



Folkhälsomyndigheten

# En extra dos vaccin mot covid-19 rekommenderas vid immunbrist

Augusti 2021



Denna titel kan laddas ner från: [www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/](http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/). En del av våra titlar går även att beställa som ett tryckt exemplar från Folkhälsomyndighetens publikationsservice, [publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se](mailto: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, 2021.

Artikelnummer: 21187

## Om publikationen

Detta beslutsunderlag är framtaget under andra halvan av augusti 2021 och kan behöva modifieras när ökad kunskap och erfarenhet framkommer.

Folkhälsomyndigheten

Anders Tegnell  
Avdelningsschef

# Innehåll

Om publikationen .....	3
Sammanfattning .....	5
Syfte .....	6
Metod.....	7
Bakgrund.....	8
Kunskapsgenomgång .....	10
Immunsvar och säkerhet vid en extra dos covid-19-vaccin till individer med nedsatt immunförsvar.....	10
Pågående studier av en extra dos till individer med nedsatt immunförsvar .....	11
Länder som redan rekommenderar en extra dos.....	11
FDA rekommenderar en extra dos.....	12
Nytta-risk-värdering .....	13
Kontakt med Läke­medelsverket .....	14
Kontakt med Läke­medels­försäkringen .....	15
Acceptans.....	16
Genomförbarhet.....	17
Jämlikhetsaspekten och folkhälsoperspektivet .....	18
Patientgrupper aktuella för denna rekommendation .....	19
Uppföljning .....	20
Konklusion .....	21
Referenser .....	22

## Sammanfattning

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att en extra dos covid-19-vaccin kan ges till individer med ett nedsatt immunförsvar orsakat av en sjukdom eller behandling, i samråd med behandlande läkare. De patientgrupper som omfattas av rekommendationen om en extra dos specificeras i detta beslutsunderlag, se sidan 19. Rekommendationen gäller från och med 1 september 2021 och omfattar individer som är 18 år eller äldre.

Den samlade evidensen hittills, talar för att individer med en medfödd eller förvärvad immunbrist har nytta av en extra dos covid-19-vaccin. Studier visar att dessa grupper ofta får ett sämre antikroppssvar av två doser covid-19-vaccin än motsvarande friska kontrollgrupper. En extra dos av ett covid-19-vaccin skulle kunna stärka skyddet mot covid-19 i form av ökade antikropps nivåer och sannolikt även en ökad cell-medierad immunitet hos många individer med ett nedsatt immunförsvar.

Den extra dosen bedöms kunna ges åtta veckor eller senare efter dos två.

Då det är möjligt rekommenderas att samma mRNA covid-19-vaccin används för denna extra dos som gavs i primärvaccinationsserien. Om det av något skäl inte är möjligt kan det andra nu tillgängliga mRNA covid-19 vaccinet ges. Om vektorvaccinet Vaxzevria, som nu är under utfasning, givits vid primärvaccinationen kan ett av de två mRNA covid-19-vaccinerna användas för den extra dosen.

Rekommendationen riktar sig till hälso- och sjukvården som ansvarar för ordination och uppföljning av den extra dosen till de berörda grupperna.

Ordination av en extra dos vaccin mot covid-19 till individer med immunbrist som inte ingår i de grupper som specificeras i det här underlaget, kan också göras efter en bedömning av ansvarig behandlande specialistläkare.

Vissa individer i dessa patientgrupper svarar dock inte alls eller med lägre antikropshalter på en extra dos. Det kommer därför vara viktigt att individer med en primär eller förvärvad immunbristsjukdom följer allmänna rekommendationer om en minskad smittspridning. Det är också viktigt att hushållsmedlemmar och andra nära kontakter vaccineras, även om en extra dos har givits till individer med ett nedsatt immunförsvar.

Eftersom kunskapen inom detta område är under utveckling kan underlaget komma att uppdateras framöver med ytterligare patientgrupper, de åldersgrupper som nu rekommenderas en extra dos och dosintervallet mellan dos 2 och denna extra dos.

Separat från denna utredning utreds för närvarande frågan om, och tidpunkten för, ett eventuellt införande av en påfyllnadsdos av covid-19-vaccin till övriga grupper i samhället, dvs. de grupper enligt prioriteringsordningen som till stor del redan är vaccinerade.

## Syfte

Syftet med denna rekommendation är att kunna erbjuda ett så gott grundskydd mot covid-19 som möjligt till de individer som har ett kraftigt nedsatt immunförsvar, dvs. till individer med en allvarlig medfödd eller förvärvad immunbrist. Den extra dos vaccin mot covid-19 som rekommenderas, är tänkt att följa primärvaccinationsserien om två doser vid covid-19-vaccination. Det här beslutsunderlaget går igenom den evidens som hittills finns i detta ämne inför beslutet om en sådan rekommendation i Sverige.

Separat från denna utredning utreds för närvarande frågan om, och tidpunkten för, ett eventuellt införande av en påfyllnadsdos av covid-19-vaccin till övriga grupper i samhället, dvs. de grupper enligt prioriteringsordningen som till stor del redan är vaccinerade med två doser covid-19-vaccin. Den extra dos som nu föreslagits utesluter inte att man i ett senare skede också rekommenderar en påfyllnadsdos till patientgrupperna med en primär eller förvärvad immunbrist.

## Metod

Information och referenser till detta beslutsunderlag har hämtats från den vetenskapliga litteraturen, kollegor verksamma vid svenska och internationella myndigheter, internationella möten den senaste månaden och en diskussion med kollegor med god kännedom om de enskilda patientgrupperna.

Dessutom har synpunkter inhämtats från experter som representerar följande föreningar: Svensk transplantationsförening, Svenska infektionsläkarföreningen, Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist och Svensk njurmedicinsk förening.

Synpunkter har också inkommit från experter vid Läkemedelsverket och Läkemedelsförsäkringen i Sverige.

Slutligen har ansvariga för COVAXID-studien (NCT04780659) vid Karolinska universitetssjukhuset lämnat synpunkter.

Folkhälsomyndigheten vill tacka alla som bidragit till detta beslutsunderlag.

## Bakgrund

I de svenska nationella rekommendationerna om vaccination mot covid-19 erbjuds idag alla personer i åldrarna 16 år och äldre vaccination mot covid-19. Den primära vaccinationsserien innefattar två vaccindoser oavsett vilket av vaccinerna som används: Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna) eller Vaxzevria (Astra Zeneca). Vaxzevria används nu allt mindre i landet och håller på att fasas ut ur det erbjudna programmet.

Individer med en medfödd eller förvärvad immunbrist utvecklar ofta en både allvarligare och längre tids sjukdom efter exposition för covid-19 (1, 2). Det sistnämnda innebär ofta en längre tids SARS-CoV-2 virusutsöndring och därmed smittsamhet. Den långdragna virusutsöndringen ger en möjlighet till uppkomst av nya SARS-CoV-2-varianter (3-12).

Det är således angeläget att patientgrupper med ett nedsatt immunförsvar erhåller ett så gott skydd mot covid-19 som möjligt. Det uppnådda skyddet är beroende av hur nedsatt deras immunförsvar är. I nuläget har främst antikroppssvaret efter en genomgången primärvaccination med två doser rapporterats hos patientgrupper med nedsatt immunförsvar och jämförts med antikroppssvar hos individer med ett välfungerande immunsystem (13). Enstaka studier av T-cells-immunitet hos dessa patientgrupper har också rapporterats och fler studier förväntas inom en snar framtid (13). Ett ökat antal genombrottsinfektioner efter två doser av covid-19 vaccin som leder till sjukhusvård har nyligen rapporterats särskilt från Israel och USA (14-17).

I internationella studier har organtransplanterade visat sig ha lägst, och ibland inte ens detekterbara, SARS-CoV-2-specifika antikroppar (18-21). Även patienter med hematologisk cancersjukdom, patienter som genomgår kronisk hemodialys eller patienter som genomgår olika typer av immunsuppressiv behandling, kan ha låga nivåer eller inga antikroppar mot SARS-CoV-2 (22-24). Vid ett US ACIP-möte arrangerat den 13 augusti 2021, visades resultat från ett flertal studier som undersökt SARS-CoV-2-specifika antikroppar hos patienter som erhåller eller erhållit behandling för cancer eller autoimmuna sjukdomar, genomgått organtransplantation eller regelbundet genomgår dialysbehandling (25). Av alla undersökta patientgrupper som presenterades noterades de organtransplanterade individerna ha lägst andel påvisbara antikroppar mot SARS-CoV-2. Andelen antikroppar varierade mellan ca 0 och 80 %. I övriga patientgrupper var också variationen stor, ca 50–100 % varför det är svårt att förutsäga vem som utvecklar ett antikroppssvar och i vilken utsträckning. Alla rapporterade studier är genomförda på vuxna patienter.

En svensk klinisk provningsstudie, COVAXID (NCT04780659), har nyligen genomförts i Sverige. Denna studie innefattar ca 450 patienter med primär eller förvärvad immunbrist (allogen stamcellstransplantation/CAR T-cell terapi, organtransplantation, kronisk lymfatisk leukemi eller hiv) och 90 kontrollpatienter.



I studien har immunogenicitet och säkerhet studerats efter att två doser av Comirnaty (Pfizer-BioNTech) givits med 21 dagars mellanrum. Resultatet förväntas inom kort.

Sedan i juni 2021 cirkulerar SARS-CoV-2-varianten B.1.617.2 (delta). Denna nya virusvariant orsakar genombrottsinfektioner hos en andel fullvaccinerade friska individer. Så även hos individer med immunbrist. I Israel, där ca 78 % av befolkningen över 12 år är covid-19 vaccinerade, har en stor andel individer som nu insjuknar under vågen av infektioner orsakade av B.1.617.2 ett nedsatt immunförsvar (upp till 50 %) (14). Vidare, i en amerikansk studie, rapporteras att drygt 40 % av de som vårdas på sjukhus med genombrottsinfektion har antingen en primär eller förvärvad immunbrist (26).

Alternativet att erbjuda en extra vaccindos till patientgrupper med en primär eller förvärvad immunbrist diskuteras just nu i ett flertal länder och har redan rekommenderats i Frankrike, Israel, Storbritannien, Tyskland, USA och Österrike. En sådan extra vaccindos skulle kunna tänkas bli en del av primärvaccinationsserien hos dessa patientgrupper när mer erfarenhet har erhållits. Det skulle kunna innebära att tre doser ges i primärvaccinationsserien till individer i behov av detta.

Säkerhetsaspekter hos friska personer i de första mindre kliniska prövningarna som både Pfizer-BioNTech och Moderna genomfört för att studera säkerhet vid en första påfyllnadsdos (tredje dos) efter primärvaccinationen med två doser, har inte noterat en ökning av biverkningar i de friska vaccinerade grupperna jämfört med efter dos 2 (data presenterade vid WHO consultation on COVID-19 vaccines research möte arrangerat den 13 augusti, (27)). Det ska noteras att relativt få patienter hittills har studerats och större studier pågår.

En rekommendation av en extra dos till patienter med en primär eller förvärvad immunbrist ska skiljas från de eventuella rekommendationer av en eller flera påfyllnadsdoser för övriga grupper i samhället, dvs. de grupper enligt prioriteringsordningen som till stor del redan är vaccinerade med två doser covid-19-vaccin, för att ytterligare stimulera det immunologiska minnet mot såväl ursprungliga virusstammar som varianter av SARS-CoV-2, beroende på hur covid-19-epidemin kommer att utvecklas.

I Sverige uppskattas av Socialstyrelsen att antalet individer som har ett kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom till cirka 40 000 individer. Att uppskatta hur många som har en förvärvad immunbrist orsakat av en pågående behandling är svårt.

# Kunskapsgenomgång

## Immunsvaret och säkerhet vid en extra dos covid-19-vaccin till individer med nedsatt immunförsvar

Endast begränsade vetenskapliga data finns tillgängliga där en extra vaccindos, efter genomgången primärvaccination med två doser, har givits till patientgrupper med medfödda eller förvärvade immundefekter. De studier som finns har främst studerat immunsvaret mätt som SARS-CoV-2-specifika antikroppar och några studier redovisar analys av cell-medierad immunitet (T-celler). Säkerhet efter administrationen av en extra dos rapporteras också. Dock har alla studier som beskrivs nedan, endast ett mindre antal studiedeltagare. Ytterligare studier behövs där olika vaccinprodukter studeras. Särskilt behövs studier av vaccineffektivitet hos dessa patientgrupper vilket inte har belysts ännu.

Den första studien är en randomiserad kontrollerad studie av Hall et al. och är utförd i Kanada. Detta är den enda randomiserade och kontrollerade studien som utförts hittills. Den visar en signifikant ökning av antikroppar mot SARS-CoV-2 hos många av de patienter som genomgått en organtransplantation (n = 120) efter att en extra dos mRNA-vaccin mot covid-19 givits (Spikevax, Moderna). Den extra dosen gavs två månader efter dos 2 i primärdosvaccinationsserien (28). Efter den extra dosen noterades att 60 % av patienterna, som erhållit detta mRNA-vaccin, nådde tröskelvärdet om 30 % virus-neutralisation. I kontrollgruppen som erhöll placebo nådde endast 13 % detta tröskelvärde. Således visades att fler bland de vaccinerade uppvisade SARS-CoV-2 antikroppar men alla som erhållit en extra dos utvecklade inte antikroppar mot SARS-CoV-2. Även medianvärdet av SARS-CoV-2-specifika T-celler var högre i den grupp som fick en extra dos (432 CD4+ T-celler per  $10^6$  celler) jämfört med den grupp som fick placebo (67 CD4+ T-celler per  $10^6$ ) tydande på att fler som fått vaccinet uppvisade ett T-cellssvar. Inga allvarliga biverkningar rapporterades och inga fall av GVH-reaktioner (graft versus host) rapporterades i denna studie.

I en nyligen publicerad fransk klinisk studie utan kontrollgrupp av Kamar et al., gavs ett annat mRNA-vaccin än ovan mot covid-19 (Comirnaty, Pfizer-Biontech) till en grupp organtransplanterade individer (n = 101) ca två månader efter dos 2 i primärvaccinationsserien (29). 59 av de 101 individerna saknade antikroppar mot SARS-CoV-2 innan den extra dosen, och 26 av dessa (44 %) utvecklade antikroppar efter att den extra dosen givits. Bland de patienter som redan hade antikroppar före den extra dosen erhöles en nästan tiofaldig stegring av halten antikroppar ( $P < 0,001$ ). De patienter som inte svarade på den extra dosen, 33 stycken, var äldre och stod på en hög dos immunosupprimerande behandling.

Vidare gavs i en mindre studie utan kontrollgrupp en extra dos av endera ett mRNA-vaccin covid-19 vaccin (Comirnaty, Pfizer-Biontech) eller ett vektorbaserat covid-19-vaccin (COVID-19 Janssen, Johnson & Johnson) till 30 organtransplanterade individer med inga eller låga halter av antikroppar mot

SARS-CoV-2. Av dessa noterades att 14 av 30 individer utvecklade antikroppar eller utvecklade stigande halter av antikroppar mot SARS-CoV-2. 16 individer hade fortsatt avsaknad av antikroppar (30).

I ytterligare en mindre studie utan kontrollgrupp gavs ett mRNA-vaccin mot covid-19 (Comirnaty, Pfizer-Biontech) till 43 patienter med kronisk lymfatisk leukemi (n = 15), B-cell Non-Hodgkins lymfom (n = 15) eller multipelt myelom (n = 16). Av dessa hade 18 individer (41,8 %) inga påvisbara antikroppar mot SARS-CoV-2, varken före eller efter att en extra dos givits (31). Bland de 25 individer som hade påvisbara antikroppar mot SARS-CoV-2 före den extra dosen erhöll 23 av 25 individer en titerstegring. Patienter med kronisk lymfatisk leukemi och/eller tidigare genomgången behandling med anti-CD20-antikroppar de senaste 12 månaderna svarade inte alls på en extra dos. Vid en analys av cellmedierad immunitet (T-celler) hos 22 av de 23 individerna som kunde studeras kunde en extra dos visas ge en signifikant ökning i median IFN-gamma sekretion som produceras av T-celler. Sammanfattningsvis, av de ursprungliga 43 individerna var 8 individer negativa både i antikrops- och T-cellsanalyser före administrationen av den extra dosen. Efter den extra dosen förblev 5 negativa i båda analyserna.

Slutligen, i en mindre studie utan kontrollgrupp där Longlune et al. administrerade en extra dos av mRNA-vaccin (Comirnaty, Pfizer-Biontech) till 12 patienter i kronisk hemodialys utvecklade 5 av 12 individer antikroppar mot SARS-CoV-2 efter denna extra dos (32).

I de studier som nämns ovan där en extra dos covid-19-vaccin ges efter en initial primärvaccinationsserie redovisas endast begränsade säkerhetsdata. Ytterligare studier i grupperna med primära och förvärvade immunbristsjukdomar är önskvärda. Redan vid primärvaccination av organtransplanterade kan en GvH-reaktion (graft versus host) uppträda och som föranleder dosjusteringar i medicineringen, i huvudsak milda GvH-reaktioner.

## Pågående studier av en extra dos till individer med nedsatt immunförsvar

Det finns två påbörjade studier i Norden där en extra dos covid-19-vaccin ges, eller kommer att ges, till patienter med en medfödd eller förvärvad immunbrist. Den första studien leds från Universitetssjukhuset i Oslo (Norge) och förväntas leverera studieresultat inom 2–3 veckor. Den andra studien pågår vid Sahlgrenska sjukhuset och Skånes universitetssjukhus. Ytterligare internationella studier där immunsvaret efter administration av en extra dos pågår.

## Länder som redan rekommenderar en extra dos

Ett flertal länder har redan rekommenderat en extra dos, efter primärvaccinationsserien, till individer med ett nedsatt immunförsvar. Se tabell 1. Även Danmark förväntas publicera rekommendationer inom kort (augusti–september 2021).

Tabell 1: Länder som rekommenderar en extra dos efter primärvaccinationsserien. Patientgrupper som valts ut varierar mellan länderna. Uppgifterna är insamlade per den 20 augusti, 2021.

Land	Datum för rekommendation	Patientgrupper
Frankrike	11 april, 2021	Organ- och stamcellstransplanterade, dialyspatienter, autoimmuna sjukdomar med behandling som leder till immunosuppression inklusive behandling med anti-CD-20 antikroppar.
Israel	11 juli, 2021	Organ- och stamcellstransplanterade, hematologiska cancersjukdomar, autoimmuna sjukdomar med behandling som leder till immunosuppression
Storbritannien	1 juli, 2021	En extra dos införs till patienter med immunbrist i september 2021. Patientgrupper som rekommenderas en extra dos ej publicerade ännu.
Tyskland	2 augusti, 2021	Information om att en rekommendation blir publik snart har annonserats i landet, men de specifika patientgrupperna är fortfarande under bearbetning av referensgruppen för vaccinfrågor STIKO.
USA	13 augusti, 2021	Allvarlig primär immundefekt, avancerad eller obehandlad hiv-infektion, aktiv eller nyligen genomgången behandling för solida tumörer och hematologiska maligniteter, mottagare av transplanterade solida organ eller nyligen stamcellstransplanterade individer, pågående behandling med högdos kortison, , antimetaboliter, TNF-blockerare och andra biologiska läkemedel som är immunosupprimerande eller immunmodulerande, kroniska medicinska tillstånd som t.ex. avsaknad av mjälte, kronisk njursjukdom som kan vara associerat med ett nedsatt immunförsvar.
Österrike	Augusti 2021	Rekommenderade patientgrupper ej publicerade.

## FDA rekommenderar en extra dos

Som den första regulatoriska myndigheten godkände USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet FDA att en extra dos efter primärvaccinationsserien ges till individer med immunbrist (33). Godkännandet gavs den 12 augusti, 2021. Följande dag rekommenderade US ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) vid US CDC att en extra dos efter primärvaccinationsserien ges till individer med känd en immunbrist. Exempel på sjukdomar som kan dra nytta av en extra dos som föreslogs i USA listas ovan i tabell 1. För vaccinet Comirnaty (Pfizer-BioNTech) gäller denna rekommendation i USA från 12 års ålder och för vaccinet Spikevax (Moderna) från 18 års ålder. Godkännandet av FDA rekommenderar att båda dessa vacciner kan ges 28 dagar eller senare efter avslutad primärvaccinationsserien och med samma sorts vaccin som givits i primärvaccinationsserien med två doser.

## Nytta-risk-värdering

En rekommendation om en extra vaccindos skulle innebära att fler individer med en medfödd och förvärvad immunbrist skulle erbjudas ett gott skydd mot covid-19. Vid administration av en extra dos förväntas fler individer utveckla SARS-CoV-2-specifika antikroppar och bland de individer som utvecklar ett antikroppssvar erhålls högre halter av antikroppar (mängden antikroppar i ett prov). Det är idag okänt vilka halter SARS-CoV-2-specifika antikroppar eller specifika T-celler som behövs för att erbjuda ett skydd mot covid-19. Studier pågår i djur och människa. Flera studier pekar på att neutraliserande SARS-CoV-2-specifika antikroppar är viktiga.

Att fler individer erhåller ett gott skydd mot en covid-19-infektion förväntas innebära att färre individer kommer att vårdas på sjukhus. Dessutom förväntas det innebära färre individer med långdragen smittsamhet/virusutsöndring. Det är också en allmän uppfattning att nya varianter av SARS-CoV-2 kan utvecklas hos individer med immunbrist vid långdragen utsöndring.

Mot ovanstående beskrivning av nyttan, bör man även väga in risken för att en patient efter en transplantation utvecklar en GvH-reaktion (graft versus host) efter vaccinationen. Denna reaktion kan i de flesta fall hejdas genom en justering i de mediciner som ges för att undvika avstötning av ett transplantat. En sådan reaktion har rapporterats redan efter dos 1 eller 2 i primärvaccinationsserien. Den är därför inte specifik för denna extra dos. Övriga individer inom de rekommenderade patientgrupperna har hittills inte rapporterats ha någon ökad risk för biverkningar jämfört med kontrollgrupperna men måste följas.

Vid ovanstående genomgång framkommer en nytta-risk-värdering till fördel för att en extra dos covid-19-vaccin erbjuds patienter med en medfödd eller förvärvad allvarlig immunbrist.

## Kontakt med Läkemedelsverket

Produktresumén för alla i Sverige/EU godkända vacciner öppnar för att ansvariga myndigheter för de organiserade vaccinationsprogrammen kan utfärda rekommendationer för användandet av godkända vacciner.

## Kontakt med Läkemedelsförsäkringen

De av Sverige idag använda vaccinerna mot covid-19, och dosanpassningar i användandet av dessa, omfattas av Läkemedelsförsäkringen vid vaccination mot covid-19.

## Acceptans

Folkhälsomyndigheten har kontaktats av såväl professionen som patientföreningar med önskemål om en rekommendation av en extra dos vaccin till patienter med primära och förvärvade immunbristsjukdomar. Det är därför sannolikt att det föreligger en stor acceptans för denna rekommendation, både bland patienter och behandlande läkare. Dock har ingen formell studie av acceptans hos respektive grupper genomförts inför denna rekommendation och följsamheten av rekommendationen bör därför följas upp.



## Genomförbarhet

Det finns bra förutsättningar för att denna rekommendation ska kunna genomföras eftersom Sverige har en god tillgång till vaccin och en väl fungerande organisation för att hantera alla vaccinationer.

Kliniska och logistiska frågeställningar som blir aktuella för regionerna är vem som ordinerar, hur patienten bokar sin tid för en extra dos och var patienten kan eller bör vaccineras. Ordinationen av en extra dos vaccin bör ske i samråd mellan hemortskliniken och patientansvariga på den klinik där patienten genomgått en transplantation/specialistbedömning där behov föreligger.

Det kan också uppkomma en hel del frågor kring vilka individer som är berörda av rekommendationen. Därför kan listan med de specificerade grupperna behöva modifieras framöver utifrån vidare diskussioner, ny kunskap och utifrån den behandlande specialistläkarens bedömning. Folkhälsomyndigheten avser att arbeta nära berörda myndigheter och dem med patientnära kontakter för att fortsatt följa effekten av denna rekommendation.

Den extra dosen bedöms kunna ges åtta veckor eller senare efter dos två.

Då det är möjligt rekommenderas att samma mRNA covid-19-vaccin används för denna extra dos som gavs i primärvaccinationsserien. Om det av något skäl inte är möjligt kan det andra nu tillgängliga mRNA covid-19 vaccinet ges. Om vektorvaccinet Vaxzevria, som nu är under utfasning, givits vid primärvaccinationen kan ett av de två mRNA covid-19-vaccinen användas för den extra dosen.

Den nedre åldersgränsen 18 år kan komma att ändras allt eftersom att kunskapsunderlaget utvecklas.

# Jämlikhetsaspekten och folkhälsoperspektivet

Individer med ett nedsatt immunförsvar har rätt till ett gott skydd mot covid-19. Ur ett folkhälsoperspektiv är det angeläget att så många som möjligt i Sverige erbjuds skydd mot covid-19.

# Patientgrupper aktuella för denna rekommendation

Individer med följande sjukdomar kan omfattas av denna rekommendation men en individuell specialistbedömning kan också behövas.

Rekommendationen gäller individer/patienter

- med genomgången organtransplantation med pågående medicinering med immunnedsättande läkemedel, oavsett tid efter transplantation
- med genomgången allogen stamcellstransplantation de senaste 3 åren, eller som har en pågående graft versus host-sjukdom (GvH) som kräver en immunhämmande behandling
- med allvarlig påverkan på immunförsvaret efter CAR T-cells behandling
- med primär allvarlig immundefekt
- med aktuell eller nyligen genomgången immunnedsättande behandling för en cancersjukdom med kvarvarande allvarlig påverkan på immunförsvaret
- med aktuell pågående behandling som sätter ned immunförsvaret kraftigt, t.ex. vid autoimmuna sjukdomar
- som genomgår dialysbehandling och patienter med kronisk njursjukdom stadium 5
- med avancerad hiv
- som av patientansvarig specialistläkare bedöms ha en signifikant påverkan på immunförsvaret och som inte omfattas av ovanstående punkter.

Vissa individer i ovanstående grupper kommer dock inte svara med ett adekvat immunsvår på en extra dos. Det är därför viktigt att nära anhöriga (> 16 år) uppmanas fullfölja sin covid-19-vaccination och att samtliga följer de allmänna rekommendationerna för en minskad smittspridning, även om individen med ett nedsatt immunförsvår har erhållit en extra dos vaccin.

## Uppföljning

Den svenska rekommendationen om en extra dos till individer med immunbrist orsakad av en sjukdom eller behandling kommer att följas upp av Folkhälsomyndigheten i samråd med externa experter inom professionen.

Det är av vikt att en rekommendation i enlighet med detta underlag följs upp i rutinsjukvård, rutinövervakning av genombrottsinfektioner och formella studier där så behövs. Vid studier av immunsvaret är det av yttersta vikt att standardiserade metoder med internationellt överenskomna kontroller används.

Av särskild betydelse för denna rekommendation där mRNA-vacciner används och erfarenhet nu byggs, men också andra rekommendationer där mRNA-vacciner används, är att följa nytta och säkerhet (kort- och långsiktigt) med denna nya vaccintechnologi som exempelvis i en första studie av upprepad vaccination visar på stimulans av s.k. medfödd immunitet (34). Denna vaccintechnologi har hittills visat sig ge ett utmärkt skydd och är tillgänglig för att relativt lätt kunna uppdatera vaccinerna för att stimulera ett immunsvaret mot nya SARS-CoV-2-varianter om så behövs i mono- eller kombinationsvacciner. Det uppkomna skyddet och säkerheten kring upprepade doser bör följas.

## Konklusion

Sammantaget visar denna kunskapsgenomgång att de definierade patientgrupperna med ett kraftigt nedsatt immunförsvar kan erhålla ett ökat antikroppsvar och sannolikt också ett T-cellssvar mot SARS-CoV-2 genom en extra dos av vaccin mot covid-19.

Vid ovanstående genomgång framkommer en nytta-risk-värdering till fördel för att en extra dos covid-19-vaccin erbjuds patienter med en medfödd eller förvärvad immunbrist som påtagligt påverkar immunförsvaret. De patientgrupper som omfattas av rekommendationen om en extra dos specificeras i den lista som presenteras på sidan 19.

Rekommendationen riktar sig till hälso- och sjukvården som ansvarar för ordination och uppföljning av den extra dosen till berörda grupper.

# Referenser

1. Harpaz R, Dahl RM, Dooling KL. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013. *Jama*. 2016;316(23):2547-8.
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.
3. Truong TT, Ryutov A, Pandey U, Yee R, Goldberg L, Bhojwani D, et al. Increased viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection: A consecutive case series. *EBioMedicine*. 2021;67:103355.
4. Hensley MK, Bain WG, Jacobs J, Nambulli S, Parikh U, Cillo A, et al. Intractable Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Replication in a Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy Recipient: A Case Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(3):e815-e21.
5. Baang JH, Smith C, Mirabelli C, Valesano AL, Manthei DM, Bachman MA, et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient. *The Journal of infectious diseases*. 2020;223(1):23-7.
6. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *The New England journal of medicine*. 2020;383(23):2291-3.
7. Helleberg M, Niemann CU, Moestrup KS, Kirk O, Lebech AM, Lane C, et al. Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(7):1103-7.
8. Clark SA, Clark LE, Pan J, Coscia A, McKay LGA, Shankar S, et al. SARS-CoV-2 evolution in an immunocompromised host reveals shared neutralization escape mechanisms. *Cell*. 2021;184(10):2605-17.e18.
9. Khatamzas E, Rehn A, Muenchhoff M, Hellmuth J, Gaitzsch E, Weiglein T, et al. Emergence of multiple SARS-CoV-2 mutations in an immunocompromised host. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. 2021:2021.01.10.20248871.
10. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*. 2020;183(7):1901-12.e9.
11. Nakajima Y, Ogai A, Furukawa K, Arai R, Anan R, Nakano Y, et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. *J Infect Chemother*. 2021;27(2):387-9.
12. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, Rahi M, Lambert C, Martres P, et al. Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectiousness Among Three immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV-2 Superinfection. *The Journal of infectious diseases*. 2021;223(9):1522-7.
13. Strengert M, Becker M, Ramos GM, Dulovic A, Gruber J, Juengling J, et al. Cellular and humoral immunogenicity of a SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients on haemodialysis. *EBioMedicine*. 2021;70:103524.
14. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Neshet L, Stein M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect*. 2021.
15. Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, et al. The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021.

16. Khan N, Mahmud N. Effectiveness of SARS-CoV-2 Vaccination in a Veterans Affairs Cohort of Patients With Inflammatory Bowel Disease With Diverse Exposure to Immunosuppressive Medications. *Gastroenterology*. 2021;161(3):827-36.
17. Chemaitelly H, AlMukdad S, Joy JP, Ayoub HH, Yassine HM, Benslimane FM, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in immunosuppressed kidney transplant recipients. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. 2021:2021.08.07.21261578.
18. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, Lamulle J, Hanoy M, Laurent C, et al. Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2021.
19. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *Jama*. 2021;325(21):2204-6.
20. Holden IK, Bistrup C, Nilsson AC, Hansen JF, Abazi R, Davidsen JR, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in solid organ transplant recipients. *J Intern Med*. 2021.
21. Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, Roussos S, Pavlopoulou ID, Hatzakis A, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2913-5.
22. Chevallier P, Coste-Burel M, Le Bourgeois A, Peterlin P, Garnier A, Béné MC, et al. Safety and immunogenicity of a first dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic stem-cells recipients. *EJHaem*. 2021.
23. Anand S, Montez-Rath M, Han J, Garcia P, Cadden L, Hunsader P, et al. Antibody Response to COVID-19 Vaccination in Patients Receiving Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021.
24. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021.
25. CDC. Evidence to Recommendation Framework: An Additional Dose of mRNA COVID-19 Vaccine Following a Primary Series in Immunocompromised People  
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/02-COVID-Dooling-508.pdf>
26. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, et al. Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. 2021:2021.07.08.21259776.
27. World Health Organization (WHO). WHO consultation on COVID-19 vaccines research – 13 August 2021 <https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/08/13/default-calendar/who-consultation-on-covid-19-vaccines-research-13-august-2021>
28. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *The New England journal of medicine*. 2021.
29. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England journal of medicine*. 2021;385(7):661-2.
30. Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM, et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med*. 2021.
31. Re D, Seitz-Polski B, Carles M, Brglez V, Graça D, Benzaken S, et al. Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients treated for lymphoid malignancies. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. 2021:2021.07.18.21260669.

32. Longlune N, Nogier MB, Miedougé M, Gabilan C, Cartou C, Seigneuric B, et al. High immunogenicity of a messenger RNA-based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021.
33. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>
34. Arunachalam PS, Scott MKD, Hagan T, Li C, Feng Y, Wimmers F, et al. Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans. *Nature*. 2021;596(7872):410-6.





## Folkhälsomyndigheten

Denna kunskapsgenomgång visar att patientgrupper med ett kraftigt nedsatt immunförsvar kan erhålla ett ökat antikroppsvar och sannolikt också ett T-cellssvar mot SARS-CoV-2 genom en extra dos av vaccin mot covid-19. Folkhälsomyndigheten rekommenderar detta från 1 september 2021 till individer över 18 år i definierade grupper och där behandlande specialtläkare anser det aktuellt. Rekommendationen riktar sig till hälso- och sjukvården som ansvarar för ordination och uppföljning av den extra dosen till berörda grupper.

---

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.