



Folkhälsomyndigheten

Vaccination mot covid-19 av personer 18 år och äldre med allvarlig immunbrist

En vägledning om vaccinationsschema och uppföljning av immunsvar



Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/. En del av våra titlar går även att beställa som ett tryckt exemplar från Folkhälsomyndighetens publikationsservice, publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 29 mars 2023

Artikelnummer: 23076

Om publikationen

Detta är en uppdaterad version av Folkhälsomyndighetens vägledning om uppföljning efter aktiv immunisering med covid-19-vaccin hos personer 18 år och äldre med allvarlig immunbrist. I en tidigare version publicerad den 1 juli 2022 rekommenderades att behandlande läkare vid uteblivet immunsvaret efter fyra eller fler doser mRNA-vaccin kunde överväga att erbjuda monoklonalen Evusheld i preventivt syfte för skydd mot covid-19. Rekommendationer för användningen behöver nu ändras eftersom Evusheld inte längre erbjuder ett skydd mot nu cirkulerande omikronvirusvarianter. Dessutom behöver rekommendationen för användning av Nuvaxovid ändras något eftersom de ”mix-and-match”-scheman med mRNA- och proteinbaserade vacciner som tidigare rekommenderats endast lett till ett bättre immunsvaret hos en del vaccinerade.

Vägledningen har utvecklats i samråd med kliniska experter med kunskap om vaccination av personer med allvarlig immunbrist samt Läkemedelsverket som godkänner och följer upp effekt av och säkerhet hos vacciner och monoklonala antikroppar för skydd mot covid-19.

29 mars 2023

Folkhälsomyndigheten

Sören Andersson

Enhetschef

Enheten för vaccinationsprogram

Avdelningen för folkhälsoanalys och datautveckling

Innehåll

Vaccination mot covid-19 av personer 18 år och äldre med allvarlig immunbrist	1
Om publikationen	3
Innehåll	4
Förkortningar och definitioner	6
Sammanfattning	7
Patientgrupper med allvarlig immunbrist som utvecklar ett sämre immunsvaret	7
Vaccinationsrekommendationer	7
Byte av vaccinprodukt vid uteblivet antikroppssvar efter mRNA-vaccin	8
Fortsatt handläggning vid uteblivet antikroppssvar	8
Introduktion	9
Övergripande mål med vaccination mot covid-19 i Sverige och anpassning till personer med allvarlig immunbrist	9
Nya rekommendationer till den vuxna svenska befolkningen för vaccinationsinsatsen under 2023	9
Våren 2023:	9
Hösten 2023 till och med 29 februari 2024:	9
Risk för allvarlig covid-19-sjukdom hos personer med allvarlig immunbrist	10
Allvarlig immunbrist kan medföra lägre immunsvaret efter covid-19-vaccination	10
Aktuella frågeställningar ur ett folkhälsoperspektiv	11
Metod	12
Kunskapsgenomgång	13
Tillgängliga vacciner för aktiv immunisering av personer med allvarlig immunbrist	13
Allvarlig immunbrist kan medföra ett lägre immunsvaret efter covid-19-vaccination men fler doser löner sig	13
Uppföljning av immunsvaret hos personer med allvarlig immunbrist för bedömning av fortsatt handläggning	15
Behov av att definiera låga halter av SARS-CoV-2-specifika IgG antikroppar	15
Analys av T-cellsimmunitet	16
Anpassning till individens förutsättning för att utveckla ett immunsvaret	16
Nytta-riskvärdering	18
Genomförbarhet	19

Diskussion	20
Rekommendationer	22
Patientgrupper som är aktuella för uppföljning	22
Aktuella vacciner	22
Bivalenta mRNA-vacciner rekommenderas i första hand	22
Monovalent protein-baserat vaccin ett alternativ vid medicinska skäl eller till personer som inte vill ha ett mRNA-vaccin.....	23
Aktuella vaccinationsscheman.....	23
Grundvaccination.....	23
Påfyllnadsdoser	24
Analys av immunsvaret	25
Fortsatt handläggning vid uteblivet immunsvår.....	25
Byte av vaccinprodukt vid uteblivet antikroppssvar efter mRNA-vaccin	25
Undvik smitta, erbjud tidig provtagning och eventuell antiviral behandling vid symtom	25
Referenser	26

Förkortningar och definitioner

BAU/ml	Binding Antibody Units/ml. WHO standard finns tillgänglig.
EMA	European Medicines Agency (Europeiska läkemedelsverket) utvärderar och föreslår godkännande av läkemedel och vacciner inom EU/EEA till Europakommissionen
EU	European Union (Europeiska unionen), 27 medlemsstater
GVH	Graft-Versus-Host-sjukdom - en avstötningsreaktion som kan uppstå efter transplantation
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidensintervall
mRNA	messenger Ribonucleic Acid (budbärar-RNA)
Off-label	Användning av ett läkemedel på ett sätt som avviker från den godkända produktresumén, såsom på icke godkänd indikation, med avvikande dos eller med avvikande administrationsätt
Reaktogenicitet	Övergående symtom som kan uppstå under de närmaste dagarna efter vaccination och som är kopplade till den förväntade aktiveringen av immunsystemet. Dessa kan vara lokala symtom vid instickstället såsom ömhet, rodnad, svullnad och klåda samt mer allmänna symtom såsom huvudvärk, feber, frossa, trötthet, sjukdomskänsla, muskelvärk och illamående. Reaktogenicitet följs och rapporteras vid alla kliniska prövningar av vacciner.
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome corona virus 2
Skyddseffekt	Ett mått på i vilken omfattning vaccinet ger skydd mot sjukdom, studerat i en eller flera prospektiva randomiserade placebokontrollerade studier (jämför med det engelska uttrycket vaccine efficacy)
Vaccineffektivitet	Ett mått på vilken effekt ett vaccin har i en vaccinerad population, dvs. vilken nedgång i sjukdomsförekomst som uppnås när vaccinet kommer i allmänt bruk (jämför med det engelska uttrycket vaccine effectiveness)

Sammanfattning

Denna vägledning som riktar sig till patientansvariga läkare sammanfattar aktuell kunskap om covid-19-vaccination av personer med medfödd eller förvärvad allvarlig immunbrist. Den ger förslag till val av vaccinationsschema, uppföljning av deras immunsvår och lämplig handläggning vid uteblivet immunsvår. Syftet med vägledningen är att dessa personer ska få bästa möjliga skydd mot covid-19.

Patientgrupper med allvarlig immunbrist som utvecklar ett sämre immunsvår

Kunskapen har ökat om vilka patientgrupper med allvarlig immunbrist som i stor utsträckning utvecklar ett sämre immunsvår efter vaccination. Bland de som utvecklar sämst immunsvår finns patienter med

- kraftig immunmodulerande behandling efter organ- eller stamcellstransplantation
- CAR T-cellsbehandling
- primära immundefekter

Variationen är dock stor inom dessa patientgrupper och även i andra grupper med allvarlig immunbrist kan det finnas personer som utvecklar ett lågt immunsvår eller inget alls. Immunsvåret kan också variera över tid, till exempel på grund av nyinsatt, ändrad dos i pågående eller nyligen utsatt behandling.

Vaccinationsrekommendationer

Folkhälsomyndigheten ger följande rekommendationer för personer 18 år och äldre som behöver covid-19-vaccination och har en allvarlig immunbrist:

- Vaccinprodukt och vaccinationstidpunkt bör väljas av behandlande läkare utifrån patientens ålder, aktuell sjukdom och dess aktivitet och utifrån planerad eller pågående immunmodulerande behandling.
- Pågående immunmodulerande medicinering bör om möjligt justeras under en kortare tid för att patienten lättare ska utveckla ett gott immunsvår efter varje vaccindos. De rekommenderade vaccinationsschemana måste då kanske justeras.
- Den tidigare rekommendationen för personer med allvarlig immunbrist som behöver *grundvaccination* (tre doser primärvaccination med en månads intervall, och en första påfyllnadsdos tidigast tre månader senare) kvarstår. Följ upp immunsvåret, senast när grundvaccinationen är klar, åtminstone för de patientgrupper som ofta utvecklar låga halter av SARS-CoV-2-specifika antikroppar eller inga alls.
- *En till två påfyllnadsdoser* rekommenderas årligen från våren 2023 oavsett hur många påfyllnadsdoser personen fått tidigare. Denna rekommendation gäller även de som inte utvecklat ett påvisbart antikroppssvår efter tidigare

rekommenderade fem till sex doser. Om det epidemiologiska läget ändras eller den kliniska situationen förändras för individen kan det bli aktuellt med fler doser per år.

För att ovan rekommendationer ska kunna följas måste covid-19-vaccin kunna tillhandahållas året om till behandlande kliniker.

Byte av vaccinprodukt vid uteblivet antikroppssvar efter mRNA-vaccin

Erfarenheten av ”mix-and-match” – schema varierar men i vissa patientgrupper har effekten varit god varför det fortfarande kan vara ett alternativ, efter en individuell bedömning, att erbjuda två doser Nuvaxovid till personer som inte utvecklat ett antikroppssvar efter 4-5 doser mRNA-vaccin.

Fortsatt handläggning vid uteblivet antikroppssvar

Patienter med uteblivet immunsvaret ska fortsätta vaccineras årligen men bör också vara extra försiktiga för att undvika covid-19-smitta samt erbjudas tidig och generös provtagning om de får symtom. Vid positivt analysresultat bör de erbjudas antiviral behandling, i samråd med en infektionsspecialist.

Ingen antiviral resistens har hittills påvisats hos de cirkulerande omikronvirusvarianterna men interaktioner mellan olika läkemedel kan förhindra användandet av Paxlovid (Pfizer). I dagsläget kan Remdesivir vara ett alternativ men fler behandlingsalternativ väntas.

För personer som har nära kontakt (till exempel boende i samma hushåll eller annan nära kontakt) med personer med *allvarlig immunbrist och uteblivet immunsvaret efter vaccination* bör covid-19 vaccination kunna göras tillgängligt efter särskild bedömning av enskilda fall.

Introduktion

Övergripande mål med vaccination mot covid-19 i Sverige och anpassning till personer med allvarlig immunbrist

Målet med vaccinationsinsatsen i Sverige är att förhindra allvarlig sjukdom och död i covid-19. Detta mål kan uppnås genom att vaccinera enskilda individer (direkt skydd) och uppnå en hög immunitet i befolkningen genom naturlig infektion eller hög vaccinationstäckning (indirekt skydd).

För att uppnå bästa möjliga skydd mot covid-19 har individer med en medfödd eller förvärvad allvarlig immunbrist hittills rekommenderats en tredje extra primärvaccinationsdos (1) och en andra extra påfyllnadsdos (2), utöver de allmänna nationella rekommendationerna för covid-19-vaccination under 2021-2022. I en vägledning 2022 rekommenderades även läkare som behandlar personer med allvarlig immunbrist att överväga ytterligare påfyllnadsdoser om grundvaccination gav ett lågt antikroppssvar (3).

Tidigare har Folkhälsomyndigheten också rekommenderat vaccination av nära kontakter till personer med immunbrist eftersom det är osäkert hur väl individer med allvarlig immunbrist svarar (4).

Nya rekommendationer till den vuxna svenska befolkningen för vaccinationsinsatsen under 2023

Den 1 mars 2023 införs nya rekommendationer för påfyllnadsdoser för riskgrupper och äldre. Dosererna fördelas på detta sätt under det kommande året:

Våren 2023:

Med start den 1 mars rekommenderas alla personer som är 80 år och äldre, samt personer boende på SÄBO, särskilda boenden för äldre, att vaccinera sig med en ytterligare påfyllnadsdos.

Det finns då även en möjlighet för vaccination med en påfyllnadsdos för personer mellan 65 och 79 år och personer från 18 år i riskgrupp.

Hösten 2023 till och med 29 februari 2024:

Inför höst- och vintersäsongen 2023/24 rekommenderas alla från 65 år samt alla i riskgrupp från 18 år en påfyllnadsdos, när det gått minst 6 månader sedan senaste dos.

Personer i åldern 50–64 år rekommenderas en dos under perioden 1 mars 2023–29 februari 2024. Dosen bör i första hand ges inför höst- och vintersäsongen 2023/24. Rekommendationen gäller oavsett tidigare antal doser.

Effekten av dessa rekommendationer som gäller ett år framåt kommer att följas.

Risk för allvarlig covid-19-sjukdom hos personer med allvarlig immunbrist

Allvarlig immunbrist är en riskfaktor för att utveckla allvarlig covid-19-infektion med behov av intensivvård och innebär en ökad risk för död i covid-19 (5-8). Sjukdomens allvarlighetsgrad varierar mycket både inom och mellan olika patientgrupper med allvarlig immunbrist.

Därutöver finns en skillnad i patogenicitet hos olika varianter av SARS-CoV-2 (9). Omikronvirusvarianterna som cirkulerar sedan november 2021 innebär väsentligt lägre risk för svår sjukdom hos immunkompetenta och personer med allvarlig immunbrist jämfört med de virusvarianter som cirkulerade under pandemins två första år (10). Orsaken är sannolikt en kombination av att många har immunitet efter naturlig infektion och/eller vaccination, men också att dessa omikronvarianter i mindre utsträckning infekterar de nedre luftvägarna (9). Ett observandum är dock att en ökad neutralisationsresistens observeras nu i sera från både naturligt infekterade och vaccinerade immunkompetenta personer (11-13).

Under tidigare smittvågor har den största risken för allvarlig sjukdom och död hos patienter med allvarlig immunbrist noterats bland dem som genomgått en organtransplantation. Innan covid-19-vaccin fanns tillgängligt behövde 35,8 procent av sjukhusvårdade organtransplanterade personer vid covid-19-infektion intensivvård [95 % KI 28,7–43,3], jämfört med 23,1 procent av sjukhusvårdade immunkompetenta [95 % KI 18,0–28,6], och mortaliteten var högre: 23,2 % [95 % KI 18,9–27,7] respektive 12,5 procent [95 % KI 8,3–17,4] enligt en systematisk genomgång av litteraturen (14). Mortaliteten hos personer med allvarlig immunbrist har också minskat väsentligt sedan vaccinationsinsatsen påbörjades på grund av den anpassade vaccinationsinsatsen för denna grupp och förbättrad behandling vid akut sjukdom vilket till exempel visats i en genomgång av knappt 1 000 personer som genomgått en allogen stamcellstransplantation där mortaliteten sjunkit från 30 procent under 2020 till 1 procent hos grundvaccinerade senaste året (Ljungman et al In press *Frontiers in Immunology*).

Allvarlig immunbrist kan medföra lägre immunsvaret efter covid-19-vaccination

Personer med allvarlig immunbrist kan ha en bristande förmåga att utveckla ett immunsvaret efter covid-19-vaccination och det uppkomna immunsvaret är beroende av orsaken till personens immunbrist (15-17). Drygt två år efter att vaccinationsinsatsen inleddes finns fortfarande begränsad kunskap om optimalt antal vaccindoser för grundvaccination och uppföljande påfyllnadsdoser. Det är inte heller fastställt med vilket intervall dessa bör erbjudas för att ge ett så bra skydd som möjligt. Tidigare fanns alternativet att som profylax erbjuda en monoklonal antikropp, Evusheld, men produkten ger inte längre något skydd på grund av neutralisationsresistens mot de nyare omikronvirusvarianterna.

Aktuella frågeställningar ur ett folkhälsoperspektiv

Det här beslutsunderlaget utgår från följande frågeställningar:

- Finns skäl att erbjuda extra påfyllnadsdoser till personer med allvarlig immunbrist, utöver de rekommendationer som träder i kraft den 1 mars 2023?
- Behövs en vägledning till patientansvariga läkare för personer med allvarlig immunbrist när det gäller att dokumentera immunsvaret efter covid-19-vaccination och vid lågt eller inget immunsvaret rekommendera ytterligare vaccindoser och/eller andra smittskyddsåtgärder?
- Finns medicinska skäl för att överväga ett byte till en vaccinprodukt för vissa patientgrupper med allvarlig immunbrist, till exempel vid risk för en svår GVH-sjukdom efter mRNA-vaccination?

Metod

Informationen i denna vägledning är hämtad från

- en genomgång av den vetenskapliga litteraturen
- en myndighetssamverkan mellan Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten
- diskussioner i en grupp med inbjudna experter från Läkarsällskapets specialistföreningar som handlägger patienter med allvarlig immunbrist.

Kunskapsgenomgång

Tillgängliga vacciner för aktiv immunisering av personer med allvarlig immunbrist

Våren 2023 används tre covid-19-vacciner för den pågående vaccinationsinsatsen till Sveriges befolkning, se tabell 1. Alla tre kan användas för individer med allvarlig immunbrist, men det finns störst erfarenhet av de variantanpassade bivalenta mRNA-vaccinerna och därför rekommenderas de i första hand. Hänsyn måste tas till rekommendationer vad det gäller ålder för respektive vaccin. De variantanpassade vaccinerna förväntas ge alla vaccinerade, inklusive de flesta med immunbrist, ett bättre skydd mot åtminstone de omikronvirusvarianter som nu cirkulerar men det monovalenta adjuvanterade vaccinet erbjuder också ett bra skydd mot allvarlig covid-19-sjukdom (18).

Tabell 1. Covid-19-vacciner tillgängliga för vaccination av personer med allvarlig immunbrist

Covid-19-vacciner	Comirnaty (Pfizer-BioNTech)	Spikevax (Moderna)	Nuvaxovid (Novavax)
Vaccintyp	mRNA	mRNA	Proteinbaserat Adjuvanterat
Innehåll av mRNA eller spikprotein	30 µg mRNA	50 µg eller 100 µg mRNA	5 µg SARS-CoV-2 spikprotein + Matrix-M
Vaccinkomposition	Bivalent 15 µg wuhan-1 + 15 µg omikron 4/5	Bivalent 25 µg wuhan-1 + 25 µg omikron 4/5	Monovalent wuhan-1
Rekommenderas i följande åldersgrupper	18 år och äldre	31 år och äldre	31 år och äldre
Första- och andrahandsval	Ett mRNA vaccin rekommenderas i första hand för primärvaccination och påfyllnadsdoser för personer med allvarlig immunbrist.	Ett mRNA vaccin rekommenderas i första hand för primärvaccination och påfyllnadsdoser för personer med allvarlig immunbrist.	Nuvaxovid anses vara effekt- och säkerhetsmässigt jämförbart med Comirnaty och Spikevax för primärvaccination och påfyllnadsdos.

Allvarlig immunbrist kan medföra ett lägre immunsvaret efter covid-19-vaccination men fler doser lönar sig

Det finns ett flertal studier av det uppkomna immunsvaret efter covid-19-vaccination av personer med allvarlig immunbrist med analyser av eventuell serokonversion och bestämning av SARS-CoV-2-specifik IgG-antikroppshalter. Flera systematiska litteraturgenomgångar har identifierat ett begränsat immunsvaret hos personer med allvarlig immunbrist efter två doser i primärvaccinationsserien med en ökning av antikroppssvaret efter en extra tredje dos (15, 19). Det finns också en svensk prospektiv klinisk prövning där forskarna noterade att en stor andel av dessa patienter var seronegativa (inga SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar kunde påvisas) efter två doser av Comirnaty (Pfizer/BioNTech): 56,6 procent (47 av 83) av organtransplanterade, 36,7 procent (29 av 79) av patienter

med kronisk lymfatisk leukemi, 26,7 procent (20 av 75) av patienter med primär immundefekt, samt 13,9 procent (11 av 72) av stamcellstransplanterade patienter (20).

Hittills finns färre studier av antikroppssvaret efter en eller flera påfyllnadsdoser. I en norsk studie, med bland annat patienter med multipel skleros och patienter som genomgått njur- och levertransplantation, noterades en ökning av andelen med SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar från 29 procent efter dos 2 till 44 procent efter dos 3 (21). Bland njurtransplanterade patienter hade 26 procent påvisbara antikroppar efter dos 2 jämfört med över 50 procent efter dos 3. Bland levertransplanterade patienter hade 78 procent påvisbara antikroppar redan efter två doser. Det lönar sig alltså att fortsätta vaccinera med ytterligare doser trots att immunsvaret hos en del är begränsat.

I en norsk kohortstudie av patienter med multipel skleros (MS) som behandlas med immunmodulerande behandling som cladribine, alemtuzumab and natalizumab noteras att de flesta utvecklar ett bra antikroppssvar över 40 "binding antibody units per millilitre" (BAU/mL). Behandling med anti-CD20 monoklonaler som rituximab and ocrelizumab leder dock till ett sämre antikroppssvar (22). En längre tid sedan senaste rituximab infusionen och högre antal CD19+ B celler var associerade till högre nivåer av skyddande antikroppar ($r^2=0.174$, $p<0.001$ and $r^2=0.098$, $p<0.001$).

Endast enstaka studier har hittills analyserat antikroppssvaret efter en fjärde mRNA-dos. I en fransk studie noterades att cirka 50 procent av njurtransplanterade patienter utvecklade ett immunsvaret i linje med immunkompetenta efter dos 4 medan övriga hade fortsatt lägre mängd antikroppar som inte ökade efter dos 4 (23).

I en norsk studie inbjöds drygt 180 njurtransplanterade med inga eller låga anti-SARS-CoV-2 IgG antikroppar efter dos 3 (alla tidigare givna doser var mRNA vaccin, varav 91 procent hade fått Comirnaty, Pfizer BioNtech) att delta i en serologisk studie där en fjärde dos gavs (24). Efter en fjärde dos mRNA-vaccin utvecklade tidigare 27/96 (28 procent) helt seronegativa individer påvisbara antikroppar 3–4 veckor efter dos 4 (median 53 [IQR: 12–407] BAU/ml).

Värdet av en fjärde covid-19-mRNA-vaccindos studerades också i en tysk studie omfattande både njurtransplanterade och dialyspatienter (25) där man såg en signifikant ökning av SARS-CoV-2-antikroppar.

I en annan tysk studie har man successivt administrerat upp till fem doser till njurtransplanterade individer som inte utvecklat ett immunsvaret efter tidigare doser, och totalt utvecklade 88,7 procent av dessa nu ett antikroppssvar (26). Inga studier finns ännu där personer med allvarlig immunbrist fått sex doser, men flera pågår.

Fler studier väntas inom en snar framtid eftersom de flesta länder i Europa nu rekommenderar fem doser till alla med allvarlig immunbrist. Dessa resultat kommer att kunna vägleda fortsatt vaccination vintern/våren 2022/2023.

Det hade varit önskvärt att i vissa patientgrupper analysera SARS-CoV-2-specifik cellmedierad immunitet. T-cellsimmunitet antas vara viktig för att skydda mot allvarlig sjukdom och läka ut en covid-19 infektion. Till exempel hos patienter som får anti-CD20-behandling har T-cellsimmunitet stimulerats efter covid-19-vaccination medan antikroppsökningen har varit mer begränsad (25, 27).

Uppföljning av immunsvaret hos personer med allvarlig immunbrist för bedömning av fortsatt handläggning

Målet med att analysera immunsvaret efter vaccination är att bedöma om individen över huvud taget *kan utveckla ett immunsvaret* efter covid-19-vaccination. Det handlar alltså inte om att *bedöma individens skydd* mot covid-19 eftersom det i dagsläget inte går att definiera vad man på engelska kallar ”correlates of protection”, vilket kan översättas med ett definierat mått på specifikt immunsvaret, ofta antikroppshalt, som ger ett skydd vid exposition för SARS-CoV-2 och dess olika virusvarianter. Första ambitiösa försöken att sätta gränser för skydd baserat på antikroppsanalyser har gjorts i Norge och beskrivs nedan.

Erfarenhet av att mäta immunsvaret efter covid-19-vaccination har byggts upp under de två gångna åren inom ramen för formella studier, främst i den generella vuxna befolkningen och hos äldre men också hos immunbristpatienter. Många kliniker har också infört rutinprovtagning eftersom det står klart att vissa med allvarlig immunbrist utvecklar ett lägre immunsvaret. Syftet är bland annat att slippa analysera antikroppar akut om personen får covid-19 och behöver behandling med antiviral medicinering.

Immunsvaret efter vaccination består av flera komponenter, som alla har betydelse för skydd mot covid-19. SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar är enklast att analysera och samtliga stora mikrobiologiska laboratorier i landet erbjuder sådan analys. De flesta laboratorierna erbjuder också kvantitativa analysmetoder. I dagsläget bygger analyserna i rutinlaboratoriernas analysmetoder på wuhan-1-virusvarianten, som också ingår som en komponent i de nu EU-godkända bivalenta vaccinerna. De bivalenta mRNA-vaccinerna innehåller också spikproteinerna från omikron 4/5.

Kinetiken för hur antikroppshalter klingar av över tid börjar klarna, även efter dos tre och fyra (28, 29). De högsta halterna observeras cirka 4–6 veckor efter vaccination och klingar sedan av långsammare än vad som observerats för dos ett och två.

Behov av att definiera låga halter av SARS-CoV-2-specifika IgG antikroppar

Definitionen av *låga* SARS-CoV-2-specifika antikroppar kan variera mellan landets laboratorier och behöver så småningom standardiseras om så är möjligt medan mindre variation förekommer mellan laboratorierna där *inga* antikroppar påvisas. Under 2022 gjordes ett Equalis-utskick av en serumpanel av SARS-CoV-

2-specifika IgG-antikroppspositiva och negativa prover och resultaten var tillfredsställande. Inget av panelproverna innehöll dock låga halter av SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar. Patientansvariga läkare ska utgå från patientens förmåga att utveckla antikroppar överhuvudtaget, och påvisade antikroppar ska ses som ett tecken på att det finns en möjlighet att uppnå åtminstone ett visst skydd genom vaccination. Det ska dock påminnas om att det kan vara svårt att bedöma analysresultatet om patienten fått immunglobulin innehållande SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar.

En forskargrupp som ambitiöst gjort ett försök att definiera gränser för skyddande antikroppar för olika SARS-COV-2-virusvarianter arbetar vid Oslo universitetssjukhus. De föreslår baserat på virusvariant-specifika neutraliserande antikroppar hos njurtransplanterade att i deras laboratorium är 200 BAU/ml ”cut-off” för skyddande antikroppar mot ursprungsstammen SARS-CoV-2 (wuhan-1) and 11 000 BAU/ml cut-off för skydd mot Omikron-varianten (24). I en observationsstudie av patienter som genomgått njurtransplantation var >200 BAU/ml skyddande mot en klinisk infektion orsakad av deltavarianten. Efter en fjärde dos som gavs till njurtransplanterade som inte hade antikroppar eller låga antikroppar efter dos 3 utvecklade 42 procent (79/188) antikroppar över 200 BAU/ml, median 1553 [IQR: 356–3703] BAU/ml jämfört med 4.6 [IQR: 2.5–32] BAU/ml för dos 4. Författarna konkluderar att detta är ett första försök och att mer arbete krävs i deras och andras laboratorier (30) för att undersöka om det är möjligt att identifiera ”correlates of protection” för olika SARS-CoV-2-varianter.

Analys av T-cellsimmunitet

I enstaka fall kan det vara värdefullt att analysera SARS-CoV-2-specifikt T-cellssvar, och B- och T-minnesceller men i nuläget finns i stort sett inga sådana analysmetoder uppsatta vid rutinlaboratorierna. Detta gäller särskilt patienter med till exempel levercirros, där T-cellsimmuniteten är mer påverkad än B-cellsimmuniteten som dock också är nedsatt (31) och de som har ett intakt immunsystem men får immunmodulerande behandling (22) men även andra patientgrupper (32). Vid eventuellt intresse av denna typ av analyser rekommenderas kontakt med ett av de forskningslaboratorier eller ett av de kliniska laboratorier som tillhandahåller en eller flera av dessa analysmetoder.

Vid ställningstagande till eventuella vidare åtgärder behöver man göra en individuell riskbedömning och även väga in annan information om grundsjukdomen, behandlingen och det aktuella epidemiologiska läget. Det räcker alltså inte att bara se till uppnått antikroppssvar.

Anpassning till individens förutsättning för att utveckla ett immunsvär

De generella vaccinationsrekommendationerna har inte fungerat lika väl för personer med allvarlig immunbrist som för personer med ett intakt immunsystem.

Inför vintern 2022/2023 har personer med allvarlig immunbrist successivt över tid rekommenderats upp till sex doser covid-19-vaccin (19).

Immunsvaret varierar mellan och inom grupper med allvarlig immunbrist och vaccinationsinsatsen behöver därför individanpassas. Ett alternativ är att variera när vaccindoserna erbjuds. Personer med *immunmodulerande behandling* bör om möjligt få covid-19-vaccin (aktuell primärvaccination eller påfyllnadsdos) minst två veckor innan den immunmodulerande behandlingen påbörjas eller upprepas för att de ska hinna utveckla ett immunsvär. För personer som står på *regelbunden behandling med anti-CD20* (rituximab, okrelizumab eller ofatumumab) bör man överväga att ge covid-19-vaccin då suppressionen av B-celler är som lägst vilket oftast är några veckor innan en ny dos anti-CD20-behandling planeras. Ett lägre immunsvär förväntas om tidsintervallet är kortare än sex månader efter senaste anti-CD-20-behandlingen vilket kan vara fallet för till exempel patientgrupper med lymfom som kan behandlas så ofta som var tredje vecka.

Erfarenheten av "mix-and-match"-schema (heterologa vaccinscheman) varierar men i vissa patientgrupper har effekten varit god varför det fortfarande kan vara ett alternativ, efter en individuell bedömning, att erbjuda två doser Nuvaxovid till personer som inte utvecklat ett antikroppssvar efter 4-5 doser mRNA-vaccin (33).

En särskild grupp där en ökad försiktighet krävs är de som genomgått allogen stamcellstransplantation som reaktiverar eller utvecklar GVH-sjukdom efter mRNA-vaccination. Rapporter av GVH-sjukdom finns efter de båda mRNA-vaccinerna (34) (35). I studier rapporteras svår GVH-sjukdom efter mRNA-vaccination i upp till cirka 25 procent hos de med kronisk GVH-sjukdom (36, 37) och Nuvaxovid kan då vara av värde.

Personer som fått covid-19-vaccin före till exempel *stamcellstransplantation eller CAR-T-cellsbehandling* behöver få en ny primärvaccinationsserie (tre doser) minst tre månader efter genomgången transplantation eller behandling, och sedan de efterföljande rekommenderade påfyllnadsdoserna med cirka tre månaders intervall.

Nytta-riskvärdering

Det är viktigt att varje patient med allvarlig immunbrist kan erbjudas ett så gott skydd som möjligt mot covid-19. Genom att följa upp immunsvaret efter vaccination eller infektion kan det bli lättare för den patientansvariga läkaren att fatta beslut om fortsatt handläggning. Uppföljningen kan även ge patienten viktig information så att hen själv kan bedöma sin risk för allvarlig sjukdom. Bestämning av SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar visar dock endast om patienten kan utveckla ett immunsvaret efter vaccination, och alltså inte om hen har skydd mot cirkulerande virusvarianter. Bestämning av SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar är i dag lättillgängligt och kan ofta räcka, men analysen kan behöva kompletteras med analys av T-cellsimmunitet som i dag endast finns tillgänglig vid några svenska forskningslaboratorier och ett mindre antal av de mikrobiologiska rutinlaboratorierna. Det behövs fortfarande mer erfarenhet för att förstå det kliniska värdet av analysresultat från T-cellsanalyser.

Stamcellstransplanterade som vaccinerats med mRNA-vacciner kan utveckla eller försämras i en GVH-sjukdom och erbjuds därför oftast det adjuvanterade proteinbaserade covid-19-vaccinet. I svensk klinisk praxis har detta ofta fungerat väl. Erfarenheten av upprepade påfyllningsdoser med detta vaccin är mindre än med mRNA-vaccinen och resultaten får följas långsiktigt eftersom det i dagsläget inte finns något alternativ.

För att planera sjukvården är det viktigt att veta hur många individer med allvarlig immunsuppression i varje region som löper stor risk för allvarlig covid-19-sjukdom. För de som svarar suboptimalt eller inte alls på vaccination finns i dagsläget endast terapeutiska åtgärder att erbjuda, i kombination med tidig diagnostik, men förhoppningsvis kommer det snart att finnas andra profylaktiska möjligheter.

Genomförbarhet

Samtliga stora mikrobiologiska laboratorier i landet erbjuder rutindiagnostik för SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar. De flesta erbjuder också kvantitativa analyser, vilket behövs för att identifiera patienter med låga halter.

År 2021 beräknade Folkhälsomyndigheten att cirka 40 000 personer i Sverige har allvarlig immunbrist. Det är i dagsläget oklart hur många av dessa som skulle vara aktuella för en eller flera analyser av antikroppar. Undersökningar av immunsvaret hos de stora grupperna med allvarlig immunbrist tyder på att många har förmåga att svara på vaccination om de får flera påfyllnadsdoser. Folkhälsomyndigheten rekommenderar därför att den patientansvariga läkaren bedömer individens fortsatta behov genom att analysera immunsvaret för att identifiera de som inte svarar tillräckligt på vaccination. Detta blir särskilt viktigt nu när Folkhälsomyndigheten långsiktigt rekommenderar en till två påfyllnadsdoser per år till allvarligt immunsupprimerade.

Det finns god tillgång till alla de tre vaccinerna som är aktuella i dag. I början av hösten 2023 kan ytterligare variantanpassade vacciner bli tillgängliga. Beslut på global nivå rörande vaccininnehåll väntas i maj–juni 2023.

Diskussion

Det finns flera möjliga vaccinationsstrategier för patienter med allvarlig immunbrist, och de behöver anpassas efter diagnos, given immunmodulerande behandling, det epidemiologiska läget med cirkulerade virusvarianter och uppföljande analyser av immunsvaret. Det är därför viktigt att den behandlande läkaren bekantar sig med immunsvaren som vaccinerna ger i olika patientgrupper, särskilt SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppshalter. Vid behov och när det är möjligt utan större risker bör även den immunmodulerande behandlingen justeras inför vaccination.

För den pågående vaccinationsinsatsen är det viktigt att patienter med allvarlig immunbrist har ett så bra immunsvår – och därmed skydd mot covid-19 – som möjligt. Därför föreslår Folkhälsomyndigheten att man följer immunsvaret hos de patientgrupper som ofta utvecklar ett lägre svar. Att följa immunsvaret över tid rekommenderas åtminstone efter genomförd grundvaccination (dos fyra), och om patienten fortfarande har ett lågt eller inget antikroppssvar bör vaccinationerna fortsätta, med uppföljande provtagning. Forskning visar att patienter i vissa patientgrupper kan utveckla ett immunsvår även efter dos fem eller senare, och ytterligare kunskap väntas under det kommande året.

Om IgG-antikroppssvaret fortfarande uteblir eller är lågt efter fem–sex doser kan den behandlade läkaren rekommendera patienten att undvika smitta i görligaste mån och vid misstänkta symtom erbjuda tidig provtagning för att ta ställning till eventuell antiviral behandling. Innan behandling sätts in bör läkaren konsultera en infektionsläkare och de senast uppdaterade riktlinjerna från Sveriges infektionsläkarförening samt regionernas expertgrupp för covid-19-läkemedel. Flera nya behandlingsmöjligheter är under utprövning och kan komma att godkännas under 2023.

Det är viktigt att varje individ med allvarlig immunbrist erbjuds ett så bra skydd mot covid-19 som möjligt, utifrån sina immunologiska förutsättningar. Andra faktorer än antikropps nivåer måste också vägas in, framför allt T-cellsfunktion. Man kan då se till tidigare eller pågående immunmodulerande behandling, antal cirkulerande T-celler och erfarenheter från tidigare SARS-CoV-2-infektioner och andra virusinfektioner.

Genombrottsinfektioner kommer att uppstå hos dessa patientgrupper, och individerna bör ha tillgång till generös och tidig provtagning för SARS-CoV-2 diagnostik så att de kan erbjudas tidig behandling med antiviraler.

Det har också diskuterats att patienter med allvarlig immunbrist dels riskerar att utsöndra virus längre och dels utveckla nya SARS-CoV-2-varianter med flera nya mutationer och en längre tids virusutsöndring och, och till och med vad man på engelska kallar ”multistage evolutionary jumps”, vilket innebär en större förändring i virusets genom som påverkar det skydd som dagens vacciner kan

erbjuda. Även ur det större smittskyddsperspektivet är det därför ytterst angeläget att erbjuda dessa patienter ett så gott skydd som möjligt. (38)

Arbete pågår för att utveckla nya vacciner som kan erbjuda skydd mot fler coronavirus än SARS-CoV-2 som infekterar människa (så kallade pansarbecovirusvacciner), men det kommer att ta tid innan det finns erfarenhet av dem, särskilt hos patienter med allvarlig immunbrist.

Sammanfattningsvis då de flesta patienter med allvarlig immunbrist svarar bra på vaccination och klarar en naturlig infektion utan att allvarliga komplikationer utvecklas bör 1-2 doser variantanpassat bivalent covid-19-vaccin årligen fungera väl även för denna riskgrupp. Rekommendationerna i denna vägledning innehåller dock möjligheten att erbjuda fler doser om en annorlunda epidemiologisk situation uppstår.

Möjligheten att analysera immunsvaret hos personer med allvarlig immunbrist när det gäller att dokumentera immunsvaret åtminstone efter grundvaccination och även efter påfyllningsdoser kan vara ett bra redskap i de patientgrupper som en större andel som inte svarar har observerats. Andra smittskyddsåtgärder kan då erbjudas under en kortare eller längre tid beroende på patientens grundsjukdom.

Hos en mindre andel patienter med till exempel risk för en svår GVH-sjukdom efter mRNA-vaccination men även andra patientgrupper finns möjligheten att använda det EU-godkända vaccinet Nuvaxovid.

Rekommendationer

Folkhälsomyndigheten ger följande råd till patientansvariga läkare för personer 18 år och äldre som har allvarlig immunbrist och behöver covid-19-vaccination:

- Välj vaccinprodukt och vaccinationstidpunkt utifrån patientens ålder, aktuell sjukdom och dess aktivitet och utifrån planerad eller pågående immunmodulerande behandling.
- Justera om möjligt under en kortare tid en pågående immunmodulerande medicinering för att patienten lättare ska utveckla ett gott immunsvaret efter varje vaccinos. De rekommenderade vaccinationsschemana måste kanske justeras.

Patientgrupper som är aktuella för uppföljning

Flera grupper med tillstånd som orsakar allvarlig immunbrist kan vara aktuella för särskild uppföljning av immunsvaret efter covid-19-vaccination. Det gäller patienter med

- genomgången organtransplantation
- genomgången allogen hematopoietisk stamcellstransplantation under det senaste året, eller en pågående GvH-sjukdom som kräver immunhämmande behandling
- allvarlig påverkan på immunförsvaret efter CAR T-cellsbehandling
- allvarlig primär immundefekt
- aktuell eller nyligen genomgången immunnedsättande cancerbehandling, med kvarvarande allvarlig påverkan på immunförsvaret
- dialysbehandling och/eller en kronisk njursjukdom stadium 5
- levercirros
- avancerad obehandlad hivinfektion
- signifikant påverkan på immunförsvaret, enligt den patientansvariga specialistläkaren, men utan att patienten omfattas av ovanstående punkter, till exempel patient med immunbrist som orsakas av anti-CD20-behandling.

Aktuella vacciner

Bivalenta mRNA-vacciner rekommenderas i första hand

Under våren 2023 rekommenderas i första hand variantanpassat bivalent mRNA vaccin (wuhan-1 + omikron 4/5) för primärvaccination och påfyllnadsdos till personer 18 år och äldre med allvarlig immunbrist. Två bivalenta vaccinprodukter finns tillgängliga och rekommenderas för personer 31 år och äldre: bivalent Comirnaty (Pfizer/BioNTech) och bivalent Spikevax (Moderna). För personer 18–30 år rekommenderas endast bivalent Comirnaty. Vaccinkompositionen av

mRNA-vacciner kan komma att ändras utifrån aktuella data om virusvarianter och vaccineffektivitet. Detta kan komma att ske redan inför vaccinationsinsatsen 2023 då den första formella utvärderingen av aktuella cirkulerande virusvarianter kommer att ske innan sommaren 2023. Om en ändring behövs ska vaccinproducenterna hinna leverera uppdaterade vacciner till höstens vaccinationskampanj.

Monovalent protein-baserat vaccin ett alternativ vid medicinska skäl eller till personer som inte vill ha ett mRNA-vaccin

Det adjuvanterade monovalenta protein-baserade Nuvaxovid (wuhan-1) kan även fortsättningsvis användas för primärvaccination och påfyllnadsdos till personer 31 år och äldre som av medicinska skäl inte kan vaccineras med ett mRNA-vaccin eller som inte önskar bli vaccinerade med ett sådant. Hittills finns god klinisk erfarenhet av att administrera Nuvaxovid till personer med kronisk GVH-sjukdom efter mRNA-vaccination men även vid andra tillstånd där personer med allvarlig immunbrist inte utvecklat ett antikroppssvar.

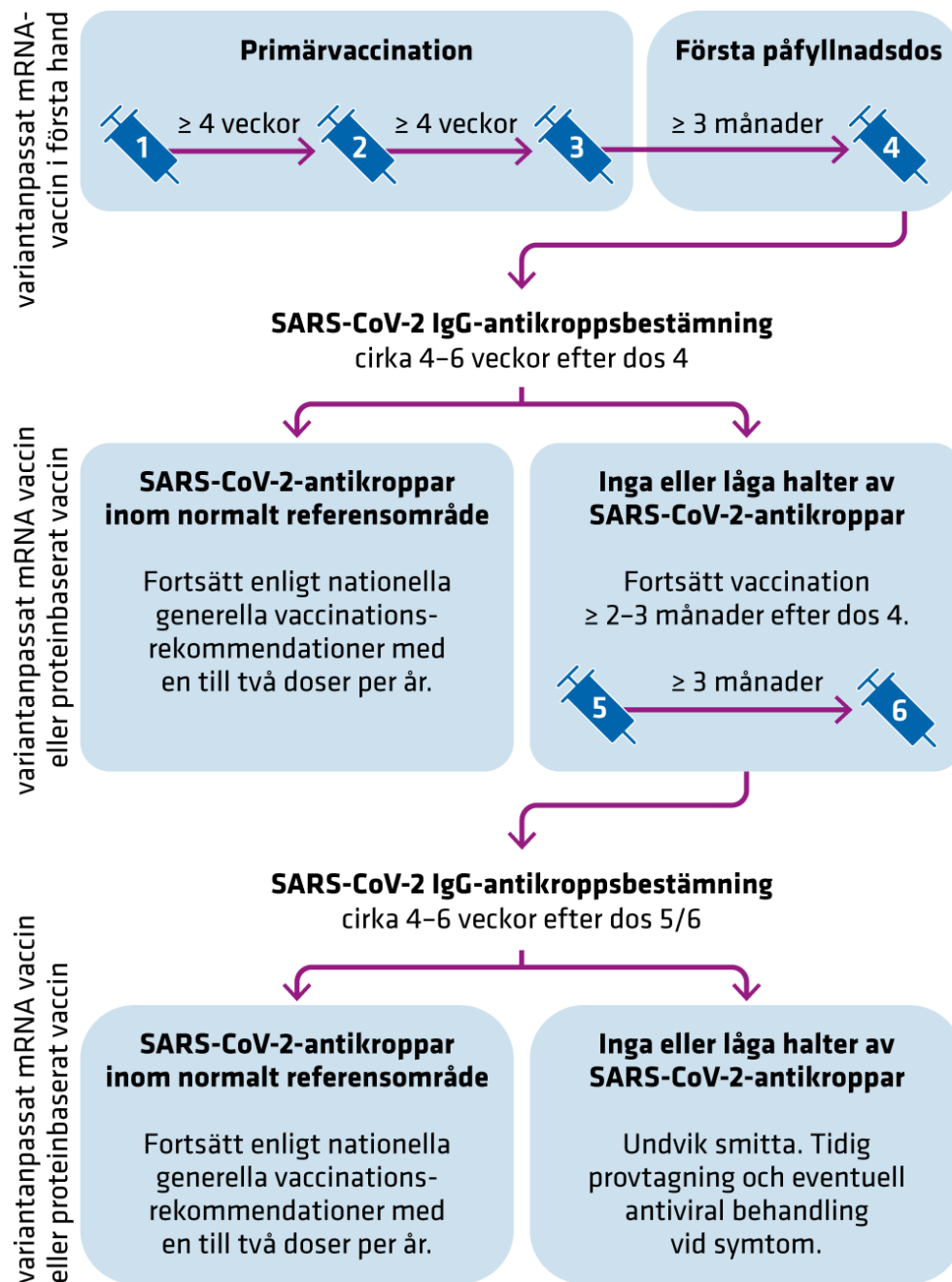
Aktuella vaccinationsscheman

Aktuella vaccinationsscheman för aktiv immunisering av personer med allvarlig immunbrist och hur uppföljning av immunsvaret efter primärvaccination och första påfyllnadsdos (grundvaccination) och fortsatta påfyllnadsdoser kan följas över tid beskrivs i figur 1.

Grundvaccination

- Erbjud primärvaccination om tre doser med fyra veckors mellanrum och därefter en första påfyllnadsdos tidigast tre månader efter avslutad primärvaccination. Immunsvaret blir ofta bättre om man kan vänta med första påfyllnadsdos i sex månader.

Figur 1. Aktuellt schema våren 2023 för aktiv immunisering av personer med allvarlig immunbrist med covid-19-vaccin och eventuell uppföljning av immunsvaret. Även om inga eller låga antikroppar uppmäts efter sex eller fler doser covid-19-vaccin rekommenderas fortsatt årlig vaccination.



Påfyllnadsdoser

- Personer som utvecklar ett immunsvaret efter vaccination rekommenderas från och med våren 2023 en till två doser covid-19-vaccin årligen, oavsett hur många doser personen har fått tidigare. Välj antal påfyllnadsdoser utifrån personens underliggande grundsjukdom, aktuell sjukdomsaktivitet och dess behandling, det aktuella epidemiologiska läget och det allmänna kunskapsläget för påfyllnadsdoser för skydd mot covid-19-sjukdom.

Analys av immunsvaret

Syftet med att analysera immunsvaret är att bedöma om individen *kan* utveckla ett immunsvår efter covid-19-vaccination, *inte att bedöma individens skydd* mot de cirkulerande SARS-CoV-2-virusvarianterna. Immunsvaret efter vaccination behöver inte analyseras om personen har haft en naturlig infektion som inte lett till allvarlig sjukdom.

- Analysera SARS-CoV-2-specifika antikroppar, åtminstone efter avslutad grundvaccination. Se tabell 1.
- Om patienten saknar antikroppar eller har låga halter, fortsätt vaccinationsinsatsen med ytterligare påfyllnadsdoser.

Fortsatt handläggning vid uteblivet immunsvår

Byte av vaccinprodukt vid uteblivet antikroppssvar efter mRNA-vaccin

Erfarenheten av ”mix-and-match”-schema (heterologt schema) varierar men i vissa patientgrupper har effekten varit god varför det fortfarande kan vara ett alternativ, efter en individuell bedömning, att erbjuda två doser Nuvaxovid till personer som inte utvecklat ett antikroppssvar efter 4-5 doser mRNA-vaccin. Särskilt har detta visats vara ett alternativ vid svår GVH-sjukdom men andra patientgrupper kan också dra nytta av ett byte till ett vaccin baserat på en annan vaccinteknologi.

Undvik smitta, erbjud tidig provtagning och eventuell antiviral behandling vid symtom

Patienter med uteblivet immunsvår rekommenderas fortsatt årlig vaccination men bör också vara extra försiktiga för att undvika covid-19-smitta samt erbjudas tidig och generös provtagning om de får symtom som kan tyda på en covid-19-infektion för eventuell antiviral behandling.

Vid laborieverifierad covid-19-infektion finns flera möjligheter till tidig behandling med läkemedel som är godkända inom EU (till exempel Paxlovid eller Remdesivir). Sådan behandling kan erbjudas i samråd med en infektionsspecialist inom öppen- eller slutenvård och erbjuder ett bättre skydd mot allvarlig sjukdom om insatt i ett tidigt skede av sjukdomen. Ingen antiviral resistens har hittills påvisats hos de cirkulerande omikronvirusvarianterna men interaktioner mellan olika läkemedel kan förhindra användandet av Paxlovid.

För personer som har nära kontakt (till exempel boende i samma hushåll eller annan nära kontakt) med personer med *allvarlig immunbrist och uteblivet immunsvår efter vaccination* bör covid-19 vaccination göras tillgängligt efter särskild bedömning av enskilda fall.

Referenser

1. Folkhälsomyndigheten - En extra dos vaccin mot covid-19 rekommenderas vid immunbrist. 2021. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/5dd388ee4f9d4a618507f8857a53e458/extra-dos-vaccin-covid-19-rekommenderas-immunbrist.pdf>.
2. Folkhälsomyndigheten - Beslutsunderlag för utvidgad rekommendation om en andra påfyllnadsdos covid-19-vaccin – Till alla personer 65 år och äldre, samt personer 18–64 år med Downs syndrom och personer 18–64 år med måttlig till allvarlig immunbrist. 2022. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/b/beslutsunderlag-for-utvidgad-rekommendation-om-en-andra-pafyllnadsdos-covid-19-vaccin/>.
3. Folkhälsomyndigheten. Vaccination mot covid-19 av personer 18 år och äldre med allvarlig immunbrist En vägledning om vaccinationsschema och uppföljning av immunsvär. 2022 [uppdaterad 2022-07-01]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/a5a98903a6ae4af3b16786cf8ca40e6e/vaccination-covid-19-personer-allvarlig-immunbrist.pdf>.
4. Folkhälsomyndigheten - Extra dos vaccin mot covid-19 rekommenderas vid immunbrist. 2021. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2021/augusti/extra-dos-vaccin-mot-covid-19-rekommenderas-vid-immunbrist/>.
5. Baek MS, Lee M-T, Kim W-Y, Choi JC, Jung S-Y. COVID-19-related outcomes in immunocompromised patients: A nationwide study in Korea. PLOS ONE. 2021;16(10):e0257641. DOI:10.1371/journal.pone.0257641.
6. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021;72(2):340-50. DOI:10.1093/cid/ciaa863.
7. Goldman JD, Robinson PC, Uldrick TS, Ljungman P. COVID-19 in immunocompromised populations: implications for prognosis and repurposing of immunotherapies. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021;9(6):e002630. DOI:10.1136/jitc-2021-002630.
8. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. The Lancet Global Health. 2020;8(8):e1003-e17. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30264-3).
9. Mallapaty S. The mini lungs and other organoids helping to beat COVID. Nature. 2021;593(7860):492-4. DOI:10.1038/d41586-021-01395-z.
10. Folkhälsomyndigheten. IVA-vård på grund av covid-19 minskade med omikron och ökad immunitet. 2023. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2023/februari/iva-var-d-pa-grund-av-covid-19-minskade-med-omikron-och-okad-immunitet/>.
11. Uraki R, Ito M, Furusawa Y, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Adachi E, et al. Humoral immune evasion of the omicron subvariants BQ.1.1 and XBB. Lancet Infect Dis. 2023;23(1):30-2. DOI:10.1016/s1473-3099(22)00816-7.
12. Sheward DJ, Kim C, Fischbach J, Sato K, Muschiol S, Ehling RA, et al. Omicron sublineage BA.2.75.2 exhibits extensive escape from neutralising antibodies. Lancet Infect Dis. 2022;22(11):1538-40. DOI:10.1016/s1473-3099(22)00663-6.

13. Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, Tedla N, Bull RA. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Rev Med Virol*. 2022;32(5):e2381. DOI:10.1002/rmv.2381.
14. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *Journal of Infection*. 2021;82(3):329-38. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.022>.
15. Parker EPK, Desai S, Marti M, Nohynek H, Kaslow DC, Kochhar S, et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. *The Lancet Global Health*. 2022;10(3):e326-e8. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00593-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00593-3).
16. Oyaert M, De Scheerder M-A, Van Herreweghe S, Laureys G, Van Assche S, Cambron M, et al. Evaluation of Humoral and Cellular Responses in SARS-CoV-2 mRNA Vaccinated Immunocompromised Patients. *Frontiers in Immunology*. 2022;13. DOI:10.3389/fimmu.2022.858399.
17. Tran TT, Vaage EB, Mehta A, Chopra A, Kolderup A, Anthi A, et al. Multiplexed measurement of binding- and neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 variants in 12.000 post-vaccine sera. *bioRxiv*. 2022:2022.03.26.484261. DOI:10.1101/2022.03.26.484261.
18. Zhang Z, Mateus J, Coelho CH, Dan JM, Moderbacher CR, Gálvez RI, et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. *Cell*. 2022;185(14):2434-51.e17. DOI:10.1016/j.cell.2022.05.022.
19. Lee ARYB, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e068632. DOI:10.1136/bmj-2021-068632.
20. Bergman P, Blennow O, Hansson L, Mielke S, Nowak P, Chen P, et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. *EBioMedicine*. 2021;74:103705. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103705>.
21. Tran TT, Vaage EB, Mehta A, Chopra A, Kolderup A, Anthi A, et al. Titers of antibodies the receptor-binding domain (RBD) of ancestral SARS-CoV-2 are predictive for levels of neutralizing antibodies to multiple variants. *bioRxiv*. 2022:2022.03.26.484261. DOI:10.1101/2022.03.26.484261.
22. König M, Lorentzen Å R, Torgauten HM, Tran TT, Schikora-Rustad S, Vaage EB, et al. Humoral immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in multiple sclerosis: the relevance of time since last rituximab infusion and first experience from sporadic revaccinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(1):19-22. DOI:10.1136/jnnp-2021-327612.
23. Caillard S, Thauinat O, Benotmane I, Masset C, Blanco G. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*. 2022;175(3):455-6. DOI:10.7326/I21-0598.
24. Midtvedt K, Vaage JT, Heldal K, Munthe LA, Lund-Johansen F, Åsberg A. Fourth dose of the SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients with previously impaired humoral antibody response. *Am J Transplant*. 2022;22(11):2704-6. DOI:10.1111/ajt.17091.
25. Cinkilic O, Anft M, Blazquez-Navarro A, Meister TL, Roch T, Stervbo U, et al. Inferior humoral and sustained cellular immunity against wild-type and omicron variant of concern in hemodialysis patients immunized with 3 SARS-CoV-2 vaccine doses compared with 4 doses. *Kidney Int*. 2022;101(6):1287-9. DOI:10.1016/j.kint.2022.03.005.

26. Osmanodja B, Ronicke S, Budde K, Jens A, Hammett C, Koch N, et al. Serological Response to Three, Four and Five Doses of SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med*. 2022;11(9). DOI:10.3390/jcm11092565.
27. Madelon N, Lauper K, Breville G, Sabater Royo I, Goldstein R, Andrey DO, et al. Robust T cell responses in anti-CD20 treated patients following COVID-19 vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021. DOI:10.1093/cid/ciab954.
28. Lo Sasso B, Agnello L, Giglio RV, Gambino CM, Ciaccio AM, Vidali M, et al. Longitudinal analysis of anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG antibodies before and after the third dose of the BNT162b2 vaccine. *Sci Rep*. 2022;12(1):8679. DOI:10.1038/s41598-022-12750-z.
29. Vikström L, Fjällström P, Gwon Y-D, Sheward DJ, Wigren-Byström J, Evander M, et al. Vaccine-induced correlate of protection against fatal COVID-19 in the old and frail during waves of neutralization resistant variants of concern. *medRxiv*. 2023:2023.02.16.23286009. DOI:10.1101/2023.02.16.23286009.
30. Dimeglio C, Herin F, Martin-Blondel G, Miedougé M, Izopet J. Antibody titers and protection against a SARS-CoV-2 infection. *J Infect*. 2022;84(2):248-88. DOI:10.1016/j.jinf.2021.09.013.
31. Al-Dury S, Waern J, Waldenström J, Alavanja M, Saed HH, Törnell A, et al. Impaired SARS-CoV-2-specific T-cell reactivity in patients with cirrhosis following mRNA COVID-19 vaccination. *JHEP Rep*. 2022;4(7):100496. DOI:10.1016/j.jhepr.2022.100496.
32. Gao Y, Cai C, Wullimann D, Niessl J, Rivera-Ballesteros O, Chen P, et al. Immunodeficiency syndromes differentially impact the functional profile of SARS-CoV-2-specific T cells elicited by mRNA vaccination. *Immunity*. 2022;55(9):1732-46.e5. DOI:10.1016/j.immuni.2022.07.005.
33. Nowak A, Hemmingsson P, Evans M, Wijkström J. Serological response to Nuvaxovid (NVX-Cov 2373) vaccine, given as a fifth dose in non and low responder kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2023. DOI:10.1093/ndt/gfad010.
34. Mori Y, Uchida N, Harada T, Katayama Y, Wake A, Iwasaki H, et al. Predictors of impaired antibody response after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in hematopoietic cell transplant recipients: A Japanese multicenter observational study. *Am J Hematol*. 2023;98(1):102-11. DOI:10.1002/ajh.26769.
35. Shem-Tov N, Yerushalmi R, Danylesko I, Litachevsky V, Levy I, Olmer L, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Br J Haematol*. 2022;196(4):884-91. DOI:10.1111/bjh.17918.
36. Trunk AD, Shewan SK, Lee CJ, Parker CJ, Couriel DR. Chronic graft-versus-host disease exacerbation after SARS-CoV-2 vaccination. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(3):502-3. DOI:10.1038/s41409-021-01543-z.
37. Ali H, Ngo D, Aribi A, Arslan S, Dadwal S, Marcucci G, et al. Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emergency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(11):938.e1-.e6. DOI:10.1016/j.jtct.2021.07.008.
38. Corey L, Beyrer C, Cohen MS, Michael NL, Bedford T, Rolland M. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(6):562-6. DOI:10.1056/NEJMs2104756.

Denna vägledning riktar sig till patientansvarig läkare för personer 18 år och äldre med allvarlig immunbrist. Målet med vägledningen är att erbjuda personer med medfödd eller förvärvad allvarlig immunbrist bästa möjliga skydd mot covid-19. Bakgrunden till allvarlig immunbrist varierar och antalet vaccinationer och när de ges kan behöva individanpassas utifrån den enskilda individens förutsättningar.

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsohot. Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling.