



Ansvarig för dokumentet: Charlotta Dahle, Johanna Sjöwall och Jan Lycke

Uppdaterat december 2023

Rekommendationer gällande vaccination vid MS

Bakgrund

Den stora betydelsen av vaccinationer och att immunhämmande läkemedel kan försvaga vaccinationssvaret är väl känt. Såväl nationella som internationella riktlinjer för vaccination vid MS har utarbetats för att användas som stöd i klinisk rutin. MS-sällskapets uppdaterade vaccinationsriktlinjer harmoniserar med internationella rekommendationer.

Vid såväl infektion som vid vaccination, kan läkemedel som påverkar immunsystemet försämra förmågan att utveckla ett effektivt immunsvår. Patientens immunitet mot vissa infektiösa agens ska därför kontrolleras innan långvarig immunmodulerande behandling påbörjas och vaccination kan bli aktuell om immunitet saknas. Det tar 4–6 veckor att utveckla ett adekvat antikroppssvar efter primärimmunisering och minst två veckor efter boostervaccination. Det innebär att det vanligtvis tar ett par månader att genomföra ett vaccinationsprogram. Detta kan vara ett bekymmer vid MS eftersom insättning/byte av behandling inte bör fördröjas vid inflammatorisk sjukdomsaktivitet. Beslut får tas från fall till fall.

Under pågående behandling med interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid och natalizumab uppnås vanligen adekvata vaccinationssvar. Dessa läkemedel kan därför användas när vaccination behöver genomföras. Vid vaccination under behandling med anti-CD20 eller sfingosin-1-fosfatmodulerare blir antikroppssvaret däremot ofta svagt. Efter rekonstitutionsbehandling förväntas adekvata vaccinationssvar när lymfocytalen har uppnått acceptabla nivåer.

Icke levande vaccin kan ges oavsett behandling och levande vaccin kan sannolikt ges vid behandling med interferon beta och glatirameracetat. Baserat på fallrapporter verkar även risken med det levande vaccinet mot vattkoppor vara låg under behandling med natalizumab och dimetylfumarat, men beslut om att ge levande vaccin bör tas i samråd med infektionsläkare, se vidare under rubriken Vacciner, punkt 1: Levande vacciner.

Hittills har man inte kunnat säkerställa att något vaccin medför ökad risk att utveckla MS eller skov vid etablerad MS. Rekommendationen är dock att vaccination genomförs när sjukdomen

inte visar några tecken till inflammatorisk aktivitet eller minst 6 veckor efter skov. Inför val av sjukdomsmodifierande läkemedel ska, utöver MS-aktivitet, ålder, och annan sjuklighet, även behov av vaccination bedömas.

Immunitet kontrolleras genom analys av specifika antikroppar i blod (serologi). De flesta som är födda i Sverige efter 1982 har genomgått det allmänna vaccinationsprogrammet som barn och är därmed skyddade mot mässling-parotit-rubella (MPR), difteri, tetanus och polio. Sedan 1993 ingår även vaccin mot de stammar av *Haemophilus influenzae* typ b som kan ge allvarliga invasiva infektioner (epiglottit, meningit, sepsis) hos barn och sedan 2009 ingår även vaccin mot pneumokocker. Vaccination mot varicella zoster virus (VZV) ingår ännu inte. VZV är ett mycket smittsamt och vanligt förekommande virus, vilket medför att de flesta (>95% av den vuxna befolkningen) är immuna efter tidigare genomgången infektion (vattkoppor). De som saknar immunitet mot VZV skall vaccineras innan behandling med immunhämmande läkemedel påbörjas eftersom såväl primärinfektion som det levande vaccinet kan orsaka livshotande infektion när immunförsvaret är försvagat. Det avdödade zostervaccinet (Shingrix) syftar till att skydda mot bältros (reaktiverad infektion) hos individer som tidigare har haft vattkoppor eller genomgått vaccination med levande VZV-vaccin. *Shingrix ska inte användas för primärimmunisering av individer som saknar immunitet* (IgG-antikroppar) mot VZV (dvs de som inte har haft vattkoppor och inte heller har genomgått vaccination med levande VZV-vaccin). Om anamnes talar för genomgången infektion men specifik antikroppsanalys inte påvisar antikroppar eller bara gränsvärde kan man överväga att undersöka om det finns ett cellulärt svar (T-celler och/eller ev minnes-B-celler) mot VZV och om det finns komplettera med Shingrix. Vaccination bör även övervägas vid avsaknad av immunitet mot MPR, men risken att smittas av dessa virus är låg, förutsatt att >95% av populationen är immun (flockimmunitet). Det ökande vaccinationsmotståndet i befolkningen utgör ett allvarligt bekymmer eftersom det medför risk för sjukdomsutbrott med smittspridning som kan vara livshotande för immunsupprimerade individer. Vid avsaknad av immunitet mot mässling bör man vara vaksam vid utlandsresor till länder (även inom Europa) där flockimmunitet inte råder, liksom vid nationella mässlingsutbrott. Trots adekvat svar på tidigare mässlingsvaccination kan man återinsjukna om man utsätts för smitta under pågående immunsuppressiv behandling.

I vissa fall bör dessutom genomgången hepatit B och latent tuberkulos uteslutas. Pneumokocker är en vanlig orsak till luftvägsinfektioner, som kan bli allvarliga när immunsystemet är nedsatt. Vaccination mot pneumokocker bör därför övervägas innan immunsupprimerande behandling påbörjas. Störst risk löper de patienter som utvecklar IgG-brist under anti-CD20-behandling.

Enligt internationella vaccinationsriktlinjer rekommenderas även vaccination mot humant papillomvirus (HPV) till både kvinnor och män innan behandling med vissa immunhämmande läkemedel (kladribin, anti-CD20, alemtuzumab och sfingosin-1-fosfat receptor modulerare) påbörjas. Det beror på att risken för HPV-inducerad cancer ökar när immunsystemet är försvagat. Aktuellt vaccin innehåller de nio typer av HPV som är starkast associerade med cancer. Enstaka personer kan samtidigt vara infekterade med ett par HPV-typer – men ingen är smittad med alla nio på en gång och därför är det värdefullt att bredda immunsvaret med vaccination. Det är dock rimligt att begränsa HPV-vaccination till patienter under 30 års ålder eftersom reproduktionstalet (det antal personer som varje smittad smittar) ofta är >1 i denna åldersgrupp.

Utrikesfödda

Personer som är utrikesfödda erbjuds screening och vaccination vid immigration till Sverige och de flesta, men inte alla, har därför genomgått det svenska vaccinationsprogrammet (se ovan). Vid osäkerhet bör serologi för VZV, mässling, rubella, parotit, HIV, hepatit B och C kontrolleras samt Quantiferontest (vid misstanke om exponering för tuberkulos) utföras.

Rekonstitutionsbehandling

Rekonstitutionsbehandling medför att det immunologiska minnet försvagas och därför genomförs vaccinationer i huvudsak när immunsystemet har återhämtat sig efter behandlingen, se separat information för cladribin, autolog stamcellstransplantation (ASCT) respektive alemtuzumab under "Riktlinjer". I de fall som vaccination behöver genomföras före behandlingsstart ska det ske minst 4–6 veckor innan så att ett adekvat immunsvaret hinner utvecklas.

Vaccination av familjemedlemmar

Om MS-patienten inte kan vaccineras är vaccination av individer i patientens nära omgivning värdefull för att minska smittorisken.

Vacciner

Det finns olika grupper av vacciner:

1. **Levande vacciner** (utgörs av försvagade sjukdomsalstrare)
 - a. mässling/påssjuka/röda hund (MPR)
 - b. Vattkoppor/herpes zoster (bältros, reaktiverat virus)
 - c. gula febern
 - d. tuberkulos (BCG)
 - e. rotavirus (oralt)
 - f. tyfoid (oralt)

Levande vacciner är i regel kontraindicerade till personer under pågående immunmodulerande/immunsuppressiv behandling, eftersom vaccinet kan ge upphov till allvarlig infektion hos personer med nedsatt immunförsvar. Behandling med interferon-beta eller glatirameracetat är undantag från denna regel. Det finns dock flera fallrapporter om att vaccination med levande VZV-vaccin under behandling med natalizumab och dimetyl fumarat inte har medfört några allvarliga konsekvenser, men större studier saknas. Skulle infektion uppstå till följd av levande VZV-vaccin kan den behandlas med antivirala läkemedel, men det gäller inte för vaccinerna mot MPR, gula febern eller andra levande vacciner. Grundregeln är således försiktighet och att beslut tas i samråd med infektionsläkare.

2. **Avdödade vacciner** består av hela inaktiverade sjukdomsalstrare (t.ex. poliovaccin, TBE-virusvaccin, influensavaccin, kikhosta).

3. **Komponentvaccin** består av spjälkade sjukdomsalstrare; ytproteiner eller ytsocker från sjukdomsalstrare (t.ex. pneumokockvaccin).
4. **Toxoidvaccin** (t.ex tetanusvaccin).
5. **Vektor-vaccin** är ett ofarligt virus utnyttjas som bärare av en gen som kodar för det protein som man vill inducera ett immunsvaret mot (t.ex. vissa covid-19 vaccin).
6. **Rekombinanta vaccin** (RNA-vaccin t.ex. mot covid-19 vaccin och DNA-vaccin t.ex. mot Hepatit B)

Grundregeln är att frånräknat levande vaccin, går det bra att vaccinera med alla olika typer av vaccin under pågående immunmodulerande/immunsuppressiv behandling, men immunsvaret kan bli otillräckligt och därmed inte ge tillräckligt skydd mot infektion. Det serologiska svaret kontrolleras efter 6 veckor inför beslut om att ge en extra vaccindos (boosterdos).

Riktlinjer

1. Inga restriktioner för vaccination gäller (gäller samtliga vaccintyper):

- vid behandling med interferon beta eller glatirameracetat.
- för personer som **tidigare inte** har behandlats med och som **inte heller har** pågående behandling med immunmodulerande och/eller immunsuppressiva läkemedel.

2. Rekommendationer för icke-levande vaccin vid övriga behandlingar:

- **Natalizumab och dimetylfumarat:** Normalt antikroppssvar förväntas efter vaccination. Det medför att patienten lämpligen kan "vaccineras upp" under dessa behandlingar. För dimetylfumarat kan svagare svar ses vid lymfopeni. Beslut om levande vaccin tas i samråd med infektionsläkare.
- **Teriflunomid:** Något sänkt, men tillräcklig respons för att vara skyddande har visats vid vaccination med ett flertal inaktiverade vaccin.
- **Fingolimod:** Nedsatt och kortvarig antikropsrespons i många fall; både nivån av antikroppar och antikropparnas bindningsstyrka blir ofta nedsatt. Även lågt T-cellssvar har påvisats efter vaccination mot SARS-CoV-2. Upprepad SARS-CoV2 vaccination (4 eller fler) ger ökat humoralt antikroppssvar (van Kempen, MSJ 2023)
- **Siponimod:** Svagare respons är förväntat under pågående behandling. Antikroppssvaret emellertid bättre än vid fingolimod och boosterdos ger tydligt förbättrade antikropsnivåer (Proschmann, MSJ 2023). En studie med vaccination mot influensa och pneumokocker visade svagt antikropsvar under pågående behandling, men adekvat svar erhålls om vaccinationen ges efter 7–11 dagars behandlingsuppehåll och återupptag av medicineringen 2 veckor senare.
- **Övriga S1P receptor modulerare:** Ett svagare antikropsvar efter vaccination men signifikant bättre än för fingolimod. Upprepad vaccination booster antikropsvaret.
- **Anti-CD20-behandling:** Antikropsvaret blir vanligtvis otillräckligt om primärvaccination utförs innan B-celler kan detekteras i blod vilket vanligen tar minst 6 månader efter föregående anti-CD20 behandling. Vaccination mot covid-19 hos rituximab-behandlade MS-patienter har visat att återkomst av B celler och nivån av kvarvarande rituximab i blod vid vaccinationstillfället har större betydelse än tiden till senast föregående infusion av rituximab, för att ett serologiskt svar ska utvecklas. Det är framför allt antikropsvaret efter "nyvaccination" som riskerar att utebli eller bli försvagat medan en boosterdos av vaccin kan stärka ett redan befintligt svar. Däremot har normala T-cellssvar visats efter vaccination mot SARS-CoV-2. Optimalt vaccinationssvar mot SARS-CoV-2 har visats när B-cellstalet i blod uppgår till $0.040 \times 10^9/L$, men i de flesta fall uppnås ett skyddande svar redan när enstaka B-celler kan detekteras. Anti-CD20 infusion skall tidigast ges 4–6 veckor efter vaccination. Levande vaccin bör inte ges förrän minst ett år efter senaste infusion och antalet B- och T-celler i blod ska då vara normaliserat (kontrolleras med flödescytometri).
- **Kladribin:** Icke-levande vaccin kan ges när som helst mellan första och andra årets behandlingskurer och normala svar har påvisats vid vaccination mot covid-19 redan ett par veckor efter avslutad behandlingsskur, men erfarenheten av andra vaccin är begränsad. Levande vaccin kan ges efter andra årets behandlingsskur förutsatt att lymfocyttallet då har normaliserats. Om vaccination med levande vaccin behöver

genomföras innan behandlingsstart ska det ske minst 6 veckor innan så att ett skyddande immunsvaret hinner utvecklas.

- **Autolog stamcellstransplantation (ASCT):** antiviral och antibakteriell profylaxbehandling liksom vaccinationsprogram sköts *via* transplantationsenheterna. Vaccinationsprogram för pneumokocker och ev hemophilus influenzae påbörjas efter 3 månader och övriga avdödade vacciner (difteri, tetanus och polio) 6 månader efter ASCT. Det bör gå >3 månader efter transplantation innan influensavaccin ges och det bör sedan upprepas årligen inför influensasäsongen. Levande vaccin ges tidigast 2 år efter transplantation förutsatt att antalet T- och B-celler då är normalt. Diskutera med hematolog om ev vaccination är aktuell före behandlingsstart.
- **Alemtuzumab:** Icke levande vaccin kan ges, men immunsvaret förväntas bli svagt innan antalet B- och T-celler har uppnått acceptabla nivåer. Bibehållet immunologiskt minne har påvisats efter behandling med alemtuzumab. Adekvata antikroppssvar nås vid vaccination >6 månader efter avslutad behandlingskur. Studier gällande levande vaccin saknas men sannolikt inga hinder >2 år efter sista infusion, förutsatt att antalet B- och T-celler då har normaliserats. Om vaccination behöver genomföras före behandlingsstart ska det ske minst 6 veckor innan så att ett optimalt immunsvaret kan utvecklas.

3. Inför start eller byte av sjukdomsmodifierande MS terapi skall basal immunologisk utredning och patientens vaccinationsbehov kartläggas

➤ Basal immunologisk utredning

1. Blodstatus med diff
2. Lymfocytprofil T-, B-, och NK celler.
Eftersom den cellulära blod bilden påverkas av flera sjukdomsmodifierande MS läkemedel är det värdefullt att ha utgångsvärdena av antalet T- och B-celler i blod före behandling. Det kontrolleras med flödescytometri (analysens namn varierar mellan olika laboratorier: ex. lymfocytprofil, TBNK, basal lymfocytanalys, lymfocytfenotypning).
3. IgG, IgA, IgM
Diskutera med infektionsläkare om IgG-nivån ligger under nedre referensgränsen och komplettera med IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3). Låga IgG2 nivåer ökar risken för infektion med kapselförsedda bakterier (*Haemophilus influenzae*, pneumokocker). Isolerad IgA-brist (<0,07g/L) är den vanligaste immunbristen (prevalens 1/600) men kräver i likhet med isolerad IgM-brist (<0,20g/L) ingen åtgärd.

4. Kartläggning av vaccinationsbehov

- Har patienten genomgått allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige?
- Har patienten IgG-antikroppar mot vattkoppor, mässling, rubella, parotit, TBE och hepatit B?
- Aktuell eller genomgången Hepatit B?
 - Beställ analys av hepatit B surface-antikroppar (anti-HBs), hepatit B core-antikroppar (anti-HBc) och Hepatit B surface-antigen (HBsAg).
 - Påvisande av anti-HBc tyder på tidigare genomgången Hepatit B.
 - Förekomst av HBsAg talar för aktuell infektion, komplettera då med HBV-DNA och diskutera fortsatt handläggning med infektionsläkare.

- Om patienten tidigare är vaccinerad påvisas endast anti-HBs (gräns för skyddande immunitet är ≥ 10 IU/L).
- Om negativ anti-HBs, anti-HBc och HBsAg bör vaccination genomföras.
- Vid positiv anti-HBc (tecken på genomgången infektion) men negativ HBsAg: beställ HBV-DNA och diskutera fortsatt handläggning med infektionsläkare.
- Vaccination mot pneumokocker med det 20-valenta konjugerade vaccinet (Apexxnar) bör övervägas och kan, kombineras med polysackaridvaccin om risken för luftvägsinfektion bedöms påtaglig (se Folkhälsomyndighetens rekommendationer).
- Riskgrupp för TBC: Quantiferon test (IGRA, interferon gamma releasing assay).

5. Vaccination

- Saknas antikroppar (IgG) mot VZV ska vaccination genomföras innan behandling med immunhämmande läkemedel påbörjas. 2 vaccindoser behövs för att säkerställa ett adekvat skydd, en vaccindos har rapporterats ge skydd hos ca 70%, men varaktigheten är osäker. Shingrix kan inte användas för grundvaccination mot VZV! Om anamnes talar för tidigare genomgången vattkoppsinfektion kan analys av cellulär immunitet mot VZV övervägas och om svar påvisas kan vaccination med Shingrix genomföras.
- Årlig influensavaccination rekommenderas.
- Vaccination mot pneumokocker är önskvärd.
- Överväg även vaccination om immunitet saknas gällande: Hepatit B, mässling, parotit, rubella, TBE.
- Det inaktiverade vaccinet mot Herpes zoster (Shingrix) rekommenderas till personer >50 års ålder (som tidigare har haft vattkoppor eller vaccinerats med det levande VZV-vaccinet) vid behandling med anti-CD20, natalizumab, S1PR modulerare, kladribin eller alemtuzumab.
- Inför behandling med sfinjosin-1-fosfat receptormodulerare, kladribin, anti-CD20, och alemtuzumab rekommenderas vaccination mot humant papillomvirus (HPV) för både kvinnor och män under 30 års ålder.
- Tetanus-/difteribooster om 3 doser har givits tidigare och >10 år har förflutit sedan den senaste dosen gavs eller om 4 doser har givits tidigare och >20 år har förflutit sedan den senaste vaccinationen.
- Poliobooster bör övervägas med tanke på att levande vaccinderiverat poliovirus påvisades 2022 i avloppsvatten i flera länder (New York, Israel och Montreal) och att myelit med vaccinderiverat poliovirus har rapporterats (hos ovaccinerad individ).

6. Terapeutiska överväganden

- När behovet av vaccination är starkt samtidigt som insättande av sjukdomsmodifierande behandling inte kan fördröjas kan behandling med natalizumab, dimetylfumarat, interferon eller glatirameracetat användas under vaccinationsperioden. Sex veckor efter avslutad vaccination kan sedan byte till valfri sjukdomsmodifierande behandling göras. Levande vaccin kan ges under behandling med interferon eller glatiramer acetat och sannolikt även med natalizumab och dimetyl fumarat.
- Ur vaccinationssynpunkt är immunrekonstitutionsterapi (kladribin, AHST, alemtuzumab) på sikt en fördel eftersom kompletterande vaccinationer kan göras när patienten åter har blivit immunkompetent. Om vaccination ska utföras innan

behandlingsstart, ska det ske minst 6 veckor innan så att ett adekvat vaccinationssvar hinner utvecklas.

7. Vanliga frågor

➤ **Bör MS-patienter vaccineras mot influensa?**

Ja, årlig influensavaccination rekommenderas starkt till alla eftersom influensa kan leda till förvärrade symtom och pseudoskov. Även om immunsvaret blir svagt under pågående immunmodulerande behandling kan det ge ett visst skydd.

➤ **Bör MS-patienter vaccineras mot Covid-19?**

Ja, rekommendationen är att följa Folkhälsomyndighetens allmänna råd för personer i riskgrupp (nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling).

➤ **Bör MS-patienter vaccineras mot TBE?**

Ja, TBE-vaccinet är inaktiverat (icke levande) och rekommenderas till alla som vistas i områden där TBE-virus förekommer. Beroende på ålder innebär TBE-vaccination grundimmunisering med 3 (<50 år) eller 4 doser (>50 år) vaccin under första året och första boosterdos ges efter 3 år och därefter vart 5:e år. Eftersom TBE kan förlöpa utan symtom eller endast med feber och influensasyntom kan immunitet föreligga utan att TBE har diagnosticerats. Naturlig infektion ger livslång immunitet och då behövs ingen TBE vaccination. Det är därför klokt att kontrollera TBE-serologi innan beslut om vaccination tas.

➤ **Bör MS-patienter vaccineras mot pneumokocker?**

Konjugerat pneumokockvaccin (PCV20; Apexxnar) rekommenderas och bör ges innan immunmodulerande behandling påbörjas. Om risken för pneumokockinfektion bedöms hög kompletteras vaccination 2–3 månader senare med Pneumovax 23 (polysackaridvaccin).

➤ **Bör MS-patienter vaccineras mot *Haemophilus influenzae*?**

ACT-HIB är det enda vaccin mot *Haemophilus influenzae* som finns och skyddar mot typ b som kan ge allvarliga invasiva infektioner (meningit, sepsis, cellulit, artrit, epiglottit, pneumoni och osteomyelit) hos barn och skyddar alltså inte mot andra typer av *Haemophilus influenzae*. Vaccinet ingår sedan 1993 i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn och ges även efter stamcellstransplantation.

➤ **Vad gäller för vaccination mot HPV (humant papillomvirus)?**

HPV-vaccin är rekombinant (icke-infektiösa viruslika partiklar) och rekommenderas till män och kvinnor <30 års ålder inför behandling med anti-CD20, S1PR modulerare, kladribin och alemtuzumab.

➤ **Vad gäller vid vaccination inför utlandsresor?**

Personer med MS bör, i god tid, *helst 2 månader före planerad resa*, kontakta närmaste vaccinationsmottagning för att få rekommendationer angående vaccination. Alla vacciner som rekommenderas, förutom levande vaccin (se ovan under rubrik "Levande vacciner"), kan erhållas. Utfärda ett intyg (färdigt kort finns på Infektions- och vaccinationsmottagningar) som anger att patienten av medicinska skäl inte ska vaccineras mot Gula febern om resan är till ett land som kräver denna vaccination. I annat fall riskerar patienten tvångsvaccinering vid inresa till landet och det kan även gälla vid mellanlandning! Följ också gärna rapporter från European Centre for Disease prevention and Control (ECDC), om hur flockimmunitet mot mässling varierar över åren. Under senare år har mässling ökat i Europa och mellan okt 2022 - okt 2023 registrerades 1473 fall varav 981 i Rumänien, 106 i Frankrike, 58 i Tyskland och 11 i Sverige.

➤ **Kan vaccination utlösa skov?**

Större studier har inte kunnat belägga att de vanliga icke-levande vaccinerna utlöser MS-skov och i allmänhet anses det vara riskfritt att vaccinera med icke-levande vaccin, men samtliga vacciner är inte studerade. 2011 rapporterades i en mindre studie att risken för skov vid vaccination mot Gula-febern (levande vaccin) var något förhöjd, men det har senare inte kunnat bekräftas.

➤ **Kan vaccination ges under skov?**

Rekommendationen är att vaccinera när MS-sjukdomen är välkontrollerad dvs inte inom närmsta 6 veckorna efter skov eller när inflammatorisk aktivitet (kontrastladdande lesioner) påvisas vid magnetkameraundersökning. Om högdos steroider har givits bör det gå minst en månad innan vaccination ges.

➤ **Behövs uppehåll med läkemedelsbehandlingen vid vaccination?**

I normalfallet kan vaccin, som inte är levande, ges under pågående immunmodulerande behandling, men vaccinationssvaret kan förväntas bli svagt eller utebli och därmed inte ge tillräckligt skydd mot infektion.

➤ **Behöver antikropps nivåer/immunitet kontrolleras efter vaccination?**

Enligt europeiska riktlinjer föreslås att det serologiska svaret kontrolleras 1–2 månader efter grundvaccination mot Hepatit B, mässling, påssjuka och VZV inför beslut om boosterdos behöver ges.

Referenser

1. Asplund Högelin K et al. B-cell repopulation dynamics and drug pharmacokinetics impact SARS-CoV-2 vaccine efficacy in anti-CD20-treated multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2022 Jul 20 : 10.1111/ene.15492.
2. Carvajal R et al. A single-dose strategy for immunization with live attenuated vaccines is an effective option before treatment initiation in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Journal*. 2023 Dec; 29 (14):1841-1848
3. Carpenter PA and Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood*. 2016 Jun 9;127(23):2824-32.
4. Cordonnier C. et al. 2017 ECIL 7 vaccine guidelines. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019 July 19(7):694-695.
5. Farez M F et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Sep 24;93(13):584-594.
6. Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011 Oct;68(10):1267-71.
7. Fredriksen JL and Topsøe Mailan M. Vaccines and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(Suppl. 201):49-51.
8. Jent P et al. Fatal Measles Virus Infection After Rituximab-Containing Chemotherapy in a Previously Vaccinated Patient. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Nov 1;5(11):ofy244
9. Grimaldi L et al. Vaccines and the Risk of Hospitalization for Multiple Sclerosis Flare-Ups. *JAMA Neurol*. 2023;80(10):1098-1104.
10. Kappos L et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis *Neurology* 2015;84:872-879
11. Milo R et al. Humoral and Cellular Immune Responses to SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Patients with Multiple Sclerosis: An Israeli Multi-Center Experience Following 3 Vaccine Doses. *Front Immunol*.2022;13: 868915.
12. Otero Romero S et al. Vaccinations in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol*. 2021 Jun 1;34(3):322-328.
13. Otero Romero S et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler* 2023;29(8):904-925
14. Papp KA, Haraoui B, Kumar D et al., Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutaneous Med and Surgery* 2019; 23(1):50-74.
15. Rubin LG. et al. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18.
16. Tolf A, Wiberg A, Muller M. et al. Factors Associated With Serological Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. *JAMA Network Open*. 2022;5(5)e2211497.
17. Ufer M et al. Impact of siponimod on vaccination in a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* Jun 23, 2017 Sep 13;4(6):e398.

18. Vågberg M, Kumlin U and Svenningsson A. Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS-patients. *Neurol res.* 2012; 34(7):730-733.
19. Williamson E, Chahin C and Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16:36.