

COVAXID-studien: Vaccination mot Covid-19 hos patienter med nedsatt immunförsvar

Peter Bergman, MD, PhD

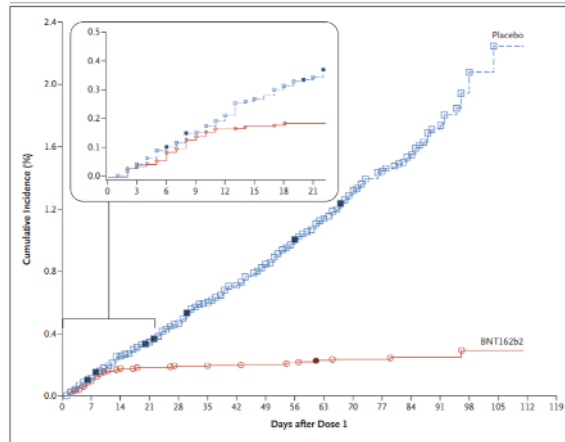
Immunbristenheten, Karolinska Universitetssjukhuset

Klinisk mikrobiologi, Karolinska Institutet

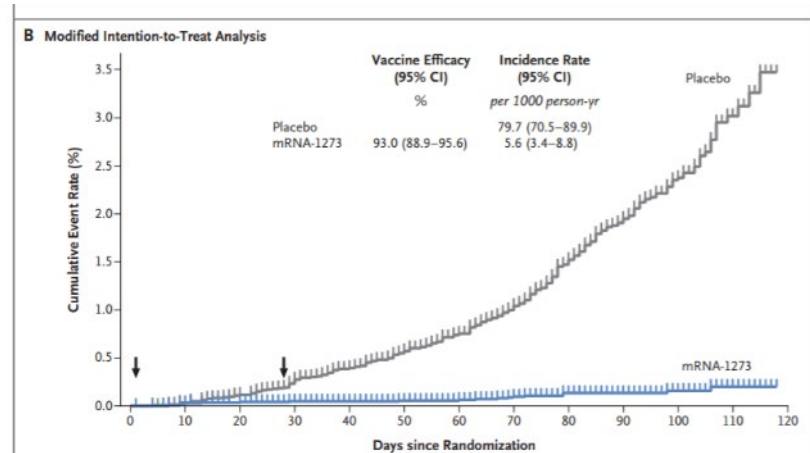
Covid-19 leder till ökad mortalitet hos patienter med nedsatt immunförsvar

- **Primär Immunbrist:** Ökad sjuklighet? Ökad mortalitet?
- **HIV:** Ökad sjuklighet? Ökad mortalitet?
- **Stamcellstransplanterade:** 20-40% mortalitet [Pagano et al, J Hematol Oncol, 2021](#)
- **Organtransplanterade:** 42.9% med Covid-19 krävde inläggning på sjukhus [Vinson et al, Transplant direct, 2021](#)
- **Kronisk Lymfatisk Leukemi:** 38.4% mortalitet [Chatzikonstantinou et al, Leukemia 2021](#)

Vaccin mot Covid-19 är effektivt



Polack et al, NEJM, 2020



Baden et al, NEJM, 2021

Ca 95% effektivitet mot Covid-19 + Mycket säkert med få allvarliga biverkningar

Men hur funkar vaccinet hos patienter med nedsatt immunförsvar?

Flera obesvarade frågor (Dec-20):

- Vilka patient-grupper svarar dåligt på vaccination?
- Finns koppling till immunsuppressiv medicinering?
- Hur länge varar immuniteten?

- Är vaccinet säkert hos immunsupprimerade patienter?

COVAXID-studien

Patienter med olika typer av primär och sekundär immunsuppression rekryterades vid Karolinska Univ Sjh (Feb-Mars 2021):

- PID (n=90)
- HIV (n=90)
- HSCT (n=90)
- Organ-TX (n=89)
- KLL (n=90)
- Friska kontroller (n=90)

Två doser med Pfizers mRNA-vaccination, 3 veckors mellanrum

Procedurer

- **Primär endpoint:** serokonversion 14 dagar efter dos 2 (dag 35)
- Blodprover insamlade vid baseline, dag 10, dag 21 och dag 35.
- Serum för alla deltagare och PBMC för hälften
- Studien startade 15 februari 2021, uppföljning pågår fortfarande

Inklusionskriterier

- Äldre än 18 år
- Inte ha haft Covid-19 (intervju)
- Ingen serologi gjordes före inklusion

Exklusionskriterier

- Genomgången Covid-19
- Koagulationsrubbing
- Graviditet eller amning
- Överkänslighet mot vaccinet
- Oförmåga att ge samtycke
- Pågående infektion, rejektion eller GvHD

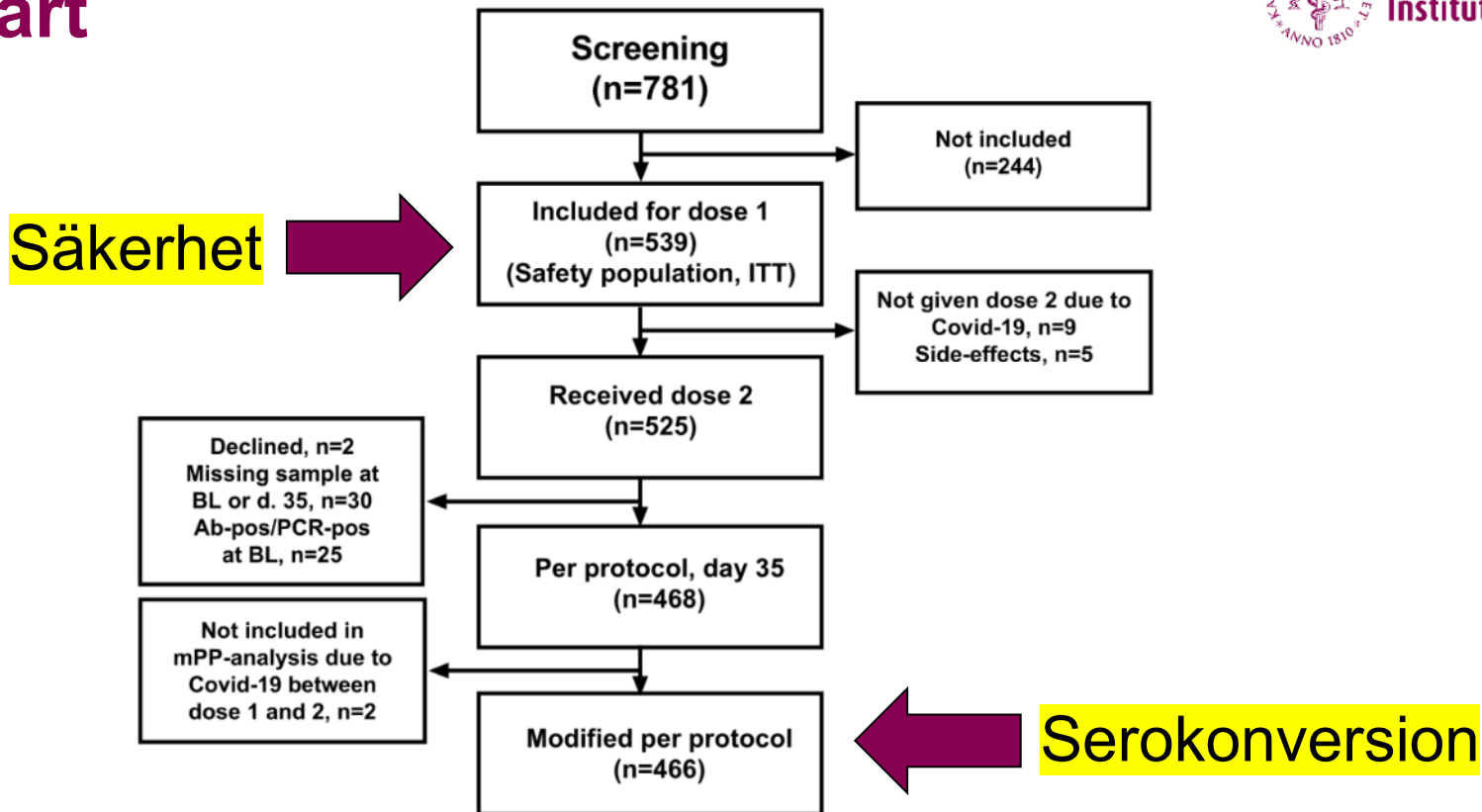
Primär endpoint

- Serokonversion 14 dagar efter den andra dosen (dag 35)
- *Per protocol* analys, dvs de som faktiskt fick 2 doser ingick
- Bara de som var seronegativa vid baseline ingick

Safety endpoint

- Sekundär endpoint var **säkerhet och tolerabilitet**
- Här ingick alla patienter som hade fått en dos (ITT-populationen)

Flowchart



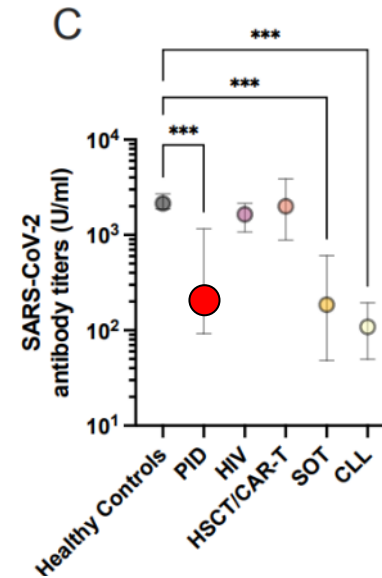
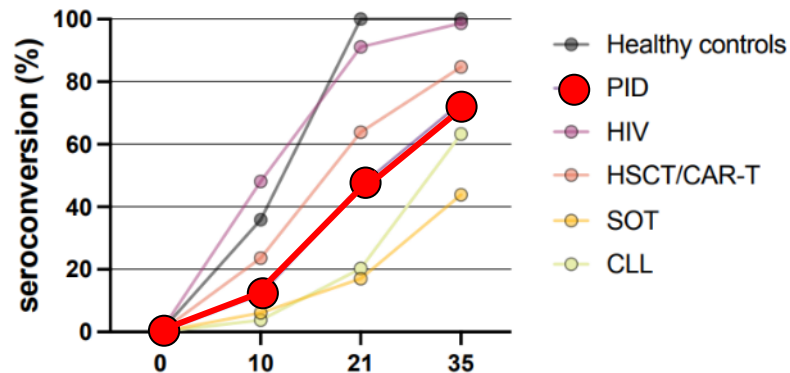
Fokus på PID-gruppen (n=90)

- 55 kvinnor och 35 män
- 77 st under 65 år (86%), median 50 år
- CVID (n= 50)
- XLA (n=4)
- Sänkta nivåer av CD4+ T-celler (n=14)
- Monogena sjukdomar (n=10)
- Övriga PID, tex C2-brist, 22q11, hår-brosk syndrom (n=12)

Monogena sjuk:

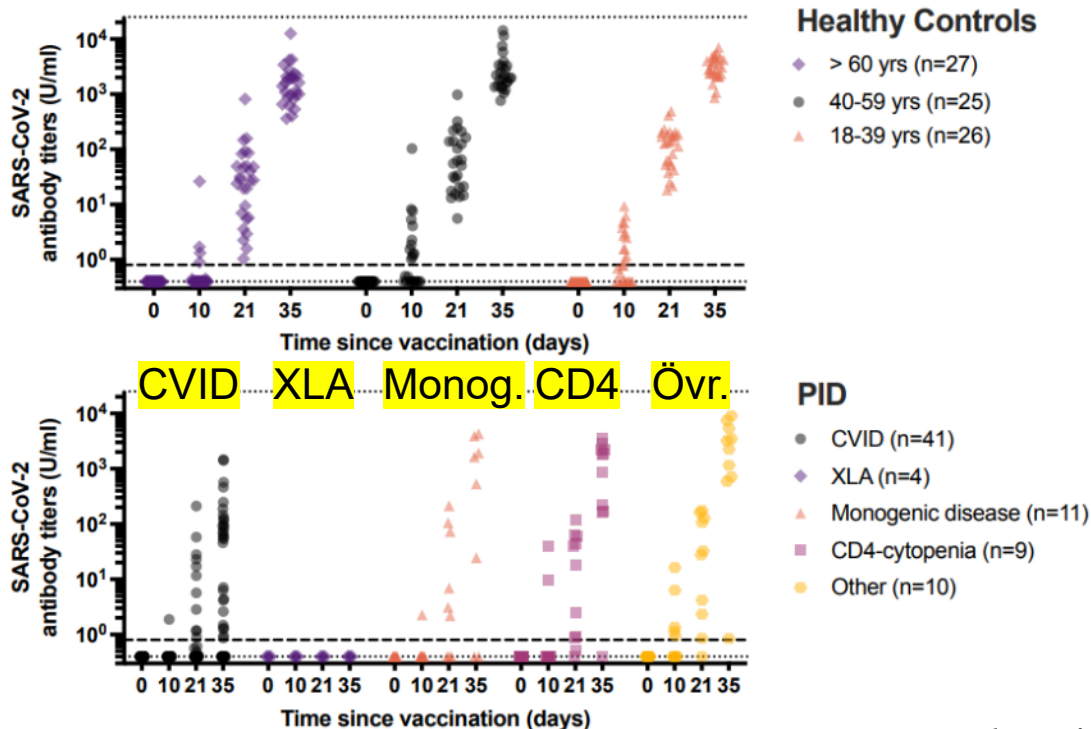
ALPS
CARD11
HIDS
HIES (n=2)
Leaky SCID (n=2)
STAT1 GoF
TLR3
Partiell CGD

Resultat för hela studien

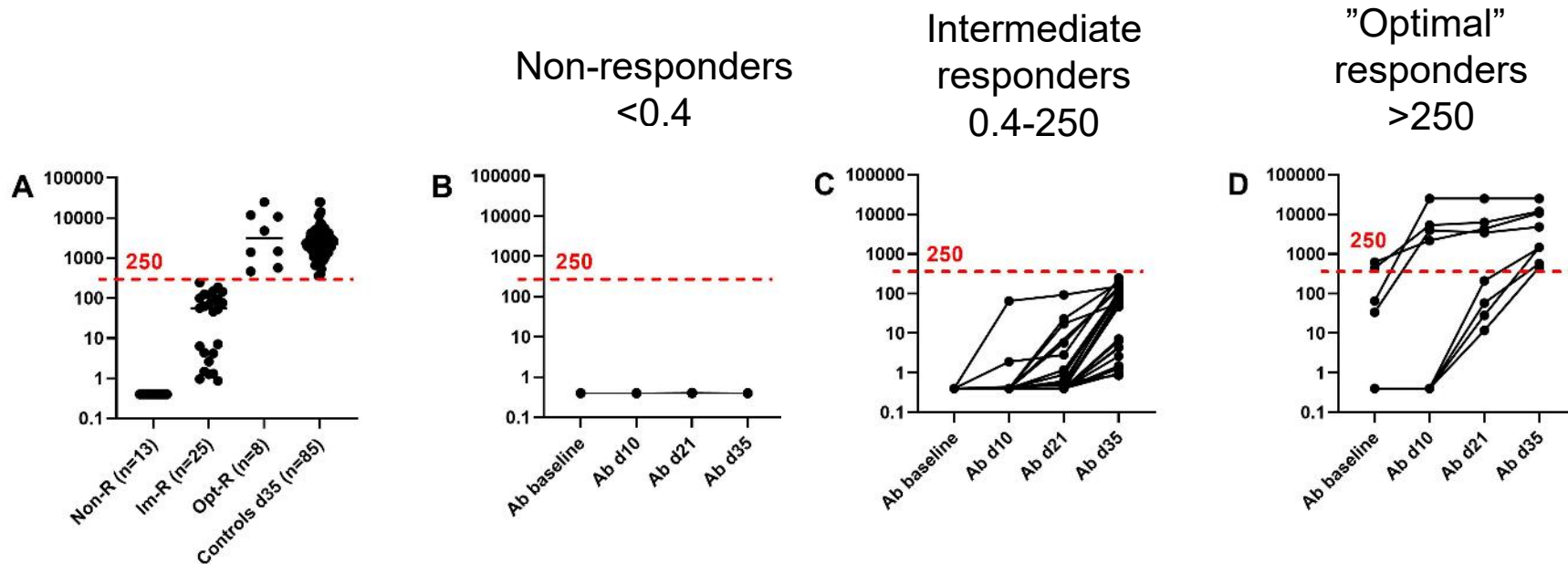


PID-gruppen hade en serokonversion på 73% och hade signifikant lägre titrar än kontrollerna

Alla kontroller svarar bra på vaccination, men CVID-gruppen har ett dåligt vaccin-svar



Väldigt få CVID-patienter når samma nivå som kontrollerna



Bara 4/46 (9%) seronegativa CVID-patienter når 250 U/ml

Vaccinet var mycket säkert med få SAE

		Controls (n=90)	PID (n=90)	HIV (n=90)	HSCT (n=90)	SOT (n=89)	CLL (n=90)	Total (n=539)
Events¹	SAE (events, n)	0	3	2	5 ³	12	6	28
	SAE (patients, n) ¹	0	3 (3%)	2 (2%)	4 (4%) ³	12 (13%)	3 (3%)	24 (4%)
Related to vaccine²	Possible (n, %)	0	0%	1 (50%)	2 (40%) ³	2 (17%)	0%	5
	Unlikely (n, %)	0	3 (100%)	0%	0%	10 (83%)	6 (100%)	19
	Not related (n, %)	0	0%	1 (50%)	3 (60%)	0%	0%	4
Grading²	Severe (n, %)	0	1 (33%)	1 (50%)	3 (60%)	4 (33%)	0	9
	Moderate (n, %)	0	1 (33%)	1 (50%)	2 (40%)	8 (67%)	6 (100%)	18
	Mild (n, %)	0	1 (33%)	0%	0%	0%	0%	1
Resolved²	Yes (n, %)	0	3 (100%)	1 (50%)	5 (100%)	6 (50%)	5 (83%)	20
	No (n, %)	0	0%	1 (50%)	0%	6 (50%)	1(17%)	8

Sammanfattning

- CVID-gruppen svarade dåligt på vaccination
 - färre som serokonverterade
 - Lägre titrar än friska kontroller
- T-cellssvaret kan ha stor betydelse, men kräver djupare studier
- XLA-patienter svarar inte alls med antikroppar, man har signifikanta T-cellssvar mot spike proteinet
- Patienter med CD4-cytopeni, de flesta monogena PID samt övriga PID har ett bra ak-svar efter 2 doser

Vad är nästa steg?

- Patienter med dåligt vaccinsvar bör få en tredje dos
- CVID och XLA-patienter bör få information om att Regeneron finns och kan användas tidigt i sjukdomsförloppet
- Betydelsen av T-celler för skydd mot Covid-19 kräver fördjupade analyser
- XLA-gruppen kan erbjuda en möjlighet att studera T-cellernas funktion utan B-celler
- Immunglobuliner kan spela roll i framtiden

COVAXID: Fler studier på gång...

- **Övergripande arbeten**

- Antikroppar i saliven (Margaret Sällberg-Chen)
- Fördjupade analyser av T-cellsimmunitet (Marcus Buggert)
- NK-celler (HG Ljunggren)
- MAIT-celler (Johan Sandberg)
- Uppföljning 12 och 24 månader (Soo Aleman)

- **WP-specifika arbeten**

- PID-gruppen (PB+Immunbristenheten). Fokus på patienter med COVID.
- HIV (Piotr Nowak)
- CAST (Per Ljungman/Stephan Mielke)
- KLL (Lotta Hansson/Anders Österborg)
- Organ-TX (Ola Blennow/Gunnar Söderdahl)

Tack!

- Alla patienter som deltog i studien!
- Covaxid-studiens styrgrupp
 - Soo Aleman, Per Ljungman, Piotr Nowak, Ola Blennow, Gunnar Söderdahl, Lotta Hansson, Anders Österborg, Edvard Smith, HG Ljunggren, Marcus Buggert, Puran Chen, Davide Valentini
- Covaxid-teamet (alla medförfattare, studiesköterskor)
- Immunbristenheten, Karolinska
 - Anna-Carin Norlin, Emilie Wahren-Borgström, Susanne Hansen, Kristina Johansson, Maria Lindén, Claudia Thor, Maja Perez,