCW, Cheung JPY, Wong PY, Ciang CO, et al. Risk of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in patients with spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12.
3. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3723-32.
4. Schurder J, Goulenok T, Jouenne R, Dossier A, Van Gysel D, Papo T, et al. Pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):333-6.
5. Winthrop KL, Bingham CO, 3rd, Komocsar WJ, Bradley J, Issa M, Klar R, et al. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):102.
6. Akamatsu T, Inui N, Kusagaya H, Nakamura Y, Suda T, Chida K. Evaluation of antibody levels over 3 years after 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with pulmonary diseases receiving steroids and immunosuppressive agents. *Clin Biochem*. 2015;48(3):125-9.
7. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist CA, Laffitte E, Gabay C, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases--a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):151.
8. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol*. 2007;34(5):952-7.
9. Richi P, Yuste J, Navio T, Gonzalez-Hombrado L, Salido M, Thuissard-Vasallo I, et al. Impact of Biological Therapies on the Immune Response after Pneumococcal Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Diseases. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3).
10. Nived P, Jonsson G, Settergren B, Einarsson J, Olofsson T, Jorgensen CS, et al. Prime-boost vaccination strategy enhances immunogenicity compared to single pneumococcal conjugate vaccination in patients receiving conventional DMARDs, to some extent in abatacept but not in rituximab-treated patients. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):36.
11. Cao Y, Zhao D, Xu AT, Shen J, Ran ZH. Effects of immunosuppressants on immune response to vaccine in inflammatory bowel disease. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(6):835-8.

12. Dotan I, Werner L, Vigodman S, Agarwal S, Pfeffer J, Horowitz N, et al. Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(2):261-8.
13. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, Szabo H, Sociale OR, Vetrano S, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6):1042-7.
14. Kapetanovic MC, Nagel J, Nordstrom I, Saxne T, Geborek P, Rudin A. Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine. *Vaccine.* 2017;35(6):903-8.
15. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(1):106-11.
16. van Aalst M, Langedijk AC, Spijker R, de Bree GJ, Grobusch MP, Goorhuis A. The effect of immunosuppressive agents on immunogenicity of pneumococcal vaccination: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018;36(39):5832-45.
17. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):687-95.
18. Cannon L, Pan A, Kovalick L, Sarkissian A, Wu EY. Secondary immunodeficiencies and infectious considerations of biologic immunomodulatory therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(6):718-26.
19. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3).
20. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3403-12.
21. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2968-80.
22. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(3):552-62.

23. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Truedsson L, Geborek P. Persistence of antibody response 1.5 years after vaccination using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with arthritis treated with different antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R1.
24. Nagra D, Bechman K, Adas M, Yang Z, Alvey E, Subesinghe S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Anti-Rheumatic Drugs and Pneumococcal Vaccine Immunogenicity in Inflammatory Arthritis. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(11).
25. Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1255-65.
26. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Effect of Immunosuppressive Therapies for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease on Response to Routine Vaccinations: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2446-53.
27. Muller KE, Dohos D, Sipos Z, Kiss S, Dembrovsky F, Kovacs N, et al. Immune response to influenza and pneumococcal vaccines in adults with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of 1429 patients. *Vaccine*. 2022;40(13):2076-86.
28. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2007;6(5):312-4.
29. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):283-8.
30. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1356-61.
31. Harrington JE, Hamilton RE, Ganley-Leal L, Farraye FA, Wasan SK. The Immunogenicity of the Influenza, Pneumococcal, and Hepatitis B Vaccines in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Vedolizumab. *Crohn's Colitis* 360. 2020;2(4):otaa082.
32. Pittet LF, Verolet CM, Michetti P, Girardin M, Juillerat P, Mottet C, et al. High Immunogenicity of the Pneumococcal Conjugated Vaccine in Immunocompromised Adults With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1130-41.
33. Certan M, Garcia Garrido HM, Wong G, Heijmans J, Grobusch MP, Goorhuis A. Incidence and Predictors of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Hematological Cancers Between 2016 and 2019. *Clin Infect Dis*. 2022;75(6):1046-53.
34. Heusele M, Clerson P, Guery B, Lambert M, Launay D, Lefevre G, et al. Risk factors for severe bacterial infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving rituximab. *Clin Rheumatol*. 2014;33(6):799-805.

35. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jonsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R171.
36. Bingham CO, 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64-74.
37. Dengler TJ, Strnad N, Buhring I, Zimmermann R, Girgsdies O, Kubler WE, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation*. 1998;66(10):1340-7.

Bältrosvaccination

Risk för bältros och rekommendation avseende vaccinering vid immunsuppressiv behandling

Herpes zoster, bältros, uppstår genom reaktivering av varicella zoster-viruset. Risken för bältros ökar markant vid immunsuppression, särskilt vid behandling med immunsuppressiva läkemedel som påverkar cellmedierad immunitet. Kombinationsterapi med flera immunsuppressiva läkemedel ökar risken ytterligare liksom samsjuklighet. Risken ökar även med stigande ålder. Folkhälsomyndigheten rekommenderar sedan 2024 bältrosvaccination till individer med nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling (1) (version 2024, [Vaccination mot bältros — Folkhälsomyndigheten](#)).

Risken för bältros är också markant stegrad vid kraftigt immunsupprimerande tillstånd som till exempel efter organtransplantation, stamcellstransplantation och vid immunsupprimerande behandling vid olika cancerformer. Dessa läkemedel och tillstånd berörs dock inte i detta dokument. Inför organtransplantation (SOT) rekommenderas vaccination.

Det finns ett inaktiverat adjuvanterat rekombinant vaccin med indikationen att förebygga bältros (Shingrix®). Det ges i två doser med minst en månads mellanrum. Behovet av booster är inte klarlagt. Det är det första och i dagsläget det enda vaccinet mot bältros som kan användas till patienter med kraftig immunsuppression.

Shingrix har studerats både avseende skyddseffekt mot bältros, postherpetisk neuralgi samt i immunogenicitetsstudier. Utöver informationen i tabellen nedan har skyddseffekten av Shingrix mot bältros studerats på äldre (2, 3), på en blandad grupp immunsupprimerade (4) och efter autolog stamcellstransplantation (5). Antikroppssvar efter vaccination är studerat hos patienter med hematologisk malignitet (6), vid solida tumörsjukdomar (7), efter njurtransplantation (8) och hos personer som lever med hiv (9).

Tabell 3. Rekommendation för bältrosvaccination vid monoterapi, översikt

Rekommendation för bältrosvaccination vid monoterapi	Läkemedel
Vaccination rekommenderas vanligen inte Dock sedvanlig bedömning av underliggande sjukdomar/ålder	· Metotrexat · Anti-IL-1 · Anti-IL-6 · TNF hämmare · Vedolizumab · Cyklosporin
Vaccination kan övervägas efter beaktande av ålder och andra riskfaktorer	· Natalizumab · Rituximab (Anti-CD20) · Steroider lågdos ^A
Vaccination bör övervägas efter beaktande av ålder och andra riskfaktorer	· Sfingosin 1-fosfatreceptormodulator · Abatacept · Azatioprin ^B
Vaccination rekommenderas från 18 år	· Cyklofosfamid · Steroider högdos ^A · JAK hämmare

^A Ökad risk föreligger redan vid doser <5 mg prednisolonekvivalenter. Risken stiger med ökande dos och är kraftigt ökad redan ≥ 10 mg. Vaccination mot bältros rekommenderas vid en förväntad dos ≥ 10 mg per dygn kumulativt i 6 (-12) mån.

^B Azatioprin har mer säkert belagd ökad risk jämfört med övriga preparat i denna ruta. Sannolikt är risken dosrelaterad.

Tabell 4. Rekommendation för bältrosvaccination vid monoterapi, detaljerad

Läkemedel	Risk för bältros ^A	Vaccinsvar under behandling ^B	Rekommendation vid monoterapi ^C
Generella immunsupprimerande			
Cyklofosfamid	Ökad risk (10–13) (++)	Ej studerat	Vaccination rekommenderas oavsett ålder
Steroider	Ökad risk (11–38). ^D (++)	Data på skyddseffekt finns från två studier; möjligen försämrade (39, 40).	Vaccinering rekommenderas, särskilt vid hög dos och/eller hög ålder.
Antiproliferativa/antimetaboliter			
Azatioprin	Ökad risk (10–14) (++)	Ej studerat	Vaccination bör övervägas efter beaktande av ålder och andra riskfaktorer.
Metotrexat	De flesta studier visar ingen riskökning (10, 11, 13, 23–25, 30, 34, 36, 37, 41, 42) men i några större asiatiska studier ses ökad risk (12, 16, 28, 32). (-/+)	Ej studerat	I normalfallet rekommenderas inte vaccination

Läkemedel som påverkar signalvägar ("Small molecules")			
JAK hämmare	Hög risk (38, 43, 44) (++)	Försämrat antikroppssvar. Oklart T-cellssvar. (45–47)	Osäker vaccineffekt men viktigt att vaccinera oavsett ålder.
Sfingosin 1-fosfatreceptormodulator (ex Fingolimod)	Befintliga data tyder sannolikt på ökad risk (48, 49) (+)	Ej studerat	Vaccination bör övervägas efter beaktande av ålder och andra riskfaktorer.
Läkemedel som påverkar det medfödda immunförsvaret			
Anti-IL-1	Data saknas (+/-)	Ej studerat	I normalfallet rekommenderas inte vaccination
Anti-IL-6	Befintliga data tyder möjligen på lätt ökad risk. (38) (+)	Ej studerat	I normalfallet rekommenderas inte vaccination
TNF hämmare	Befintliga data tyder möjligen på lätt ökad risk (16, 29, 43, 50–52). (+)	Sparsamt studerat och inga konklusiva resultat (39, 53).	I normalfallet rekommenderas inte vaccination

Migrationshämmare			
Natalizumab	Befintliga data är begränsade, möjligen ökad risk. (+/-)	Ej studerat	Vaccination kan övervägas efter beaktande av ålder och andra riskfaktorer. Vaccinsvaret påverkas sannolikt inte av behandling.
Vedolizumab	Befintliga data är begränsade, troligen ej ökad risk. (+/-)	Ej studerat	I normalfallet rekommenderas inte vaccination Vaccinsvaret påverkas sannolikt inte av behandling.
B-cellshämmare			
Rituximab (Anti-CD20)	Befintliga data tyder möjligen på ökad risk (38, 52, 54). (+)	Ej studerat	Vaccination kan övervägas efter beaktande av ålder och andra riskfaktorer. Skyddet av vaccin är sannolikt mest beroende av T-cellsfunktion, som till största delen är intakt under behandling. Vaccination inom 6 mån från dos är därmed inte uteslutet.
T-cellshämmare			
Abatacept	Befintliga data tyder sannolikt på ökad risk (55–57). (+)	Ej studerat	Vaccination bör övervägas efter beaktande av ålder och andra riskfaktorer.

Cyklosporin	Befintliga data tyder ej på ökad risk (25, 58) (-)	Ej studerat	I normalfallet rekommenderas inte vaccination
-------------	---	-------------	---

^ADefinition riskgradering:

- -	data talar tydligt för att det inte finns någon ökad risk för bältros
-	data talar för att det troligen inte finns någon ökad risk för bältros
+/ -	data saknas eller är motstridiga
+	data talar för en trolig ökad risk för bältros
+ +	data talar tydligt för en ökad risk för bältros

^B Vaccinsvar under behandling jämfört med om man inte behandlas med detta läkemedel

^C Sedvanlig bedömning av underliggande sjukdomar/ålder

^D Ökad risk föreligger redan vid doser <5 mg prednisolonekvivalenter. Risken stiger med ökande dos och är kraftigt ökad redan ≥10 mg. Vaccination mot bältros rekommenderas vid en förväntad dos ≥10 mg per dygn kumulativt i 6 (-12) mån.

Referenser

1. Folkhälsomyndigheten. Vägledning om vaccination mot bältros till vuxna med ökad risk för sjukdomen. Ett beslutsunderlag: Folkhälsomyndigheten; 2024. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/9ec480eb08cf4d76acf946991d399285/vagledning-vaccination-baltros-vuxna-okad-risk.pdf>.
2. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96.
3. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-32.
4. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, Agger PE, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):941–8.
5. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, Lopez-Jimenez J, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):123-33.
6. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):988-1000.
7. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer*. 2019;125(8):1301-12.
8. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(2):181-90.
9. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schurmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2015;211(8):1279-87.
10. Qian J, Lassere MN, Heywood AE, Liu B. Use of disease-modifying antirheumatic drugs and the subsequent risk of herpes zoster in older adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5042-51.
11. Mok CC, Ho LY, Tse SM, Chan KL, To CH. Prevalence and risk factors of herpes zoster infection in patients with rheumatic diseases not receiving biologic or targeted therapies. *Clin Rheumatol*. 2023;42(4):1019-26.

12. Hu SC, Yen FL, Wang TN, Lin YC, Lin CL, Chen GS. Immunosuppressive medication use and risk of herpes zoster (HZ) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):49-58.
13. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1370-5.
14. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1483-90.
15. Schmidt SAJ, Vestergaard M, Baggesen LM, Pedersen L, Schonheyder HC, Sorensen HT. Pre vaccination epidemiology of herpes zoster in Denmark: Quantification of occurrence and risk factors. *Vaccine*. 2017;35(42):5589–96.
16. Ryu HJ, Han JO, Lee SA, Seo MR, Choi HJ, Ko KP, et al. Risk factors for herpes zoster in patients with rheumatic diseases: a nationwide cohort study in Korea. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2427–33.
17. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):420-9.
18. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1364-71.
19. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1431-8.
20. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013;309(9):887-95.
21. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med*. 2016;13(5):e1002024.
22. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2328-37.
23. Marra F, Lo E, Kalashnikov V, Richardson K. Risk of Herpes Zoster in Individuals on Biologics, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, and/or Corticosteroids for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(4):ofw205.

24. Sakai R, Kasai S, Hirano F, Harada S, Kihara M, Yokoyama W, et al. No increased risk of herpes zoster in TNF inhibitor and non-TNF inhibitor users with rheumatoid arthritis: epidemiological study using the Japanese health insurance database. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(9):1670-7.
25. Shalom G, Zisman D, Bitterman H, Harman-Boehm I, Greenberg-Dotan S, Dreier J, et al. Systemic Therapy for Psoriasis and the Risk of Herpes Zoster: A 500,000 Person-year Study. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):533-8.
26. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ*. 2014;348:g2911.
27. Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, Reed G, Shan Y, Wenkert D, et al. Herpes Zoster Reactivation in Patients With Rheumatoid Arthritis: Analysis of Disease Characteristics and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(12):1671-8.
28. Liao TL, Chen YM, Liu HJ, Chen DY. Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: a case-control study in Asia. *BMJ Open*. 2017;7(1):e014032.
29. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301(7):737-44.
30. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson CS. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(6):854-61.
31. Zisman D, Bitterman H, Shalom G, Feldhamer I, Comanesther D, Batat E, et al. Psoriatic arthritis treatment and the risk of herpes zoster. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):131-5.
32. Nakajima A, Urano W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):558-61.
33. Shah M, Chaudhari S, McLaughlin TP, Kan HJ, Bechtel B, Dennis GJ, et al. Cumulative burden of oral corticosteroid adverse effects and the economic implications of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Ther*. 2013;35(4):486-97.
34. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):731-6.
35. Harada S, Sakai R, Hirano F, Miyasaka N, Harigai M, Group RS. Association Between Medications and Herpes Zoster in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: A 5-year Prospective Cohort Study. *J Rheumatol*. 2017;44(7):988-95.

36. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(3):238-44.
37. Ting SW, Ting SY, Lin YS, Lin MS, Kuo G. Risk of herpes zoster in psoriasis patients receiving systemic therapies: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):11824.
38. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester GR, Braun J, Schafer M, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):41-7.
39. Desai A, Hashash JG, Kochhar GS, Hayney MS, Caldera F, Farraye FA. Recombinant Zoster Vaccine [RZV] is Effective in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A US Propensity Matched Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2024;18(6):828-35.
40. Zerbo O, Bartlett J, Fireman B, Lewis N, Goddard K, Dooling K, et al. Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting. *Ann Intern Med*. 2024;177(2):189-95.
41. Shalom G, Naldi L, Lebwohl M, Nikkels A, de Jong E, Fakharzadeh S, et al. Biological treatment for psoriasis and the risk of herpes zoster: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Dermatolog Treat*. 2019;30(6):534-9.
42. Dreier J, Kresch FS, Comaneshter D, Cohen AD. Risk of Herpes zoster in patients with psoriasis treated with biologic drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1127-32.
43. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, Feldman SR, Merola JF. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):102-10.
44. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2258-65.
45. Kallmark H, Bergstrom T, Nagel J, Gullstrand B, Einarsson JT, Bengtsson AA, et al. Serologic immunogenicity and safety of herpes zoster subunit vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(7):2024-33.
46. Esteban-Vazquez A, Steiner M, Castaneda E, Andreu-Vazquez C, Thiussard IJ, Somodevilla A, et al. The Real-World Study of Immunogenicity and Safety of the Adjuvant Recombinant Vaccine against Varicella Zoster Virus in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases Treated with Janus Kinase Inhibitors. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(10).
47. Venerito V, Stefanizzi P, Cantarini L, Lavista M, Galeone MG, Di Lorenzo A, et al. Immunogenicity and Safety of Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatoid Arthritis

Patients on Anti-Cellular Biologic Agents or JAK Inhibitors: A Prospective Observational Study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8).

48. Zhao Z, Ma CL, Gu ZC, Dong Y, Lv Y, Zhong MK. Incidence and Risk of Infection Associated With Fingolimod in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 8,448 Patients From 12 Randomized Controlled Trials. *Front Immunol.* 2021;12:611711.

49. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, Ribi C, Aguado JM, Fernandez-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2(Suppl 2):S95-S107.

50. Adelzadeh L, Jourabchi N, Wu JJ. The risk of herpes zoster during biological therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(7):846-52.

51. Cote-Daigneault J, Peerani F, MacMahon E, Delaporte E, Rahier JF, Colombel JF. Management and Prevention of Herpes Zoster in the Immunocompromised Inflammatory Bowel Disease Patient: A Clinical Quandary. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(10):2538-47.

52. Tang Z, Shen M, Chen X. Risk of Herpes Zoster Among Psoriasis Patients Taking Biologics: A Network Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:665559.

53. Khan N, Wang L, Trivedi C, Pernes T, Patel M, Xie D, et al. Efficacy of Recombinant Zoster Vaccine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(7):1570-8 e1.

54. Steiger S, Ehreiser L, Anders J, Anders HJ. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials. *Front Immunol.* 2022;13:999704.

55. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1843-7.

56. Jeong S, Choi S, Park SM, Kim J, Ghang B, Lee EY. Incident and recurrent herpes zoster for first-line bDMARD and tsDMARD users in seropositive rheumatoid arthritis patients: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):180.

57. Simon TA, Dong L, Winthrop KL. Risk of opportunistic infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept: cumulative clinical trial data. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):17.

58. Glowacka P, Rudnicka L, Warszawik-Hendzel O, Sikora M, Goldust M, Gajda P, et al. The Antiviral Properties of Cyclosporine. Focus on Coronavirus, Hepatitis C Virus, Influenza Virus, and Human Immunodeficiency Virus Infections. *Biology (Basel).* 2020;9(8).

Bilaga 1 - Översiktlig tabell av immunmodulerande läkemedel och deras verkningsmekanismer

	Grupp	Effekt	Exempel på tillstånd där det används
Generella immunsupprimerande			
	Cyklofosamid	Binder till DNA och hämmar replikation	Hematologisk malignitet, ANCA-vaskulit
	Steroider, högdos motsv ≥ 20 mg, i >14 d	Bred anti-inflammatorisk effekt med cytokinhämning och hämning av B- och T-eller	
	Steroider, lågdos motsv <20 mg, i <14 d	Bred anti-inflammatorisk effekt med cytokinhämning och hämning av B- och T-eller	
	Kolchicin	Hämning av neutrofiler	Gikt, medelhavsfeber
	Hydroxiklorokin	Hämning av immunsignalering	RA, SLE, Sjögrens
	Sulfasalazin	Hämning av prostaglandiner	IBD, psoriasisartrit
	Dapson	Hämning av leukotriener och prostaglandiner	Lepra, IgA-vaskulit
	6-merkaptopurin	Hämmar <i>de novo</i> syntes av puriner och omvandlar	ALL, AML

		purinnukleotider.	
Antiproliferativa/ antimetaboliter			
	Metotrexat	Hämning av T- och B-celler. Mekanismen kan eventuellt vara skild från dess hämning av folsyra	Organtx, RA, SLE
	Mykofenolat	Hämning av inosin monofosfat dehydrogenas och därmed hämning av T- och B-celler	Organtx, RA, SLE
	Azatioprin	Påverkan på DNA och därmed påverkan på T- och B-celler	Organtx, RA, SLE
Små molekyler			
	JAK-hämmare (tofacitinib, upadacitinib, baracitinib, ruxolitinib)	Hämning av signaleringsväg in i cellen för olika inflammatoriska signaler	RA, UC, HLH, Atopisk dermatit
	TYK-2 hämmare (deukravacitinib)	TYK-2 tillhör JAK-familjen men mer specifik hämning än JAK-hämmare. Binder regulatoriska enheten och hämmar via nedströms effekter frisättning av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner.	Psoriasis
	Sfingosin 1-fosfatreceptormodulator (fingolimod, siponimod, ozanimod)	Antagonist på S1P-receptorer på lymfocyter förhindrar utträdet från lymfkörtlarna. Detta minskar återcirkulationen av lymfocyter till målorgan. Minskning av lymfocyter i perifera cirkulationen.	MS, UC
	Apremilast	Intracellulär hämning av fosfodiesteras 4 (PDE4) som uttrycks i inflammatoriska celler. cAMP ökar och leder till nedreglering av bla TNFα, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1b, IL-1a	Psoriasis
Innate immunity			
	Anti-IL-1 (anakinra, canakinumab, rilonacept)	Hämning av IL-1-driven inflammation. Effekt på bl a monocyter	RA, JIA
	Anti-IL-6 (tocilizumab, sarilumab)	IL-6 viktig cytokin för att aktivera T- och B-celler men också generellt för inflammation	RA, temporaliserit

	Anti-IL-6 (Satralizumab)	IL-6	Neuromyelitis optica
	TNF-hämmare (infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab)	TNF-hämning	RA, Mb Crohn, Ankyloserande spondylit, Psoriasis
	Hämning av C5 (eculizumab)	Hämning av komplementsystemet	Myastenia gravis, Atypisk HUS
	Anti-interferon (Anifrolumab)	Hämning av IFN-alfa-receptorn	SLE
Cytokin-hämmare i adaptive immunity			
	Anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab)	Normalt deltar IL-17 i försvaret mot bakterier och svampar genom rekrytering av neutrofiler men är viktig även vid autoimmunitet	Psoriasis
	Anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab)	IL-23 är viktigt för att stimulera överlevnad av TH17-celler som är viktiga i försvaret mot bakterier men som även bidrar till autoimmunitet	Psoriasis, Mb Crohn
	Anti-IL-12/23 (ustekinumab)	Binder till IL-12p40 som delas mellan receptorn för IL-12 och IL-23. IL-12 aktiverar T-celler och NK-celler	Mb Crohn, Psoriasis
	Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)	IL-5 viktigt för eosinofiler som deltar i försvaret mot maskinfektioner men även i patogenesen för allergiska tillstånd. Effekten beror på hämning av eosinofiler.	Eosinofil astma, Churg-Strauss
	Anti-IL-4/IL-13 (dupilumab)	Hämmar IL-4 receptor alfa och hämmar därmed IL-4	Atopisk dermatit
	Anti-IL-13 (tralokinumab)	Hämmar IL-4	Atopisk dermatit

	IgE-hämning (omalizumab)	Hindrar IgE från att fästa på mastceller och basofiler	Urtikaria, Astma
Migrationshämning			
	Natalizumab	Natalizumab blockerar interaktionen mellan $\alpha 4\beta 7$ -integrin och mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MadCAM-1)	Mb Crohn, MS
	Lymfocytmigration (vedolizumab)	Integrinhämning av $\alpha 4\beta 7$ som hämmar lymfocytmigration till tarmen	Mb Crohn, UC
Immunmodulerare			
	Talidomid	Immunmodulatoriskt (bl a via hämning av TNF genom ökad nedbrytning av dess mRNA, ökad produktion av IL-10), anti-inflammatoriskt (inhibition av NF-KB, supression cox-2), antiangiogenetiskt (nedreglering VEGF), anti-tumoröst (ökad apoptos, cellcykelarrest)	Myelom
	Lenalidomid/ Pomolidomid	Immunmodulering (hämning TNF, IL-6, ökning IL-10, ökad aktivitet i T- och NK-celler), antiangiogenetiskt (hämning VEGF), anti-tumoröst (induktion apoptos, cellcykelarrest, inhibition av Cereblon vilket leder till nedbrytning av Ikaros och Aiolos)	MDS, Myelom
	Dimetylfumarat	Dimetylfumarat har en oklar verkningsmekanism men verkar främst förmedlas via aktivering av den nuclear factor (erytroid-related 2)-like 2 (Nrf2) transkriptionella kanalen men även via andra verkningsmekanismer	MS
	CTLA-4 inhibitorer (ipilimumab)	Blockerar CTLA-4 och förhindrar bindning till CD80/CD86. Genom denna hämning boostas T-cells svar.	Njurcellscancer, Icke småcellig lungcancer, Kolorektalcancer, Esofaguscancer, Malignt pleuramesoteliom

	PD-1 inhibitorer (pembrolizumab, cemiplimab)	Blockerar PD-1 vägen genom att hämma PD-1:s bindning till PD-L1 och PD-L2. Detta leder till ökad T-cells aktivering	Flera olika cancerformer bla Melanom, Icke-småcellig lungcancer m fl
	PD-L1 inhibitorer (atelizumab, durvalumab, avelumab)	Blockerar bindning mellan PD-1 och PD-L1, som finns på T-celler. Blockeringen hämmar inhiberingen av T-celler och åstadkommer en aktivering	Flera olika cancerformer bla Melanom, Icke-småcellig lungcancer m fl
Proteasomhämmare			
	Bortezomib/ Carfilzomib	Hämmar proteasomen som bryter ner proteiner (bortezomib reversibelt, carfilzomib irreversibelt). Leder till felveckade proteiner och därmed apoptos	Myelom, Mantelcells lymfom
B-cellshämmare			
	Anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab)	Ytprotein på B-celler och förstör B-celler. Uttrycks inte på plasmaceller	RA, Lymfom, Myastenia, MS
	Anti-CD19 (tafasitamab, blinatumab)	Uttrycks på B-celler inklusive plasmaceller	B-cells lymfom, B-ALL
	B-cells tillväxt (belimumab)	Hämmar BLyS (BAFF) som är viktig för B-cells tillväxt och överlevnad	SLE
	Venetoklax	Hämning av BCL-2 som är viktig för cellens överlevnad och ofta överuttrycks vid KLL och AML	KLL, AML
	Blinatumomab	Binder till CD19 på B-celler och CD3 på T-celler och leder till T-cells förmedlad B-cells cytotoxicitet	ALL
	Anti-CD22 (inotuzumab ozogamicin)	Toxinförmedlad B-cells död	ALL
	BTK-hämmare (ibrutinib, acalabrutinib)	Förhindrar B-cells receptor signalering	KLL
	Azacitidin och	Hypometylerande ämnen som ändrar genuttryck hos MDS-celler	MDS

	decitabine		
	Tyrosinkinashämmare (Imatinib, dasatinib)	Hämmar tyrosinkinas. Dasatinib bredare effekt på tyrosinkinaser inkl bcr/abl, src familjen	KLL
	PI3-kinas hämmare delta form (idelasilib)	Hämmare PI3-kinas delta form som ffa uttrycks i B-celler	KLL
	PI3-kinas hämmare gamma form (duvelisib)	Hämmare PI3-kinas gamma och delta form. Delta uttrycks ffa i B-celler och gamma i T-celler	KLL och SLL
T-cellshämmare			
	Cyklosporin	Tas upp i T-celler och binder calcineurin och hämmar därmed T-cellers cytokinproduktion och T-cells expansion	Organtx, Autoimmuna sjukdomar
	Tacrolimus	Hämmar calcineurin och hämmar T-celler från att gå från G0 till G1 fas. Mer potent än cyklosporin	Organtx, Autoimmuna sjukdomar
	Sirolimus	Hämmar signaltransduktion och klonal expansion via hämning av mTOR. Därmed synergistiskt med cyklosporin. Hämmar övergång från G1 till S-fas. Hämmar även B-cells expansion.	Organtx, Autoimmuna sjukdomar
	Everolimus	Analog till Sirolimus och mTOR-inhibitor	
	Abatacept	Via CTLA-4 hämning av T-cells aktivering av CD28 – CD80/86 som är co-signal för T-cells receptorn. Abatacept leder därmed till hämmad T-cells aktivering	RA, Psoriasis artrit, Psoriasis
	Hämning av IL-2-receptor (CD25) (Basiliximab)	Binding till CD25 (=IL-2R) på aktiverade T-lymfocyter och förhindrar därmed bindning av IL-2 som är kritisk för T-cells proliferation	Organtx
	Hämning av antigenpresentation (belatacept)	CTLA-4 fusionsprotein som binder till CD80/86 och därmed blockerar CD28-medierad co-stimulering av T-celler.	Njurtx
	Anti-thymocyt globulin (ATG)	Hämmar flera olika T-cells antigen och leder till T-cells depletion	
	Glatrimer	Oklar effekt vid MS. Möjligen via T-cells reprogrammering,	MS

		förändring av Tregs, neuroprotektion, B-cells modulering eller annan mekanism	
	Vorinostat	Histone deacetylas hämmare (HDACi). HDAC tar bort acetylgrupper från histoner. HDAC leder till ökad acetylering av histoner och därmed relaxerad kromatinstruktur ledande till ökad genexpression, cancer cell apoptos, cancer cell proliferation	
B- och T-cellshämmare			
	Alemtuzumab	Binder CD52 som ffa finns på CD3+ och CD19+ celler och lyserar dessa	
	Kladribin	Celldödande i lymfocyter	MS, Hårcellsleukemi
	Fludarabin	Celldödande, möjligen via apoptos.	KLL
	Daratumumab	Hämmar CD38 som uttrycks på ytan från flera hematopoetiska celler inklusive multipelt myelom celler. CD38 uttrycks bl a på plasmaceller, Treg.	Myelom, AL-amyloidosis
Avvikande hematologiska celler			
	anti-CD30 (brentuximab vedotin)	Anti-CD30 konjugerat med substans. Internaliseras och inducerar celldöd. CD30 uttrycks ffa på patologiska celler.	
	anti-CD79b (Polatuzumab vedotin)	Binder till CD79b, som uttrycks på B-celler (med undantag för plasmaceller) och maligna B-celler och tillför intracellulärt cytostatika.	Storcelligt B-cells lymfom
Bispecifika antikroppar (BiTE, Bispecific T-cell Engager)			
	CD3 och BCMA (teclistamab)	Binder både CD3 och BCMA vilket gör att T-celler binder till celler som uttrycker BCMA och avdödar dem.	Myelom
Övriga			

	Bendamustin	Tvärbindning av enkla och dubbla DNA-strängar genom alkylering, antimetabolit (purinanalogue), cellcykelarrest (G2/M-fas), induktion av apoptos	KLL, Hodgkin, Mantelcellslymfom, Myelom
	BRAF och MAK inhibitorer (Dabrafenib, Trametinib)	Hämmar MAPK-vägen genom hämning av BRAF och MAK. MAK är nedströms BRAF. Denna väg ofta överuttryckt i cancerceller. Av lymfocyter är T-celler mer känsliga men generellt inte så mycket effekt på lymfocyter.	Melanom och andra cancerformer
	RAF inhibitorer (Sorafenib, regorafenib)	Även denna hämmar MAPK-vägen men även andra proteinkinaser	Njur- och levercancer