



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, juni 2022

Artikelnummer: 22171

Om publikationen

Denna vägledning kring vaccination och uppföljning av aktiv immunisering med covid-19-vaccin och inför ställningstagande om och när det kan bli aktuellt med passiv immunisering om man inte får förväntad effekt av vaccination hos personer 18 år och äldre med allvarlig immunbrist. Vägledningen har utvecklats i samråd med kliniska experter samt Läkemedelsverket som godkänner och följer upp effekt av och säkerhet hos vacciner och monoklonala antikroppar, och med Socialstyrelsen som i nuläget har ansvar för nationell upphandling av den EU-godkända produkten innehållande två långverkande monoklonala antikroppar för passiv immunisering.

Folkhälsomyndigheten

Lisa Brouwers

T.f. avdelningschef

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	8
Immunsvaret bör följas hos flera patientgrupper med allvarlig immunbrist.....	8
Analys av immunsvaret	8
Råd till patientansvariga läkare	9
Tänkbara åtgärder vid uteblivet eller lågt immunsvär	9
Byte mellan vaccintyper	9
Passiv immunisering	9
Försiktighet och tidig provtagning	9
Introduktion	10
Övergripande mål med vaccination mot covid-19 i Sverige och anpassning till personer med allvarlig immunbrist	10
Risk för allvarlig covid-19-sjukdom hos personer med allvarlig immunbrist.....	10
Allvarlig immunbrist kan medföra lägre immunsvär efter covid-19-vaccination.....	11
Aktuella frågeställningar ur ett folkhälsoperspektiv	11
Metod.....	12
Kunskapsgenomgång	13
Tillgängliga vacciner för aktiv immunisering av personer med allvarlig immunbrist.....	13
Flera studier visar att allvarlig immunbrist kan medföra ett lägre immunsvär efter covid- 19-vaccination men att fler doser lönar sig.....	14
Uppföljning av immunsvär hos personer med allvarlig immunbrist för bedömning av fortsatt handläggning.....	15
Anpassning till individens förutsättning	16
Byte till vaccinprodukt producerad på annan tillverkningsplattform - en möjlighet till "mix- and-match"	16
Passiv immunisering med långverkande monoklonala antikroppar	17
Kliniska prövningar inför EU-godkännandet	17
Observationstudier efter EU-godkännandet	18

Skydd mot nyare omikronvarianter.....	18
Användning av långverkande monoklonala antikroppar	19
Internationell utblick.....	21
Nytta-riskvärdering	22
Genomförbarhet.....	23
Diskussion	24
Rekommendationer	25
Mål för vägledningen	25
Patientgrupper aktuella för uppföljning	25
Antalet covid-19-vaccin doser och uppföljning av immunsvaret.....	25
Tänkbara åtgärder vid uteblivet eller lågt immunsvär	26
Bilaga 1. Riktlinjer för användning av tixagevimab/cilgavimab (Evusheld, AstraZeneca) – mars 2022	28
Bakgrund.....	28
Referenser	30

Förkortningar och definitioner

BAU	Binding Antibody Units
EEA	European Economic Area, inkluderar de 27 medlemsstaterna samt Island, Norge och Liechtenstein
EMA	European Medicines Agency (Europeiska läkemedelsverket) utvärderar och godkänner läkemedel och vacciner inom EU/EEA
EU	European Union (Europeiska unionen), 27 medlemsstater
GvH	Graft-versus-Host reaktion - en avstötningsreaktion som kan uppstå efter transplantation
IDSA	Infectious Disease Society of America
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 administrationssätt.
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).
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UK HSA	Den engelska folkhälsomyndigheten United Kingdom Health Security Agency rekommenderar bland annat

användande av covid-19-vacciner, antiviraler och monoklonaler för profylax och terapeutiskt bruk

US CDC

Amerikanska myndigheten Centre for Disease Prevention and Control rekommenderar bland annat användande av covid-19-vacciner, antiviraler och monoklonaler för profylax och terapeutiskt bruk

US FDA

Amerikanska myndigheten Food and Drug Administration utvärderar och godkänner läkemedel och vaccin i USA.

US NIH

Amerikanska forskningsinstitutet National Institute of Health

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 belyser covid-19-vaccination av personer med medfödd eller förvärvad allvarlig immunbrist och hur uppföljning av deras immunsvaret bäst kan ske. Syftet är att baserat på den enskilda individens förutsättningar erbjuda personer med medfödd eller förvärvad allvarlig immunbrist bästa möjliga skydd mot covid-19. Vägledningen riktar sig till patientansvariga läkare med kunskap om respektive sjukdomstillstånd och den enskilda individen och som behöver ta ställning till antalet doser covid-19-vaccin som ska erbjudas, vilken vaccinprodukt som används och samt vid behov överväga pre-expositionsbehandling med långverkande monoklonala antikroppar.

Immunsvaret bör följas hos flera patientgrupper med allvarlig immunbrist

Efter covid-19-vaccination är det lämpligt att följa immunsvaret hos personer med:

- genomgången organtransplantation.
- genomgången allogen hematopoietisk stamcellstransplantation under det senaste året, eller pågående graft-versus-host-sjukdom (GvH) som kräver en 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 har en kronisk njursjukdom stadium 5.
- levercirros.
- avancerad obehandlad hiv-infektion.
- signifikant påverkan på immunförsvaret enligt patientansvarig läkare och som inte omfattas av ovanstående punkter, till exempel immunbrist orsakad av anti-CD20-behandling.

Analys av immunsvaret

Immunsvaret efter vaccination består av flera komponenter, vilka alla har betydelse för skyddet mot covid-19. Patienter med allvarlig immunbrist har sjukdomar och immunmodulerande behandlingar som påverkar deras SARS-CoV-2-specifika B-cellsvar och/eller T-cellssvar. SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar är enklast att följa över tid. Alla stora mikrobiologiska laboratorier i landet erbjuder sådan analys medan det är betydligt färre som analyserar T-cellssvar.

Syftet med att analysera immunsvaret är att bedöma om individen *kan utveckla ett immunsvaret* efter covid-19-vaccination, inte att bedöma *individens skydd* mot de cirkulerande SARS-CoV-2-virusvarianterna.

Råd till patientansvariga läkare

Folkhälsomyndigheten ger följande råd till patientansvariga läkare:

- Analysera antikroppar åtminstone efter dos 4, eller efter första påfyllnadsdosen för individer med allvarlig immunbrist. Om patienten saknar antikroppar eller har låga halter fortsatt vaccinationen med dos 5 och eventuellt dos 6.
- Analysera antikroppar cirka 4–6 veckor efter given vaccindos då antikroppskoncentrationen är som högst.
- Vid val av antalet doser ta hänsyn till patientens underliggande grundsjukdom och dess behandling samt det aktuella epidemiologiska läget. Se över om det är möjligt att justera medicineringen en kortare tid för att hjälpa utvecklingen av ett immunsvär.

Tänkbara åtgärder vid uteblivet eller lågt immunsvär

Byte mellan vaccintyper

Vaccinationsinsatsen kan behöva anpassas efter patientens immunsvär och behandlingar. Ett sätt är att byta mellan olika vaccinprodukter, i så kallade ”mix-and-match” schema och för dos 5 och 6 kan det vara lämpligt att överväga att pröva en vaccinprodukt från en annan tillverkningsplattform. I dagsläget är Nuvaxovid (Novavax) det enda alternativet till mRNA-vacciner men fler EU-godkända vacciner väntas inom det närmaste året. Flera länder använder också de nuvarande mRNA-vaccinerna i dubbel dos för en andra påfyllnadsdos: Comirnaty 60 µg och Spikevax 100 µg vilket kan vara ett alternativ även i Sverige.

Passiv immunisering

Om *aktiv* immunisering med covid-19-vaccin inte fungerar kan *passiv* immunisering vara ett alternativ. Långverkande monoklonala antikroppar kan ge skydd cirka 6 månader om cirkulerande virusvarianter matchar monoklonaler som ingår i produkten. Tillgången är dock i dagsläget mycket begränsad så det är troligen nödvändigt att prioritera mellan patienter. Tillgängliga doser kan vara till större nytta som behandling mot en laboratorie-verifierad covid-19-infektion (i dagsläget off-label). Personer med kvarstående allvarlig immunbrist kan få upprepade doser av långverkande monoklonala antikroppar var sjätte månad.

Försiktighet och tidig provtagning

Patientgrupperna som listas ovan bör vara extra försiktiga för att undvika smitta samt erbjudas tidig och generös provtagning om de får symtom på covid-19-infektion eller har exponerats för smitta. De som har nära kontakter med personer med allvarlig immunbrist rekommenderas också följa nationella rekommendationer för covid-19-vaccination.

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), vaccinera vård- och omsorgspersonal (direkt och indirekt skydd) och uppnå en hög vaccinationstäckning i hela befolkningen (direkt och indirekt skydd).

För att uppnå bästa möjliga skydd mot covid-19 har individer med en medfödd eller förvärvad måttlig till allvarlig immunbrist hittills utöver de allmänna nationella rekommendationerna för covid-19-vaccination rekommenderats en tredje extra primärvaccinationsdos (1) och en andra påfyllnadsdos (2). Den 25 maj 2022 hade knappt 9 000 personer registrerats som erhållit 5 covid-19-vaccindoser i det nationella vaccinationsregistret (Källa: Folkhälsomyndigheten). Detta är färre än förväntat även om det saknas säkra uppgifter om antalet individer i Sverige med måttlig eller allvarlig immunbrist.

I tidigare rekommendationer från Folkhälsomyndigheten har vaccination även av nära kontakter till personer med immunbrist rekommenderats då det är osäkert om individerna med allvarlig immunbrist svarar i linje med det som immunkompetenta personer (3).

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

Allvarlig immunbrist är en riskfaktor för att utveckla en allvarlig covid-19-infektion med behov av intensivvård och innebär en ökad risk för död i covid-19 (4-7). Sjukdomens allvarlighetsgrad varierar mycket både inom och mellan olika grupper med allvarlig immunbrist. Därutöver finns en skillnad i patogenicitet hos olika varianter av SARS-CoV-2. Bland de nu cirkulerande omikronvarianterna finns särskilt stor erfarenhet av BA.1 och BA.2 och de innebär väsentligt lägre risk för svår sjukdom även hos immunosupprimerade sannolikt i kombination med att många nu är vaccinerade och har varit infekterade.

Det är ännu oklart i vilken mån de kommande virusvarianterna BA.2.12.1, BA.4 och BA.5 kommer att leda till allvarlig sjukdom och vilket skydd nuvarande vacciner kan erbjuda. De första data från prekliniska studier indikerar en mer allvarlig sjukdomsbild i djurmodeller för BA.4 och BA.5 jämfört med BA.1 och BA.2, en bättre förmåga att infektera alveolära lungepitelceller jämfört med BA.1 och BA.2 och en lägre neutraliserande förmåga hos de vaccin-inducerade antikropparna för BA.4 och BA.5 jämfört med BA.1 och BA.2. Man vet dock inte hur sjukdomen orsakad av dessa varianter kommer att te sig i den europeiska befolkningen men de tycks ha en större inverkan på lukt- och smaksinnet.

Under tidigare smittvågor har den största risken för allvarlig sjukdom och död hos patienter med allvarlig immunbrist noterats bland dem som genomgått organtransplantation. Innan covid-19 vaccin fanns tillgängligt visar en systematisk genomgång av litteraturen att sjukhusvårdade organtransplanterade i större utsträckning behövde intensivvård 35,8 % [95 % KI 28,7–43,3], jämfört med sjukhusvårdade immunkompetenta 23,1 % [95 % KI 18,0–28,6], och mortaliteten var högre hos sjukhusvårdade organtransplanterade 23,2 % [95 % KI 18,9–27,7] jämfört med 12,5 % [95 % KI 8,3–17,4] hos sjukhusvårdade immunkompetenta (8).

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

Personer med allvarlig immunbrist kan ha en bristande förmåga att immunologiskt svara på covid-19-vaccination och immunsvaret är beroende av orsaken till personens immunbrist (9-11). Drygt ett år efter att vaccinationsinsatsen inleddes finns fortfarande begränsad kunskap om optimalt antal vaccindoser för primärvaccination och uppföljande påfyllnadsdoser. Det är inte heller fastställt med vilket intervall dessa bör erbjudas för att ge ett så bra skydd som möjligt, om byte av vaccinprodukt i vaccinationsserien ("mix-and-match" principen) kan ge ett bättre skydd eller när det kan vara dags att överväga passiv immunisering med de långverkande monoklonala antikroppar som är tillgängliga inom EU sedan mars 2022.

Aktuella frågeställningar ur ett folkhälsoperspektiv

Det här beslutsunderlaget utgår från följande frågeställningar:

- Finns behov av att utarbeta en vägledning till patientansvariga läkare för att dokumentera immunsvaret efter covid-19-vaccination av personer med allvarlig immunbrist?
- Finns skäl att erbjuda extra påfyllnadsdoser till personer med allvarlig immunbrist, såsom de erbjuds en extra primärvaccinationsdos?
- Finns skäl att överväga ett byte till en vaccinprodukt, som är producerad på en annan tillverkningsplattform för personer med allvarlig immunbrist som utvecklar ett lågt eller inget immunsvaret efter covid-19-vaccination?
- Finns skäl att erbjuda passiv immunisering med långverkande monoklonala antikroppar till personer med allvarlig immunbrist som utvecklar ett lågt eller inget immunsvaret efter covid-19-vaccination?

Metod

Informationen i denna vägledning är hämtad från

- en genomgång av den vetenskapliga litteraturen.
- en myndighetssamverkan mellan Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Folkhälsomyndigheten.
- en samverkan med Sveriges Kommuner och Regioner och dess expertgrupp sammankallad för att stödja upphandlingen av covid-19-läkemedel.
- diskussioner i en inbjuden expertgrupp representerande Läkarsällskapets specialistföreningar som handlägger patienter med allvarlig immunbrist.

Ett utkast till denna Vägledning har också skickats på remiss till regionernas vaccinsamordnare för att få deras synpunkter och om möjligt säkerställa att genomförande och uppföljning blir enhetlig över hela landet. Hänsyn till inhämtade synpunkter har tagits.

Kunskapsgenomgång

Tillgängliga vacciner för aktiv immunisering av personer med allvarlig immunbrist

Våren 2022 används tre covid-19-vacciner för den pågående vaccinationsinsatsen till Sveriges befolkning. Alla tre kan användas för individer med allvarlig immunbrist. Se tabell 1.

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	30 µg mRNA	50 µg eller 100 µg mRNA	5 µg SARS-CoV-2 spikprotein, Matrix-M
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, även om erfarenheten fortfarande är väsentligt större för de två mRNA-vaccinen. Medicinskt ansvarig läkare kan överväga att ge en dos Nuvaxovid som påfyllnadsdos eller starta om med primärvaccination med 2 doser Nuvaxovid till personer med allvarlig immunbrist. I båda fallen rekommenderas en individuell uppföljning av immunsvaret.
Vaccinationsschema	Primärvaccination: 3 doser, minst 4 veckor mellan doserna: Påfyllnadsdoser: 2, 3 doser, minst 2–3 månader mellan doserna	Primärvaccination: 3 doser, minst 4 veckor mellan doserna Påfyllnadsdoser: 2–3 doser, minst 2–3 månader mellan doserna	Primärvaccination: 3 doser, minst 4 veckor mellan doserna Påfyllnadsdoser: 2–3 doser, minst 2–3 månader mellan doserna
Utbytbarhet	Om möjligt använd samma vaccinprodukt, byte endast vid lågt eller uteblivet immunsvaret efter de fyra första doserna	Om möjligt använd samma vaccinprodukt, byte endast vid lågt eller uteblivet immunsvaret efter de fyra första doserna	Om möjligt använd samma vaccinprodukt, byte endast vid lågt eller uteblivet immunsvaret efter de fyra första doserna

Flera studier visar att allvarlig immunbrist kan medföra ett lägre immunsvär efter covid-19-vaccination men att 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 hos dem som serokonverterat. Flera systematiska litteraturgenomgångar har identifierat ett begränsat immunsvär hos personer med allvarlig immunbrist efter två doser i primärvaccinationsserien med en ökning av antikroppssvaret efter en extra tredje dos (9, 12). 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 (13).

Hittills finns färre studier av antikroppssvaret efter en extra primärvaccinationsdos samt en eller flera påfyllningsdoser. 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. 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 (14). Det lönar sig alltså att fortsätta vaccinera med ytterligare doser.

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 immunsvär i linje med immunkompetenta efter dos 4 medan övriga hade fortsatt lägre antal antikroppar som inte ökade efter dos 4 (15). Värdet av en fjärde covid-19-dos studerades också i en tysk studie omfattande både njurtransplanterade och dialyspatienter (16) där man såg en 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 immunsvär efter tidigare doser, och totalt utvecklade 88,7 procent ett antikroppssvär (17). Inga studier finns ännu där personer med allvarlig immunbrist fått sex doser, men flera studier 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 hösten och vintern 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. Hos patienter som fått anti-

CD20-behandling har T-cellsimmunitet stimulerats efter covid-19-vaccination medan antikropsökningen har varit mer begränsad (16, 18).

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

I nuläget rekommenderas alla med allvarlig immunbrist fem doser covid-19-vaccin (19). Som beskrivits ovan kan dock inte alla utveckla ett gott immunsvaret på dessa doser och en uppföljning av detta behövs av patientansvarig läkare följt av ett ställningstagande till om ytterligare åtgärder behövs.

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 en definierad antikroppshalt som ger ett skydd vid exposition för SARS-CoV-2 och dess olika virusvarianter.

Erfarenhet kring att mäta immunsvaret efter covid-19-vaccination har byggts upp i landet under det gångna året inom ramen för formella studier främst i den generella vuxna befolkningen, hos äldre men också hos immunbristpatienter. Många kliniker har också infört rutinprovtagning i landet 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-sjukdom och behöver sjukhusvård och man akut behöver ta ställning till behandling med monoklonal antikropp eller antiviral medicinering.

Immunsvaret efter vaccination består av flera komponenter, vilka 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 vilken också ingår i de nu EU-godkända vaccinerna. Det är högst sannolikt att detta antigen även kommer att ingå i höstens (2022) variant-anpassade vaccinerna (mono- eller bivalenta).

Kinetiken för hur antikroppshalter klingar av över tid börjar klarna, även efter dos 3 och 4 (20). De högsta halterna observeras cirka 4–6 veckor efter vaccination och klingar sedan av långsammare än vad som observerats för dos 1 och 2.

Definitionen av inga och särskilt låga SARS-CoV-2-specifika antikroppar kan variera mellan landets laboratorier och behöver sannolikt standardiseras om så är möjligt. Nyligen gjordes ett Equalis-utskick av en serumpanel av SARS-CoV-2-specifika IgG-antikropspositiva och negativa prover och resultaten var tillfredsställande. Värt att påpeka är att inget av panelproverna innehöll låga halter av SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar. Vägledande för patientansvariga läkare ska vara patientens förmåga att utveckla antikroppar överhuvudtaget och påvisade antikroppar ska ses som ett gott tecken att det finns en möjlighet att uppnå

åtminstone ett visst skydd genom vaccination. Det ska dock påpekas att det kan vara svårt att bedöma analysresultatet om patienten fått immunglobulin-innehållande SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar.

I enstaka fall kan analys av SARS-CoV-2-specifikt T-cellssvar, samt B- och T-minnesceller vara av värde men i nuläget finns i stort sett inga sådana analysmetoder uppsatta vid rutinlaboratorierna. Detta gäller särskilt patienter till exempel med levercirros där T-cellsimmuniteten är mer påverkad än B-cellsimmuniteten som dock också är nedsatt (21). Vid behov rekommenderas kontakt med ett av de forskningslaboratorier eller ett av de kliniska laboratorier som nu håller på att införa 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 grundsjukdom, behandling och det aktuella epidemiologiska läget. Det räcker alltså inte att bara se till uppnått antikroppssvar.

Anpassning till individens förutsättningar

De generella vaccinationsrekommendationerna har inte fungerat lika väl för personer med allvarlig immunbrist som för personer med ett intakt immunsystem. 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 återinsättes för att de ska hinna utveckla ett immunsvar. 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 några veckor innan en ny dos anti-CD20-behandling planeras. Vaccineffekten är dock minimal om vaccindosen ges inom 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.

Personer som fått covid-19-vaccin *före stamcellstransplantation eller CAR-T-cellsbehandling* behöver få en ny primärvaccinationsserie (tre doser) minst tre månader efter genomgång transplantation eller behandling med efterföljande rekommenderade påfyllnadsdoser med cirka tre månaders intervall.

Byte till vaccinprodukt producerad på annan tillverkningsplattform - en möjlighet till "mix-and-match"

I juni 2022 fanns tre covid-19-vacciner tillgängliga i Sverige: Comirnaty (mRNA, Pfizer/BioNTech), Spikevax (mRNA, Moderna) och Nuvaxovid (protein-baserat, Novavax). Hittills har de flesta patienter med medfödd eller förvärvad immunbrist vaccinerats med Comirnaty. Om de utvecklat ett lågt eller inget antikroppssvar efter att ha fått 4-5 doser av Comirnaty har Folkhälsomyndigheten öppnat för

möjligheten att vaccinera med 1-2 doser Nuvaxovid och följa eventuell antikropsutveckling (22). Nuvaxovid är ett alternativ vid uteblivet eller lågt antikroppssvar efter initial vaccination (minst fyra doser) med ett av mRNA-vaccinerna. Under det kommande året kan ytterligare vacciner erhåller EU-godkännande och de skulle kunna vara ett alternativ till Nuvaxovid. I stället för att byta vaccinprodukt har flera länder i Europa och Nordamerika valt att öka dosen av mRNA-vaccinerna till exempelvis 60 µg Comirnaty eller 100 µg Spikevax vid fjärde eller femte dosen. Förhoppningsvis kommer snart resultat från studier av detta, åtminstone för alternativet att använda Nuvaxovid.

I bland annat Sverige och Norge pågår studier där immunsvaret efter en till två doser Nuvaxovid och de studeras i observationella studier. Första resultat väntas under sommaren, 2022.

Passiv immunisering med långverkande monoklonala antikroppar

Evusheld (AstraZeneca) godkändes för användning som pre-expositionsprofylax mot covid-19 inom EU den 25 mars 2022. Detta är den första produkten som innehåller långverkande monoklonala antikroppar [tixagevimab (150 mg) och cilgavimab (150 mg)]. Evusheld är godkänt för personer 12 år och äldre som väger minst 40 kg. Säkerhet och skyddseffekt har inte studerats hos yngre personer än 12 år. Evusheld administreras som två injektioner företrädesvis i glutealmuskulaturen.

Kliniska prövningar inför EU-godkännandet

Före godkännandet studerades Evusheld i en randomiserad placebo-kontrollerad klinisk prövning (PROVENT) med 5 172 individer som fick Evusheld som pre-expositionsprofylax eller placebo (23). I den initiala uppföljningen noterades en symtomatisk covid-19-infektion hos 8 av 3441 (0,2 %) studiedeltagare som fått pre-expositionsprofylax jämfört med 17 av 1731 (1,0 %) och studiedeltagare som fått placebo (relativ riskminskning 76,7 procent; (95 % KI, 46,0 – 90,0; $P < 0,001$). Under en längre uppföljningsperiod om sex månader var skyddseffekten 82,8 procent (95 % KI, 65,8 – 91,4). Fem fall av allvarlig covid-19-infektion och två covid-19-relaterade dödsfall inträffade, alla i placebogruppen. Denna kliniska prövning genomfördes när SARS-CoV-2-varianterna alfa, beta, gamma and delta cirkulerade.

Vidare har 903 ovaccinerade och tidigare oinfekterade personer med hög risk för allvarlig covid-19-infektion fått Evusheld i en klinisk placebokontrollerad prövning som behandling antingen monoklonalerna tixagevimab/cilgavimab i dosen 600 mg eller placebo senast dag 7 efter debut av covid-19-infektion (24). I studien randomiserades patienter med ökad risk för allvarlig covid-19-sjukdom som till exempel cancer, diabetes, övervikt, kronisk lungsjukdom, hjärtsjukdom och immunbrist. Cirka 13 procent av deltagarna var 65 år och äldre. Utfallsmåttet var allvarlig covid-19-infektion eller död inom 29 dagar samt säkerhet. Allvarlig infektion eller död uppträdde hos 18 studiedeltagare i behandlingsgruppen jämfört

med 37 i placebo-gruppen (relativ riskminskning 50,5 procent (95 % KI 14,6–71,3); $p=0.0096$). Sammanlagt tre dödsfall skedde i behandlingsgruppen och sex i placebogruppen. I behandlingsgruppen sågs ett fall av hjärtinfarkt varför EMA förordar en individuell riskbedömning inför behandling.

Observationstudier efter EU-godkännandet

I en retrospektiv kohortstudie utförd i USA fick 1,848 patienter Evusheld som pre-expositionsprofylax. De var 65 år och äldre med immunbrist och hade fått 3 doser covid-19 vaccin (25). Incidensen av covid-19-infektion var lägre hos de behandlade jämfört med kontroller (riskkvot 0,34; 95 % KI 0,13–0,87), och man såg även en lägre risk för sjukhusvård orsakad av covid-19 (riskkvot 0,13; 95 % KI 0,02–0,99), och en lägre mortalitet (riskkvot 0,36; 95 % KI 0,18–0,73). Denna studie genomfördes medan främst omikron BA.1 cirkulerade men också BA.2 och BA.2.12.1.

I en ytterligare retrospektiv kohortstudie utförd i Frankrike har patienter som genomgått njurtransplantation fått Evusheld som pre-expositionsprofylax (26). Där observerades en signifikant lägre incidens av allvarlig covid-19-infektion ($p < 0,0001$), covid-19-infektion i behov av sjukhusvård ($p < 0,0001$), covid-19-infektion i behov av intensivvård ($p < 0,0001$) och död ($p < 0,0001$) jämfört med kontroller som inte fått preexpositionsprofylax. Denna studie genomfördes medan omikron BA.1 och BA.2 cirkulerade i Frankrike.

Skydd mot nyare omikronvarianter

US FDA rekommenderar sedan den 24 februari 2022 dubbel dos för skydd mot de nya SARS-CoV-2-varianterna eftersom ett lägre skydd noterats mot omikron BA.1. Sedan dess har främst BA.2 dominerat under flera månader i Europa och varianterna BA.4 och BA.5 har först nyligen påvisats. Dessa varianter, efter att först i januari 2022 ha identifierats i södra Afrika, har nu sedan maj 2022 börjat öka även i Europa.

I maj 2022 rapporterade folkhälsomyndigheten i Portugal att BA.5 dominerade i hela landet och har sedan dess orsakat en relativt kraftig smittvåg som orsakat ökat antal sjukhusinläggningar, ökat behov av intensivvård och ökat antal döda. I Sverige har både BA.4 och BA.5 också identifierats. Även BA.2.12.1 med ursprung i USA har identifierats och ökar lite långsammare. Sedan mitten av juni 2022 ökar covid-19-fallen i Sverige och de övriga nordiska länderna och BA.5 ökar nu snabbare än andra omikronvarianter och är dominant i Sverige sedan slutet av juni 2022 (Källa: Folkhälsomyndigheten). Utvecklingen följs nu noga inför sommaren 2022.

In vitro studier i laboratoriet av de två långverkande monoklonalerna i Evusheld har visat en något lägre neutraliserande effekt särskilt mot omikron BA.1, men även BA.2 jämfört med tidigare SARS-CoV-2-virusvarianter. Sedan BA.2.12.1, BA.4, BA.5 börjat cirkulera visar nyare studier fortsatt neutraliserande kapacitet även om den är något lägre än för tidigare SARS-CoV-2 virusvarianter (27, 28).

Behandlingen med Evusheld bedöms ändå fortfarande av Läkemedelsverket ha en god klinisk effekt. Denna effekt kommer att följas framöver i observationella studier och i in vitro tester av neutraliserande antikroppar mot aktuella och nya SARS-CoV-2 varianter.

Vid en kartläggning av antikroppssvaren hos dem som enbart varit infekterade med olika SARS-CoV-2 virusvarianter, dem som enbart är vaccinerade med nu tillgängliga vacciner baserade på Wuhan-1, samt de med hybridimmunitet från infektion och vaccination noterades att BA.2 varianten ligger mellan pre-omikronvarianterna och BA.1 och BA.4 och BA.5 delar i stort spikeproteinets mutationer med BA.2 (29).

Användning av långverkande monoklonala antikroppar

Redan mars 2022 utarbetades riktlinjer för användning av de långverkande monoklonala antikropparna av en expertgrupp för att stödja upphandling av covid-19-läkemedel utsedd av hälso- och sjukvårdsdirektörerna i landet (*personlig kommunikation*). Se bilaga 1. En genomgång av då aktuell information om uppnådd skyddseffekt i en klinisk prövning visar att profylax med tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) kan vara aktuell för patienter som är seronegativa (för IgG mot spikproteinets), utan förmåga till egen antikropsproduktion och med hög risk för utveckling av svår sjukdom. T ex:

- patienter med sjukdom eller behandling som ger upphov till allvarlig B-cellsdefekt.
- organ- eller benmärgstransplanterade patienter inom ett år efter transplantation.

I denna vägledning tar Folkhälsomyndigheten inte ställning till vilka patientgrupper som rekommenderas Evusheld utan myndigheten hänvisar till riktlinjerna som nämns ovan. Dessa riktlinjer kommer att uppdateras när mer information blir tillgänglig och kommer då att göras publikt tillgängliga.

En individuell nytta-riskvärdering hos patienter med hög risk för kardiovaskulär eller tromboembolisk sjukdom bör göras innan Evusheld administreras då en något ökad frekvens kardiovaskulära händelser och lungemboli jämfört med placebo setts i klinisk prövning. Vidare ska patienter rekommenderas att omedelbart uppsöka sjukvård om symtom på kardiovaskulär akut sjukdom såsom bröstsmärta, andningsbesvär, sjukdomskänsla, eller medvetandeförlust.

Enligt produktresumén finns inga data ännu för användandet av Evusheld under graviditet och användning ska endast ske om klara indikationer för modern finns och kan väga upp eventuella risker för fostret.

Evusheld kan vid behov upprepas var sjätte månad. Vidare, vid behov av att administrera covid-19-vaccin efter att Evusheld givits rekommenderas att man avvaktar minst sex månader. Tidigare administration innebär sannolikt att vaccinationen inte stimulerar ett önskat immunsvär.

Evusheld kan också användas off-label för behandling av en laborieverifierad infektion. Att erbjuda tillgång till ett snabbspår för diagnostik av de sköraste är ett alternativ till att ge pre-expositionsprofylax. Tillverkaren av Evusheld har ansökt om en utökad indikation till att även omfatta behandling av en covid-19-infektion. EMAs beslut väntas under sommaren 2022.

Internationell utblick

I januari 2022 rekommenderade franska myndigheter en uppföljning med serologi efter covid-19-vaccination av personer med allvarlig immunbrist (30). I rekommendationen föreslås att serologi görs efter att dos 2 administrerats och att uppföljning kan avslutas när patienten uppnått ett gott immunsvär specificerat i BAU/mL. I Frankrike definierades ett gott immunsvär redan då i BAU/mL och den definitionen har inte ändrats sedan omikronvarianterna börjat cirkulera i Europa och orsakar reinfektioner hos tidigare infekterade och vaccinerade. Patienter som fortfarande har lågt eller inget antikroppssvar efter dos fem rekommenderas passiv immunisering med Evusheld. EU:s godkännande kom i slutet av mars så initialt var rekommendationen off-label.

I Storbritannien har ingen upphandling av Evusheld skett ännu och UK HSA utreder den förväntade effektiviteten. Enligt uppgift görs ingen regelmässig serologi för att följa uppnått immunsvär men frågan diskuteras i den engelska vetenskapliga litteraturen (31).

I Tyskland finns Evusheld tillgängligt sedan i februari 2022 (32). Inga rekommendationer om uppföljning med serologi kan identifieras.

I USA har US NIH tagit fram rekommendationer för användning av Evusheld (senast uppdaterad 13 maj 2022) som också specificerar prioriteringsordning vid begränsad tillgång (33). Ingen rutinmässig uppföljning av serologi rekommenderas. När omikron BA.1 cirkulerade som mest dubblerades Evusheld-dosen. Denna högre dos rekommenderas fortfarande trots att IDSA i sina rekommendationer för Evusheld skriver att omikron BA.2 är mer känslig än omikron BA.1 som var orsaken till att dosen dubblades (34).

I Kanada rekommenderas Evusheld i den dos som EMA rekommenderar. Det finns inga krav på serologi innan Evusheld administreras (35).

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 patientansvarig läkare 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 antikroppar visar dock endast om patienten kan utveckla ett immunsvaret efter vaccination, och det säger 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 tillgängligt vid flera forskningslaboratorier och ett mindre antal av de mikrobiologiska rutinlaboratorierna.

För att planera sjukvården är det också viktigt att veta hur många individer i varje region som löper stor risk för allvarlig covid-19-sjukdom. I dagsläget finns både förebyggande och terapeutiska åtgärder som kan erbjudas dessa personer, i kombination med tidig diagnostik.

I nuläget finns ett vaccin som är tillverkat på en annan tillverkningsplattform än mRNA-vaccinen. Det finns ingen känd kontraindikation eller varning som skulle göra det olämpligt att använda detta vaccin för immunsupprimerade patienter. Observationella studier pågår för närvarande i flera länder för att studera om användandet av en till två doser Nuvaxovid i så kallade ”mix and match”-strategier kan erbjuda ett bättre immunsvaret hos individer som tidigare fått ett lågt eller inget antikropssvar efter fyra doser mRNA-vaccin. De första resultaten väntas under sommaren 2022.

Om en patient saknar eller har låg halt av antikroppar kan patientansvarig läkare överväga behandling med Evusheld. Då rekommenderar Folkhälsomyndigheten att man konsulterar de senast publicerade riktlinjerna från regionernas expertgrupp för stöd till upphandling av covid-19-läkemedel eftersom de kommer att uppdateras regelbundet. De monoklonala antikroppar som ingår i denna preexpositionsprofylax uppvisar hittills antikroppar som kan neutralisera de omikronvirusvarianter som cirkulerar i Europa, och enligt EMA förväntas de kunna ha en klinisk effekt. Detta behöver dock följas noga framöver. Vid behov kan volymen av antikroppar ökas, så som i USA när subvarianten BA.1 cirkulerade i våras. På sikt är det troligt att även monoklonala antikroppar kan anpassas till cirkulerande SARS-CoV-2-virusvarianter, liksom covid-19-vaccinerna.

Innan en patient med hög risk för kardiovaskulär eller tromboembolisk sjukdom får Evusheld behöver man göra en individuell nytta-riskvärdering eftersom en klinisk prövning visar att det finns en numerär överrisk för sådana händelser.

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 kunna identifiera patienter med låga halter av SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppar.

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 upp till fem till sex doser. Folkhälsomyndigheten rekommenderar därför att patientansvariga läkare bedömer individens behov genom att analysera immunsvaret för att identifiera de som inte svarar tillräckligt på vaccination.

Det finns god tillgång till de tre vaccinerna som är aktuella i dag, och många personer med allvarlig immunbrist fick dos 5 under april–juni månad. I börjanmitten av hösten 2022 kan variantanpassade vacciner bli tillgängliga. Kliniska prövningar pågår just nu, för att studera säkerhet och immunsvaret, och resultat väntas först i mitten av sommaren. Därefter väntas EMA kunna fatta beslut om innehållet i de kommande vaccinerna och EU:s upphandlingar slutföras. Dessa anpassade vacciner förväntas ge alla vaccinerade, inklusive de med immunbrist, ett bättre skydd mot åtminstone de omikronvirusvarianter som cirkulerar nu.

Tillgången till de långverkande monoklonala antikropparna (Evusheld) är däremot mycket begränsad, både i landet och globalt. Upphandling av de långverkande monoklonala antikropparna i Sverige har säkrats genom en central nationell upphandling och inköpen hanteras för närvarande av Socialstyrelsen. Produkten saknar idag en hälsoekonomisk bedömning av TLV, kommer sannolikt under 2022. På grund av den begränsade tillgången krävs en prioritering mellan och inom patientgrupperna där de sköraste seronegativa patienterna behöver prioriteras. Denna prioritering behöver göras på regional nivå, och patientansvariga läkare har ansvaret för sina patienter, gärna i samråd med infektionsläkare. Vid denna prioritering måste man ta hänsyn till det epidemiologiska läget som kan ändras över tid. Flera infektionsläkare förordar att spara doser genom att använda Evusheld som behandling vid uppkommen infektion, i stället för att använda det profylaktiskt.

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 behandlande läkare bekantar sig med immunsvaren som vaccinerna ger i olika patientgrupper, särskilt SARS-CoV-2-specifika IgG-antikroppshalter. Vid behov och när praktiskt så 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 immunsvaret – och därmed skydd mot covid-19 – som möjligt. Därför föreslår Folkhälsomyndigheten att man följer immunsvaret hos de patientgrupper som ofta utvecklar ett lägre sådant. Att följa immunsvaret över tid rekommenderas åtminstone efter dos 4, 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 immunsvaret även efter dos fem. Om IgG-antikroppssvaret fortfarande uteblir eller är lågt efter fem–sex doser kan den behandlade läkaren överväga att erbjuda preexpositionsprofylax med Evusheld. Man bör då konsultera infektionsläkare och de senast uppdaterade riktlinjerna från regionernas expertgrupp för covid-19-läkemedel.

Det är viktigt att varje individ med allvarlig immunbrist erbjuds ett så bra skydd mot covid-19 som är 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 immunosupprimerande behandling, antal cirkulerande T-celler och erfarenheter från andra virusinfektioner, eftersom rutindiagnostik är under uppbyggnad som säkert kan mäta den specifika T-cellsfunktionen mot SARS-CoV-2. Det har också föreslagits att patienter med allvarlig immunbrist riskerar att utveckla nya SARS-CoV-2-varianter med en längre tids virusutsöndring och uppträdande av flera nya mutationer, och till och med vad man på engelska kallar ”multistage evolutionary jumps”, vilket innebär en större förändring i virusets genom av betydelse för det skydd som dagens vacciner kan erbjuda. Ur det större smittskyddsperspektivet är det därför angeläget att erbjuda dessa patienter ett så gott skydd som möjligt. (36)

Genombrottsinfektioner kommer att uppstå hos dessa patientgrupper, och individerna bör ha tillgång till generös och tidig provtagning så att de kan erbjudas tidig behandling med monoklonala antikroppar eller antiviraler.

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.

Rekommendationer

Mål för vägledningen

Det övergripande målet med denna vägledning är att personer med medfödd eller förvärvad allvarlig immunbrist ska erbjudas bästa möjliga skydd mot covid-19. Vägledningen riktar sig till patientansvariga läkare som har kunskap om sjukdomstillstånden och individerna, och den kan användas för beslut om vaccinprodukt och antalet vaccindoser samt om behov finns preexpositionsbehandling med långverkande monoklonala antikroppar när sådan finns tillgänglig.

Patientgrupper aktuella för uppföljning

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

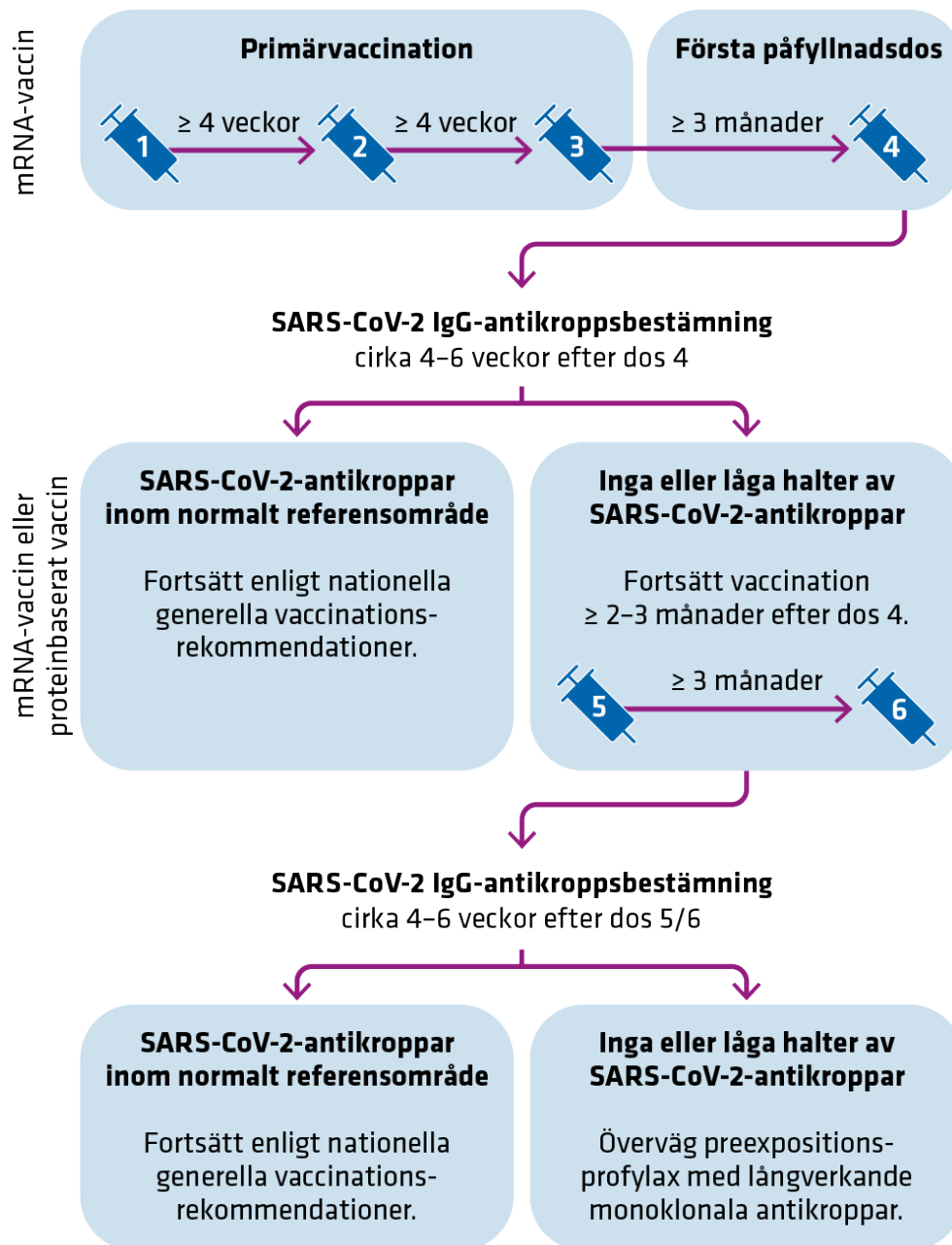
- genomgången organtransplantation
- genomgången allogen hematopoietisk stamcellstransplantation under det senaste året, eller en pågående GvH-sjukdom som kräver immunhämmande behandling
- allvarlig påverkan på immunförsvaret efter CAR T-cellsbehandling
- allvarlig primär immundefekt
- aktuell eller 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 som inte omfattas av ovanstående punkter, till exempel immunbrist som orsakas av anti-CD20-behandling.

Antalet covid-19-vaccin doser och uppföljning av immunsvaret

I dagsläget finns det skäl att pröva upp till sex doser covid-19-vaccin till individer med allvarlig immunbrist med provtagning för SARS-CoV-2-specifika IgG antikroppar efter åtminstone de senare doserna, t ex efter dos 4 och framåt. Se figur 1. Antikroppshalter klingar av över tid efter vaccination varför provtagning för antikropsanalys rekommenderas cirka 4-6 veckor efter respektive vaccindos. Målet med analys av immunsvaret efter vaccination är att bedöma om den enskilda individen *kan utveckla ett immunsvaret* efter covid-19-vaccination. Det är således

inte aktuellt att bedöma *individens skydd* mot cirkulerande SARS-CoV-2-virusvarianter då det i dagsläget ej går att definiera.

Figur 1. Schema för aktiv immunisering med covid-19-vaccin och uppföljning av immunsvaret hos personer med allvarlig immunbrist.



Tänkbara åtgärder vid uteblivet eller lågt immunsvaret

Om immunsvaret är lågt eller saknas efter de första fyra doserna kan patienten få en ytterligare påfyllnadsdos med mRNA-vaccin, men Folkhälsomyndigheten har också öppnat för möjligheten att byta vaccinprodukt i ett så kallat "mix and match"-schema. I dagsläget, juni 2022, är Nuvaxovid det enda godkända

alternativet till de aktuella mRNA-vaccinerna, men antalet tillgängliga vacciner kan komma att öka under det närmaste året. Flera länder använder också de nuvarande mRNA-vaccinerna för en andra påfyllningsdos i dubbel dos: Comirnaty 60 µg och Spikevax 100 µg, vilket kan vara ett alternativ. Om man byter produkt eller ändrar dosstorlek bör man följa upp resultatet genom att bestämma antikroppar efter dos 5 och efter en eventuell dos 6. Se figur 1.

Om patienten inte kan utveckla ett immunsvaret, eller immunsvaret efter vaccination är så lågt att det troligen inte har någon klinisk effekt, kan man överväga preexpositionsprofylax med långverkande monoklonala antikroppar (Evusheld) som förväntas ge skydd i cirka sex månader om monoklonalerna fortsätter att matcha de cirkulerande virusvarianterna. Den patientansvarige läkare som överväger preexpositionsprofylax bör konsultera de senaste riktlinjerna från regionernas expertgrupp för nya covid-19-läkemedel för att säkerställa att dessa inte ändrats och konsultera infektionsläkare. Tillgången till Evusheld är begränsad så det blir sannolikt nödvändigt med prioriteringar mellan de som kan vara aktuella för preexpositionsprofylax. Monoklonala antikroppar (och antiviraler när de blir mer tillgängliga) kan också användas för att behandla symptomatisk covid-19-sjukdom hos denna sköra patientgrupp, vilket förutsätter en mycket snar läkarbedömning och diagnostik vid uppkomst av symptom.

Individer som är aktuella för preexpositionsprofylax med Evusheld rekommenderas att vänta två veckor efter covid-19-vaccination för att inte störa utvecklingen av ett eventuellt immunsvaret. Vid behov kan Evusheld ges var sjätte månad. För de individer som får ett bättre immunsvaret över tid kan vaccination påbörjas. Efter att Evusheld administrerats bör man avvakta med vaccination i åtminstone sex månader.

De aktuella patientgrupperna bör också rekommenderas att noga följa smittskyddsrekommendationerna, och de ska erbjudas tidig och generös provtagning om de har infektionssymtom eller har exponerats för smitta, för att man tidigt ska kunna sätta in behandling.

Det är också fortsatt av stor vikt att nära kontakter erbjuds covid-19-vaccination i enlighet med nationella rekommendationer.

Bilaga 1. Riktlinjer för användning av tixagevimab/cilgavimab (Evusheld, AstraZeneca) – mars 2022

Bakgrund

Behandling med monoklonala antikroppar kan minska risken för allvarlig sjukdom hos personer med riskfaktorer för allvarlig SARS-CoV-2-infektion. En kombination av monoklonala antikroppar (mAbs): tixagevimab/cilgavimab (Evusheld), erhöll nödgodkännande (emergency use authorization; EUA) av FDA i december 2021 som profylax mot insjuknande i covid-19 för patienter med betydande immunsuppression (med otillräckligt antikroppssvar efter covid-19-vaccination). Godkännandet baseras på resultat från PROVENT studien där 3441 personer erhöll behandling med tixagevimab/cilgavimab jämfört med 1173 individer i placebogruppen. Behandling med tixagevimab/cilgavimab i engångsdos om 300 mg (150 mg av vardera antikropp) var förenat med 77% reduktion av risken för insjuknande i symtomatisk SARS-CoV-2 infektion under uppföljningstiden som var median 83 dagar, 8/3441 (0.2%) vs 17/1173 (1.0%) covid-19-fall i respektive grupp).

Preliminära data från TACKLE III-studien som presenterats i pressrelease från tillverkaren visar att tixagevimab/cilgavimab i dosen 600 mg (300 mg av vardera antikropp) som behandling mot verifierad SARS-CoV-2-infektion hos högriskpatienter, givet inom 7 dagar efter symtomdebut, minskar risken med 50% för progress till svår covid-19 eller död inom 29 dagar i behandlingsgruppen jämfört med placebo (18/407; 4.4% vs. 37/415; 8.9%)

Det saknas kliniska studier som utvärderar effekten av tixagevimab/cilgavimab på omikron-varianten, både som profylax och som behandling. Tillgängliga in vitro-data tyder på att det föreligger en neutraliseringseffekt på omikron variant BA.2 som för närvarande dominerar smittspridningen i Sverige och förväntas fortsätta göra så en tid framöver.

Läkemedelsverket beviljade 2022-03-08 licensansökan för användning av tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) som pre-expositionsprofylax till riskpatienter med nedsatt immunförsvar som är över 12 år och väger minst 40 kg.

Expertgruppen för nya covid-19-läkemedel, gör följande bedömning angående användning av tixagevimab/cilgavimab (Evusheld):

Profylax med tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) kan vara aktuell till patienter som är seronegativa (för IgG mot spikeproteinet), utan förmåga till egen antikropsproduktion och med hög risk för utveckling av svår sjukdom. T.ex.:

1. Patienter med sjukdom/behandling som ger upphov till allvarlig B-cellsdefekt.
2. Organ- eller benmärgstransplanterade patienter inom 1 år efter transplantation.

Dosering: tixagevimab 150 mg plus cilgavimab 150 mg, administrerat som två separata intramuskulära injektioner.

Dessa riktlinjer kan komma att revideras om tillgången på tixagevimab/cilgavimab eller kunskapsläge om dess effekt mot SARS-CoV-2-varianter förändras.

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 - 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/>.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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).
8. 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>.
9. 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).
10. Oyaert M, De Scheerder M-A, Van Herrewege 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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>.

14. 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.
15. 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:10.7326/121-0598.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *New England Journal of Medicine*. 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2114583.
20. 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.
21. 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.
22. Folkhälsomyndigheten - Beslutsunderlag för användande av Nuvaxovid vid primärvaccination och påfyllnadsdoser till personer 18 år och äldre. 2022. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/3c6c7ed36d9449bc9d909f06327fc490/beslutsunderlag-nuvaxovid-primarvaccination-personer-18-aldre.pdf>.
23. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200. DOI:10.1056/NEJMoa2116620.
24. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022. DOI:10.1016/s2213-2600(22)00180-1.
25. Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, Davey V, Zwain G, Smith J, et al. Tixagevimab/Cilgavimab for Prevention of COVID-19 during the Omicron Surge: Retrospective Analysis of National VA Electronic Data. *medRxiv*. 2022:2022.05.28.22275716. DOI:10.1101/2022.05.28.22275716.
26. Bertrand D, Laurent C, Lemée V, Lebourg L, Hanoy M, Le Roy F, et al. Efficacy of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody prophylaxis and vaccination on the Omicron variant of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2022. DOI:10.1016/j.kint.2022.05.007.
27. Wang Q, Guo Y, Iketani S, Li Z, Mohri H, Wang M, et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants evolved to extend antibody evasion. 2022. Hämtad från: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.05.26.493517v1>.
28. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, et al. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *bioRxiv*. 2022:2022.05.21.492554. DOI:10.1101/2022.05.21.492554.

29. Rössler A, Netzl A, Knabl L, Schäfer H, Wilks SH, Bante D, et al. BA.2 omicron differs immunologically from both BA.1 omicron and pre-omicron variants. medRxiv. 2022:2022.05.10.22274906. DOI:10.1101/2022.05.10.22274906.
30. Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale Avis du 6 Janvier 2022 Ouverture d'une 2ème dose de rappel vaccinal aux personnes sévèrement immunodéprimées. 2022. Hämtad från: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv - avis du 6 janvier 2022 - deuxieme dose de rappel vaccinal pour les personnes severement immunodeprimees.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_avis_du_6_janvier_2022_-_deuxieme_dose_de_rappel_vaccinal_pour_les_personnes_severement_immunodeprimees.pdf).
31. Willicombe M, Scanlon, Miranda, Loud F, Lightstone L. Should we be clinically assessing antibody responses to covid vaccines in immunocompromised people? BMJ. 2022;377:o966. DOI:10.1136/bmj.o966.
32. Germany Paul-Ehrlich Institute. Monoklonale Antikörperkombination Evusheld zur Präventi-n von COVID-19 in Deutschland verfügbar. 2022. Hämtad från: <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220314-evusheld-in-deutschland-verfuegbar.html;jsessionid=19B5D9AB8D1D1129C075C0947603D611.intranet231?nn=170852>.
33. US NIH. Prioritization of Anti-SARS-CoV-2 Therapies for the Treatment and Prevention of COVID-19 When There Are Logistical or Supply Constraints. 2022. Hämtad från: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prioritization-of-therapeutics/>.
34. US IDSA and CDC Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. 2022. Hämtad från: <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/monoclonal-antibodies/#Tix>.
35. Health Canada. Clinical Practice Guide for the Use of Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld™). 2022. Hämtad från: http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/COVID-treatment/ClinicalPracticeGuide_Evusheld.pdf.
36. 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/NEJMsb2104756.

Denna vägledning riktar sig till patientansvarig läkare för personer 18 år och äldre med allvarlig immunbrist och har utvecklats i samråd med myndigheterna Läkemedelsverket och Socialstyrelsen.

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.

Vägledningen ska ge ett stöd i de kliniska beslut som behövs kring aktiv immunisering med covid-19-vaccin som nu erbjuds svenska befolkningen och hur de bäst följs upp med analyser av immunsvaret. Om förväntad effekt inte nås av vaccination kan det vara dags att överväga så kallad passiv immunisering med långverkande monoklonala antikroppar. Tillgången till dessa antikroppar är begränsad och skyddet de kan erbjuda följs noga i takt med SARS-CoV-2-virusets utveckling.

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



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, 171 82 Solna. Östersund Campusvägen 20. Box 505, 831 26 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se