



Linee guida e raccomandazioni

## Raccomandazioni di vaccinazione anti-COVID-19

Stato 02.10.2023

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e Commissione federale per le vaccinazioni (CFV)

Il presente documento comprende informazioni dettagliate sulla raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19. Amplia la versione della [Raccomandazione](#) pubblicata nel bollettino dell'UFSP [1], integrando informazioni dettagliate, descrizioni approfondite dell'evidenza scientifica attuale e dati.

### L'essenziale in breve

Nonostante il considerevole miglioramento della situazione epidemiologica in Svizzera, il virus SARS-CoV-2 continua a circolare e causerà anche in futuro infezioni e casi di malattia da COVID-19 che in persone particolarmente a rischio possono comportare un rischio di complicanze e un decorso grave. Anche se attualmente non è ancora considerato un virus stagionale, durante la stagione fredda ci si attende un aumento dei casi e una pressione sul sistema sanitario. La presente raccomandazione di vaccinazione è stata formulata per l'autunno/inverno 2023/24 ma, vista la sua portata generale, qualora fosse confermata la stagionalità delle infezioni da SARS-CoV-2 potrà essere utilizzata anche oltre questo periodo come base di riferimento per la vaccinazione di richiamo delle persone particolarmente a rischio.

**L'UFSP e la CFV raccomandano alle persone particolarmente a rischio (PPR)  $\geq$  16 anni una singola dose di vaccino anti-COVID-19 in autunno/inverno.** Tra le PPR rientrano le persone  $\geq$  65 anni, le persone con patologie preesistenti (incl. donne incinte con patologie preesistenti) e le persone affette da trisomia 21. La vaccinazione deve avvenire idealmente in autunno (tra metà ottobre e dicembre).

Alle donne incinte senza fattori di rischio è raccomandata una vaccinazione anti-COVID-19 in autunno/inverno se il medico curante la ritiene indicata dal punto di vista medico nel singolo caso.

**Per tutte le altre persone non è formulata alcuna raccomandazione di vaccinazione, in quanto per le persone senza fattori di rischio la probabilità di ammalarsi gravemente è pressoché nulla.** Il personale sanitario può farsi vaccinare contro la COVID-19, tuttavia l'UFSP e la CFV non formulano alcuna raccomandazione per questo gruppo di persone.

La vaccinazione raccomandata comprende una singola dose di vaccino al più presto 6 mesi dopo l'ultima dose di vaccino anti-COVID-19 o dopo un'infezione da SARS-CoV-2 nota ed è da effettuarsi in via preferenziale con un vaccino adattato per la variante XBB.1.5 (vaccini a mRNA o vaccino a base proteica) se omologoato e disponibile. Questi, come anche gli altri vaccini anti-COVID-19 a mRNA e a base proteica disponibili (SARS-CoV-2 originario [wild type] o adattati a precedenti sottovarianti di Omicron) sono sostanzialmente idonei e raccomandati per prevenire le infezioni gravi.



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Contesto</b>	<b>3</b>
2.1	Obiettivi prioritari della vaccinazione anti-COVID-19	3
2.2	Evoluzione epidemiologica	3
2.3	Situazione immunitaria della popolazione in Svizzera	4
2.4	Motivazione di una vaccinazione anti-COVID-19	4
<b>3</b>	<b>Caratteristiche e somministrazione dei vaccini</b>	<b>5</b>
3.1	Composizione e omologazione dei vaccini raccomandati	5
3.1.1	Vaccini a mRNA	5
3.1.2	Vaccini a base proteica	7
3.2	Immunogenicità ed efficacia	8
3.2.1	Vaccinazione anti-COVID-19 e condizione post-COVID-19 (long COVID)	11
3.3	Effetti indesiderati della vaccinazione (EIV) e sicurezza	12
3.3.1	Sicurezza dei vaccini a mRNA	12
3.3.2	Sicurezza del vaccino a base proteica <i>Nuvaxovia</i> <sup>®</sup>	14
3.3.3	Insorgenza di miocarditi/pericarditi correlate a un'infezione da SARS-CoV-2 e ai vaccini anti-COVID-19	15
3.4	Controindicazioni e indicazioni dopo il chiarimento di una riserva	18
3.5	Esecuzione della vaccinazione	19
<b>4</b>	<b>Raccomandazione per la vaccinazione anti-COVID-19</b>	<b>20</b>
4.1	Gruppo target: persone particolarmente a rischio (PPR)	20
4.2	Gruppo target: donne in gravidanza	22
4.3	Raccomandazione di vaccinazione	24
<b>5</b>	<b>Raccomandazioni per le persone con immunodeficienza</b>	<b>25</b>
5.1	Persone con grave immunodeficienza	25
5.1.1	Definizione di grave immunodeficienza	25
5.1.2	Risposta ai vaccini anti-COVID-19 a mRNA in caso di grave immunodeficienza indotta da trattamenti immunosoppressori	25
5.1.3	Tempistica della vaccinazione in caso di grave immunodeficienza	26
5.1.4	Schema di vaccinazione per le persone con grave immunodeficienza	27
5.1.4.1	Immunizzazione di base (3 dosi)	28
5.1.4.2	Vaccinazione di richiamo (booster)	29
5.1.5	Determinazione degli anticorpi nelle persone con grave immunodeficienza	29
5.1.6	Impiego di terapie con anticorpi monoclonali in caso di infezione da SARS-CoV-2 e immunizzazione passiva per le persone con grave immunodeficienza	30
5.2	Persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali	30
5.2.1	Schema e tempistica di vaccinazione per le persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali	31
<b>6</b>	<b>Raccomandazione per la vaccinazione anti-COVID-19 delle persone con allergie (procedura secondo l'anamnesi delle allergie)</b>	<b>32</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>33</b>



## 1 Introduzione

Dopo il primo caso di COVID-19 riscontrato a dicembre 2019, negli ultimi 3 anni il «severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2» (SARS-CoV-2) ha dominato l'andamento delle infezioni a livello internazionale e provocato diverse ondate pandemiche dovute alla comparsa di nuove varianti. Dopo oltre 3 anni di pandemia, il 5 maggio 2023 l'OMS ha dichiarato la fine dell'emergenza sanitaria internazionale legata alla COVID-19 [2]. La situazione epidemiologica in Svizzera è nettamente migliorata e gran parte della popolazione è entrata in contatto con il virus tramite una vaccinazione, un'infezione superata o una combinazione di entrambe (immunità ibrida). Ciò nonostante, il SARS-CoV-2 è tuttora in circolazione e anche in futuro causerà contagi e casi di malattia da COVID-19 che, nelle persone particolarmente a rischio (PPR), sono correlati a un rischio di decorso grave della malattia. Con una vaccinazione è possibile proteggere queste persone. Anche se attualmente per il SARS-CoV-2 non si delinea ancora una stagionalità nei mesi invernali, ci si aspetta un aumento dei casi e una maggiore pressione sul sistema sanitario durante la stagione fredda. Si ritiene dunque opportuna la vaccinazione nel periodo compreso tra metà ottobre e fine dicembre. La presente raccomandazione non si limita tuttavia solo a questo periodo: in linea di principio le vaccinazioni anti-SARS-CoV-2 sono possibili anche al di fuori del periodo citato.

L'UFSP e la CFV formulano la presente raccomandazione di vaccinazione per l'inverno/autunno 2023/24. La raccomandazione ha una portata generale, di modo che potrà essere utilizzata anche oltre questo periodo come base di riferimento per la vaccinazione di richiamo delle persone particolarmente a rischio, nel caso in cui in futuro le infezioni da SARS-CoV-2 sviluppassero una stagionalità.

## 2 Contesto

### 2.1 Obiettivi prioritari della vaccinazione anti-COVID-19

Conformemente alla strategia di vaccinazione [3] anti-COVID-19 dell'UFSP e della CFV, gli obiettivi prioritari della raccomandazione di vaccinazione restano:

1. ridurre il carico di malattia COVID-19 e in particolare i decorsi gravi e letali;
2. garantire l'assistenza sanitaria.

Gli obiettivi vanno letti in ordine gerarchico decrescente o nel senso di un'intensificazione qualora la situazione epidemiologica lo richiedesse. Vanno protette in particolare le PPR che, a causa dell'età, di una patologia di base o di altre circostanze, hanno un rischio accresciuto di sviluppare una forma grave di COVID-19 o di soffrire di complicanze in caso d'infezione da SARS-CoV-2.

### 2.2 Evoluzione epidemiologica

Dall'inizio della pandemia, il virus SARS-CoV-2 è mutato a più riprese e le varianti e sottovarianti del virus così creati hanno causato diverse ondate di infezioni. Le varianti Alfa e soprattutto Delta sono state associate a un maggior carico di malattia rispetto alle varianti precedenti. Con l'introduzione dei primi vaccini anti-COVID-19 a fine 2020 è stato possibile evitare numerose ospedalizzazioni e decessi [4, 5]. Nel novembre 2021 è comparsa per la prima volta la variante Omicron (B.1.1.529) che da allora si è diffusa a livello globale, dominando fino ad oggi l'andamento delle infezioni da SARS-CoV-2. Sono emerse numerose sottovarianti di Omicron con vantaggi di crescita (BA.1, BA.2, BA.5, BQ.1 e da ultima XBB) che hanno causato diverse ondate di infezioni. Le sottovarianti di Omicron si distinguono per essere causa di decorsi della malattia in genere più lievi, dopo e rispetto a quelle precedenti, nonché per essere più immuno-evasive e contagiose, per cui sono in grado di infettare più facilmente anche le persone precedentemente vaccinate o guarite [6–12]. Nell'inverno 2021/22 (ondate BA.1 e BA.2) gran parte della popolazione in Svizzera ha superato un'infezione da SARS-CoV-2 [13, 14]. La comparsa della sottovariante BA.5 nella primavera/estate 2022 ha portato a un'ondata di infezioni nell'estate 2022.



Al momento il SARS-CoV-2 non è ancora propriamente considerato un virus stagionale. Questo fatto può essere ricondotto alla frequente e rapida evoluzione del virus e alla mutevole situazione immunitaria della popolazione. Sulla base delle esperienze maturate con altri virus respiratori, ci si aspetta che il SARS-CoV-2 sviluppi una stagionalità.

Spiegazioni dettagliate sulla situazione epidemiologica e sul decorso durante la pandemia per il periodo compreso tra il 2020 e giugno 2022 sono consultabili nel documento «[Carico di malattia della COVID-19](#)» pubblicato separatamente [15].

### 2.3 Situazione immunitaria della popolazione in Svizzera

I dati sulla sieroprevalenza di Corona Immunitas mostrano che, in Svizzera, nei mesi di marzo e giugno/luglio 2022 (dopo la vaccinazione della maggioranza della popolazione e varie ondate pandemiche) > 98 per cento della popolazione presentava anticorpi contro il virus SARS-CoV-2 [13]. Ciò significa che quasi tutte le persone sono state vaccinate e/o sono guarite dalla COVID-19 e che il loro sistema immunitario è quindi stato esposto al SARS-CoV-2. La diffusa interazione immunologica con antigeni del SARS-CoV-2 combinata alla comparsa di varianti di SARS-CoV-2 che provocano infezioni più lievi rispetto a quelle precedenti ha determinato, nel complesso, una riduzione del carico di malattia [15], modificando radicalmente la situazione iniziale rispetto agli anni pandemici 2020 e 2021: rispetto all'inizio della pandemia, per le persone senza fattori di rischio la probabilità di ammalarsi gravemente è molto bassa. L'evoluzione della situazione immunitaria e il suo impatto sulla protezione nei confronti di singole sottovarianti di Omicron o anche di nuove varianti del SARS-CoV-2 sono monitorati attentamente a livello sia nazionale sia internazionale.

### 2.4 Motivazione di una vaccinazione anti-COVID-19

La situazione iniziale con un'ampia immunità nella popolazione fa sì che per le persone senza fattori di rischio la probabilità di ammalarsi gravemente sia molto bassa. Ciò vale anche per le persone non ancora vaccinate contro la COVID-19, poiché in base ai dati di sieroprevalenza si può presumere che abbiano superato l'infezione almeno una volta (cfr. cap. 2.3).

Anche se attualmente il SARS-CoV-2 non è ancora considerato un virus stagionale, i dati relativi alle ospedalizzazioni in Europa indicano che il carico di malattia e la conseguente pressione sul sistema sanitario dovuta a un decorso grave della COVID-19 sono maggiori nei mesi invernali [16]. Sulla base dell'epidemiologia e delle esperienze maturate con altri virus respiratori, così come delle abitudini di comportamento nei mesi freddi (contatti più ravvicinati in spazi chiusi), si prevede un aumento del numero dei casi in autunno/inverno.

Rispetto alla popolazione generale, le PPR presentano un rischio nettamente accresciuto di decorso grave della COVID-19. Inoltre, nelle PPR la protezione vaccinale da una forma grave può essere meno efficace e diminuire più rapidamente a seconda del fattore di rischio, per esempio con l'aumentare dell'età. La vaccinazione migliora la protezione dalle forme gravi, comprese le ospedalizzazioni, per circa 6 mesi [17–29]. L'immunità esistente (cfr. cap. 2.3) protegge le persone < 65 anni senza fattori di rischio dai decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni; pertanto, in questo gruppo di popolazione la vaccinazione non ha praticamente alcun effetto sul carico di malattia.

La vaccinazione offre una buona protezione dai decorsi gravi, ma protegge poco dall'infezione stessa e da una malattia da COVID-19 con sintomi lievi. Inoltre, questa protezione da qualsiasi infezione o da un decorso lieve dura molto meno rispetto a quella dai decorsi gravi [30–33]. Insieme all'immuno-evasività delle sottovarianti di Omicron e alla bassa protezione da qualsiasi infezione, l'evoluzione epidemiologica con un'elevata incidenza di infezioni postvaccinali e reinfezioni fa ritenere improbabile che la vaccinazione protegga dalla trasmissione del virus. Questa ipotesi trova sostegno nei dati rilevati attraverso uno studio effettuato in un carcere negli Stati Uniti, che ha dimostrato solo uno scarso effetto della vaccinazione sulla trasmissione del virus [34]. I vaccini adattati alle varianti forniscono una



protezione vaccinale leggermente migliore rispetto a quella dei vaccini originali non adattati [30, 35, 36]. Ciò è probabilmente dovuto alla migliore corrispondenza tra la variante del virus contenuta nel vaccino e quella in circolazione. Pertanto, si raccomanda in via preferenziale una vaccinazione anti-COVID-19 con uno dei vaccini disponibili adattati alle varianti. In merito all'efficacia della vaccinazione cfr. il capitolo 3.2.

Come con ogni vaccino e medicamento, anche dopo una vaccinazione anti-COVID-19 possono insorgere effetti indesiderati della vaccinazione (EIV) (cfr. cap. 3.3). Di regola questi sono lievi e di breve durata. Nelle PPR il beneficio della vaccinazione raccomandata è nettamente superiore rispetto ai possibili rischi.

Per questi motivi e sulla base della situazione iniziale descritta nel capitolo 2.3, l'**UFSP e la CFV raccomandano una singola dose di vaccino anti-COVID-19 in autunno/inverno solo alle PPR** (cfr. cap. 4.3). Per ottenere la miglior protezione possibile durante la stagione invernale, la vaccinazione dovrebbe idealmente essere somministrata in autunno (tra metà ottobre e dicembre). Per la popolazione generale < 65 anni senza fattori di rischio non è formulata alcuna raccomandazione di vaccinazione.

## 3 Caratteristiche e somministrazione dei vaccini

### 3.1 Composizione e omologazione dei vaccini raccomandati

Di seguito vengono fornite informazioni sui vaccini omologati, disponibili e raccomandati in Svizzera per l'immunizzazione attiva ai fini della prevenzione della COVID-19. L'elenco non è esaustivo. Fanno stato e sono da considerarsi complete le informazioni fornite da Swissmedic (informazioni professionali disponibili per tutti i vaccini all'indirizzo [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).

#### 3.1.1 Vaccini a mRNA

L'RNA messaggero (mRNA) contiene l'informazione per la produzione di proteine. I vaccini a mRNA contengono mRNA che codifica la proteina Spike, la proteina di superficie acuminata del SARS-CoV-2. Questa proteina serve da antigene, viene riconosciuta dal corpo come estranea e induce una reazione del sistema immunitario contro le proteine Spike del virus SARS-CoV-2 (anticorpi neutralizzanti e difesa immunitaria cellulare) [37, 38]. Le molecole di mRNA contenute nel vaccino sono incapsulate in particelle lipidiche che le proteggono fino al momento in cui penetrano nella cellula bersaglio, evitando che vengano degradate dalle nucleasi extracellulari, e facilitano anche la penetrazione dell'mRNA nella cellula [39]. Una volta utilizzato, l'mRNA rimane nel citoplasma, dove viene degradato molto velocemente. Non viene trasportato nel nucleo della cellula e non può agire sul patrimonio genetico umano.

I vaccini a mRNA sono inattivati e non contengono né adiuvanti né conservanti.

I primi vaccini a mRNA per la prevenzione della COVID-19 (*Spikevax*<sup>®</sup> e *Comirnaty*<sup>®</sup>), omologati nel 2020 e 2021, codificano la proteina Spike del virus originario (SARS-CoV-2 wild type) comparso per la prima volta nel 2019. Negli anni 2022 e 2023 sono stati omologati vaccini a mRNA adattati alle varianti. Si trattava di vaccini bivalenti che codificano sia la proteina Spike del SARS-CoV-2 wild type che la proteina Spike di una sottovariante di Omicron (BA.1 o BA.4/5). I vaccini a mRNA adattati omologati più di recente codificano solo la proteina Spike della variante circolante al momento del loro sviluppo (vaccini monovalenti).

I seguenti vaccini a mRNA sono omologati, disponibili e raccomandati in Svizzera:

#### ***Comirnaty*<sup>®</sup> Omicron XBB.1.5 (Pfizer/BioNTech)**

Il vaccino *Comirnaty*<sup>®</sup> Omicron XBB.1.5 è stato omologato da Swissmedic il 22.09.2023. Il vaccino è omologato per la vaccinazione di richiamo per le persone a partire dai 12 anni. La vaccinazione di



richiamo può essere effettuata al più presto 6 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primario e/o la precedente vaccinazione di richiamo con un vaccino anti-COVID-19 omologato.

Ogni dose (= 0,3 ml di dispersione iniettabile pronta all'uso) del vaccino *Comirnaty*<sup>®</sup> *Omicron XBB.1.5* contiene 30 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi che codifica la proteina Spike della variante Omicron XBB.1.5 (raxtozinameranum). Inoltre, il vaccino contiene tra l'altro particelle lipidiche con glicole polietilenico (PEG) e come soluzione tampone vengono utilizzati trometamina (trometamolo, TRIS)/saccarosio (cfr. [informazione professionale](#)). Il vaccino non contiene né adiuvanti né conservanti.

#### ***Comirnaty*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.4-5* (Pfizer/BioNTech)**

Il vaccino *Comirnaty*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.4-5* è stato omologato da Swissmedic l'11 aprile 2023. Il vaccino è omologato per la vaccinazione di richiamo per le persone a partire dai 12 anni. La vaccinazione di richiamo può essere effettuata al più presto 6 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primario con *Comirnaty*<sup>®</sup> o 6 mesi dopo la precedente vaccinazione di richiamo con *Comirnaty*<sup>®</sup>.

Ogni dose (= 0,3 ml di dispersione iniettabile pronta all'uso) del vaccino *Comirnaty*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.4/5* contiene 30 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi. Di essi, 15 µg codificano la proteina Spike del SARS-CoV-2 wild type (tozinameran) e 15 µg la proteina Spike della variante Omicron BA.4/5 (famtozinameran). Inoltre, il vaccino contiene tra l'altro particelle lipidiche con glicole polietilenico (PEG) e come soluzione tampone vengono utilizzati trometamina (trometamolo, TRIS)/saccarosio (cfr. [informazione professionale](#)). Il vaccino non contiene né adiuvanti né conservanti.

#### ***Comirnaty*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.1* (Pfizer/BioNTech)**

Il vaccino *Comirnaty*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.1* è stato omologato temporaneamente da Swissmedic il 10 ottobre 2022. Il vaccino è omologato per la vaccinazione di richiamo per le persone a partire dai 18 anni. La vaccinazione di richiamo può essere effettuata al più presto 3 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primario con *Comirnaty*<sup>®</sup> o 4 mesi dopo una precedente vaccinazione di richiamo con *Comirnaty*<sup>®</sup> o *Comirnaty*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.1*.

Ogni dose (= 0,3 ml di dispersione iniettabile pronta all'uso) del vaccino *Comirnaty*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.1* contiene 30 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi. Di essi, 15 µg codificano la proteina Spike del SARS-CoV-2 wild type (tozinameran) e 15 µg la proteina Spike della variante Omicron BA.1 (riltozinameran). Inoltre, il vaccino contiene tra l'altro particelle lipidiche con glicole polietilenico (PEG) e come soluzione tampone vengono utilizzati trometamina (trometamolo, TRIS)/saccarosio (cfr. [informazione professionale](#)). Il vaccino non contiene né adiuvanti né conservanti.

#### ***Comirnaty*<sup>®</sup> (Vaccino pediatrico, Pfizer/BioNTech)**

Il vaccino *Comirnaty*<sup>®</sup> per la vaccinazione di bambini di età compresa tra i 5–11 anni è stato omologato da Swissmedic temporaneamente il 10 ottobre 2022 e con procedura ordinaria il 27 marzo 2023. Il vaccino è omologato per il ciclo di vaccinazione primaria (immunizzazione di base) con 2 dosi somministrate a distanza di 3 settimane.

Ogni dose (= 0,2 ml di dispersione iniettabile pronta all'uso) del vaccino pediatrico *Comirnaty*<sup>®</sup> contiene 10 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2 wild type (tozinameran). Inoltre, il vaccino contiene tra l'altro particelle lipidiche con glicole polietilenico (PEG) e come soluzione tampone vengono utilizzati trometamina (trometamolo, TRIS)/saccarosio (cfr. [informazione professionale](#)). Il vaccino non contiene né adiuvanti né conservanti.

#### ***Spikevax*<sup>®</sup> *XBB.1.5***

Il vaccino *Spikevax*<sup>®</sup> *XBB.1.5* è stato omologato da Swissmedic il 28.09.2023. Il vaccino è omologato per la vaccinazione per le persone a partire dai 18 anni, precedentemente vaccinati o non vaccinati. La vaccinazione può essere effettuata al più presto 3 mesi dopo l'ultima dose di vaccino COVID-19 (persone immunocompromesse di 18 anni o più: Ulteriori dosi possono essere somministrate almeno 2 mesi dopo la dose più recente di un vaccino anti-COVID-19).



Ogni dose (= 0,5 ml di dispersione iniettabile pronta all'uso) del vaccino *Spikevax*<sup>®</sup> *XBB.1.5* contiene 50 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi che codifica la proteina Spike della variante Omicron XBB.1.5 (andusomeran). Inoltre, il vaccino contiene tra l'altro particelle lipidiche con glicole polietilenico (PEG) e come soluzione tampone vengono utilizzati trometamina (trometamolo, TRIS)/saccarosio (cfr. [informazione professionale](#)). Il vaccino non contiene né adiuvanti né conservanti.

### ***Spikevax*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.4-5* (Moderna)**

Il vaccino mRNA-1273.222 è stato omologato da Swissmedic l'08 marzo 2023. Il vaccino è omologato per la vaccinazione di richiamo per le persone a partire dai 18 anni. La vaccinazione di richiamo può essere effettuata al più presto 3 mesi dopo il ciclo di vaccinazione primario e/o la precedente vaccinazione di richiamo con *Spikevax*<sup>®</sup> o con un altro vaccino anti-COVID-19 omologato.

Ogni dose (= 0,5 ml di dispersione iniettabile pronta all'uso) del vaccino *Spikevax*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.4-5* contiene 50 µg di mRNA modificato a livello dei nucleosidi. Di essi, 25 µg codificano la proteina Spike del SARS-CoV-2 wild type (elasomeran) e 25 µg la proteina Spike della variante Omicron BA.4/5 (davesomeran). Inoltre, il vaccino contiene tra l'altro particelle lipidiche con glicole polietilenico (PEG) e come soluzione tampone vengono utilizzati trometamina (trometamolo, TRIS)/saccarosio (cfr. [informazione professionale](#)). Il vaccino non contiene né adiuvanti né conservanti.

### **3.1.2 Vaccini a base proteica**

Il vaccino a base proteica *Nuvaxovid*<sup>®</sup> è composto da una subunità ricombinante di SARS-CoV-2, la glicoproteina Spike, e un adiuvante (potenziatore dell'efficacia).

A differenza dei vaccini a mRNA, che inducono le cellule dell'organismo stesse a produrre la proteina Spike, con il vaccino a base proteica è somministrata direttamente una determinata quantità di proteine Spike.

I vaccini a subunità sono impiegati già dagli anni '70 (p. es. quello contro l'epatite B). In *Nuvaxovid*<sup>®</sup>, la proteina Spike ricombinante è prodotta in un baculovirus. I baculovirus (una grande famiglia di virus che infettano solo cellule di insetti) sono coltivati in una linea cellulare di falena (Sf9). Fino a 14 delle glicoproteine Spike ricombinanti così ottenute sono unite mediante polisorbato 80 per formare particelle di lipidi sintetici (Ø 30-40 nm), che hanno una dimensione simile a quella dei coronavirus [40].

L'adiuvante Matrix-M è a base di estratti contenenti saponina della *Quillaja saponaria*, colesterolo e fosfolipidi. Matrix-M è un complesso immunostimolante, che stimola sia la risposta immunitaria umorale sia quella cellulare. Le saponine sono impiegate come adiuvante anche in altri vaccini già omologati (p. es. il vaccino contro l'herpes zoster *Shingrix*<sup>®</sup>) e Matrix-M è stato studiato in vari candidati ai vaccini (*Malaria R21*, un vaccino contro la malaria, nel 2019, o *Nano-Flu*, un vaccino antinfluenzale, nel 2021). La sicurezza e l'immunogenicità di Matrix-M sono già state confermate in studi clinici [41, 42].

### ***Nuvaxovid*<sup>®</sup> (Novavax): omologazione di Swissmedic**

Il vaccino NVX-CoV2373 è stato omologato temporaneamente da Swissmedic il 12 aprile 2022. Il vaccino è omologato per l'immunizzazione di base con 2 dosi somministrate a distanza di 3 settimane per persone a partire dai 12 anni, nonché come vaccinazione di richiamo omologa (a partire dai 18 anni) ed eterologa 6 mesi dopo l'immunizzazione di base.

Ogni dose (= 0,5 ml di dispersione iniettabile pronta all'uso) di vaccino *Nuvaxovid*<sup>®</sup> contiene 5 µg di particelle di lipidi a base di glicoproteine S ricombinanti e 50 µg dell'adiuvante Matrix-M. Inoltre, ogni dose contiene tra l'altro polisorbato 80 (cfr. [informazione professionale](#)). Il vaccino non contiene conservanti.



## 3.2 Immunogenicità ed efficacia

Negli studi di omologazione e in numerosi studi di osservazione, i vaccini anti-COVID-19 utilizzati in Svizzera hanno dimostrato in generale un'ottima immunogenicità ed efficacia contro il SARS-CoV-2 originario (wild type) [43–47]. I dati inoltrati per l'omologazione sono consultabili nelle informazioni professionali (disponibili per tutti i vaccini all'indirizzo [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).

Durante la pandemia, l'efficacia dei vaccini è cambiata a causa della comparsa e della diffusione di nuove varianti del virus. Con le varianti Delta e soprattutto Omicron hanno invece mostrato un'efficacia ridotta rispetto al virus originario [32, 33, 48–55]. La variante Delta era associata a un maggior carico di malattia, con un rischio maggiore di decorso grave rispetto alle varianti precedenti. Con la variante Delta la vaccinazione ha continuato a proteggere molto bene dalle forme gravi e ad offrire una sostanziale protezione da qualsiasi infezione [56]. La protezione dalla trasmissione del virus con la variante Delta è nettamente diminuita; negli studi sulle economie domestiche è stato possibile dimostrare un certo effetto protettivo della vaccinazione [57]. Nel periodo di circolazione della variante Delta le reinfezioni e le infezioni postvaccinali erano rare.

### **Protezione dall'infezione con la variante Omicron**

A fine novembre 2021 è stata riscontrata per la prima volta in Svizzera la variante SARS-CoV-2 Omicron. Da allora sono emerse diverse sottovarianti di Omicron che causano decorsi della malattia in genere più lievi rispetto alle varianti precedenti e sono più immunoevasive e contagiose, per cui sono in grado di infettare più facilmente anche le persone precedentemente vaccinate o guarite [6–8, 10–12]. Ciò ha provocato diverse ondate pandemiche durante le quali gran parte della popolazione in Svizzera è stata contagiata (cfr. cap. 2.2). Le evidenze scientifiche mostrano che la protezione fornita dalla vaccinazione con un vaccino originale (monovalente, contro il SARS-CoV-2 wild type) contro qualsiasi infezione o le forme lievi, per le varianti Omicron è molto ridotta e diminuisce rapidamente rispetto alle varianti precedenti [30–33, 48–55, 58]. La protezione offerta da una precedente infezione da SARS-CoV-2 contro una nuova infezione con una sottovariante di Omicron è anch'essa ridotta [59–61]. Un'ulteriore vaccinazione di richiamo (4ª dose di vaccino) con un vaccino originale è stata in grado di aumentare solo poco e per breve tempo la protezione dalle infezioni lievi in tutte le fasce di età: 10 settimane dopo la seconda vaccinazione di richiamo, il rischio di infezione era inferiore solo del 20–30 per cento circa rispetto a quello delle persone che avevano ricevuto una sola vaccinazione di richiamo [18–21, 23, 62–64]. I dati di uno studio retrospettivo caso-controllo su persone ≥ 60 anni indicano che la protezione incompleta dalle infezioni sintomatiche diminuisce più rapidamente dopo la seconda vaccinazione di richiamo che dopo la prima [65].

### **Protezione dai decorsi gravi della malattia**

La vaccinazione con il vaccino originale e/o un'infezione superata hanno protetto invece bene dai decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni, anche nel caso delle sottovarianti di Omicron [7, 17, 33, 55, 58, 66, 67]. I dati di studi condotti in diversi Paesi hanno mostrato una protezione vaccinale contro i decorsi gravi delle varianti BA.4/5 dell'80 per cento circa, lievemente ridotta rispetto alla variante BA.1 [7, 32, 54, 67]. Soprattutto negli anziani, uno studio condotto in Sudafrica ha rilevato valori ancora più bassi (67 % nella fascia 60–69 anni e 59 % nella fascia 70–79 anni contro il 75–92 % nelle persone < 50 anni) [68]. Una vaccinazione di richiamo migliora nuovamente la protezione contro le forme gravi, comprese le ospedalizzazioni, dovute a un'infezione da Omicron [17–23, 33, 69]. Questo miglioramento della protezione offerto dalla vaccinazione di richiamo è stato osservato anche negli anziani [70–74]. Dati sull'efficacia della vaccinazione nell'autunno 2022 mostrano che i vaccini originali offrivano una protezione molto buona dai decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni, anche durante la circolazione della variante BA.5 [24, 28, 75]. La protezione vaccinale dai decorsi gravi si mantiene per diversi mesi, per poi diminuire gradualmente [33, 76]. In uno studio di coorte con 10,6 milioni di partecipanti negli Stati Uniti, Lin et al. hanno osservato che la protezione supplementare offerta da un'ulteriore vaccinazione di richiamo diminuisce dopo 4–6 mesi [77]. Ulteriori studi provenienti dagli Stati Uniti, dal Canada e da Hong Kong mostrano che la protezione vaccinale dalle ospedalizzazioni è ancora del 70–



85 per cento a distanza di 6 mesi dalla vaccinazione di richiamo [24, 27, 78]. Dati provenienti dal Regno Unito indicano che la protezione dalle ospedalizzazioni che hanno richiesto un ricovero in un reparto di cure intense era ancora del 52 per cento nelle persone  $\geq 65$ anni anche a distanza di 12–14 mesi da una vaccinazione di richiamo [33]. Sulla base di questi dati si può presumere che la vaccinazione protegga dalle forme gravi per 6 mesi.

### **Risposta immunitaria cellulare**

Come per le altre varianti, anche per Omicron l'efficacia dei vaccini contro le forme gravi, comprese le ospedalizzazioni, è nettamente superiore rispetto a quella contro le infezioni sintomatiche. La risposta immunitaria cellulare nella protezione contro le forme gravi svolge un ruolo più importante rispetto alla sola risposta umorale; inoltre è meno specifica alle varianti, data la conservazione degli epitopi delle cellule T [33, 79–83]. Primi studi sulla cinetica della risposta immunitaria cellulare non mostrano alcuna flessione della risposta cellulare dopo 2 dosi di un vaccino a mRNA per i linfociti T CD4 e CD8 positivi 6 e 8 mesi dopo la prima dose [84]. È stata riscontrata una buona risposta dei linfociti T contro Omicron anche nelle persone in cui non erano praticamente stati misurati anticorpi neutralizzanti [85]. Essendo trasmessa dai linfociti T, la protezione contro le forme gravi è più duratura e meno specifica della risposta immunitaria umorale. La protezione vaccinale nei confronti di tutte le infezioni, in genere lievi, è garantita anzitutto da anticorpi neutralizzanti. Rispetto a quella contro i decorsi gravi dipende quindi molto di più dalla corrispondenza tra la variante del virus utilizzata per il vaccino e quella in circolazione.

### **Vaccini adattati alla variante Omicron**

In seguito alla comparsa e alla diffusione delle sottovarianti di Omicron, sono stati messi a punto vaccini a mRNA adattati a Omicron. Tali vaccini a mRNA bivalenti adattati che codificano sia la glicoproteina Spike del virus SARS-CoV-2 originario (wild type) sia la proteina Spike di una sottovariante di Omicron (BA.1 o BA.4/5) erano stati raccomandati in via preferenziale per la vaccinazione nell'autunno 2022 in virtù della migliore corrispondenza tra gli antigeni contenuti nel vaccino e quelli delle varianti in circolazione. Nell'autunno 2022 l'UFSP e la CFV hanno raccomandato una vaccinazione in particolare alle PPR, per proteggerle da decorsi gravi durante una possibile ondata invernale di infezioni. L'evidenza emersa dagli studi di osservazione condotti in numerosi Paesi mostra che la vaccinazione nell'autunno 2022 ha incrementato generalmente il livello di protezione della popolazione e che ha aumentato in particolare la protezione dai decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni, negli anziani e nelle persone con patologie di base [26, 30, 33, 35, 86–88]. A seconda dello studio, si è osservata una protezione da un decorso grave della COVID-19 superiore del 30–80 per cento (incremental vaccine efficacy) rispetto alle persone che non avevano ricevuto nessuna ulteriore dose di vaccino. Data la diminuzione nel tempo della protezione vaccinale, l'aumento della protezione dipende dall'intervallo decorso dall'ultima dose di vaccino somministrata: maggiore è l'intervallo, maggiore è l'aumento della protezione grazie al nuovo vaccino. Come descritto sopra per i vaccini originali, anche per i vaccini adattati alle varianti BA.1 e BA.4/5 si può presumere che la vaccinazione protegga dai decorsi gravi per 6 mesi [24, 27, 30, 33, 78]. La protezione da qualsiasi infezione è notevolmente inferiore e dura soltanto per poco tempo [89–91]. Dati di osservazione provenienti dal Regno Unito rivelano un'efficacia della vaccinazione contro qualsiasi infezione pari a solo il 30 per cento circa; dopo 3 mesi questa protezione diminuisce al 10 per cento [33]. Uno studio olandese e uno statunitense tratteggiano un quadro simile ([90, 91]). I dati provenienti dagli Stati Uniti mostrano che la protezione da qualsiasi infezione aumenta in modo meno marcato nelle persone  $> 65$  anni che negli adulti più giovani. I dati disponibili sull'effetto protettivo della vaccinazione per quel che riguarda la trasmissione del virus con le sottovarianti di Omicron indicano solo un effetto esiguo [6, 34]. L'evoluzione epidemiologica con un'elevata incidenza di infezioni postvaccinali e reinfezioni, l'immuno-evasività delle sottovarianti di Omicron e la scarsa protezione da qualsiasi infezione fanno ritenere che l'effetto della vaccinazione nell'impedire la trasmissione sia minimo, in particolare con le sottovarianti di Omicron più recenti. La trasmissione del virus può essere contrastata efficacemente con mezzi non farmaceutici (regole di igiene, mascherina, ecc.).



Studi di osservazione mostrano la superiorità dei vaccini a mRNA bivalenti rispetto ai vaccini a mRNA originali: dati provenienti da Francia, Svezia, Norvegia, Danimarca, Finlandia e Stati Uniti mostrano, nel periodo di circolazione della variante BA.5, una protezione da qualsiasi infezione e dai decorsi gravi leggermente maggiore per i vaccini a mRNA adattati per le varianti BA.4/5 rispetto ai vaccini a mRNA originali [30, 35, 36]. In questo stesso periodo, nei Paesi del Nord Europa è stata osservata inoltre un'efficacia leggermente maggiore contro le ospedalizzazioni per i vaccini adattati per le varianti BA.4/5 rispetto a quelli adattati per la variante BA.1 [35]. Per contro, i dati di osservazione provenienti dal Regno Unito mostrano un'efficacia simile tra i vaccini adattati e quelli originali [33]. Va osservato che nel Regno Unito, analogamente a quanto avveniva in Svizzera e al contrario degli Stati Uniti, all'inizio della campagna vaccinale dell'autunno 2022 erano disponibili solo i vaccini adattati per la variante BA.1, mentre circolava già la variante BA.5. Solo più tardi sono stati omologati e utilizzati anche i vaccini adattati alle varianti BA.4/5.

Secondo una revisione sistematica e meta-analisi di Bobrovitz et al., le persone adulte senza fattori di rischio e con un'**immunità ibrida** (persone vaccinate e guarite) presentano una protezione molto buona dalle ospedalizzazioni, pari al 97,4 per cento (IC 95 %: 91,4–99,2%) su un periodo di 12 mesi [92]. Dati provenienti dal Canada rilevano nelle persone  $\geq 60$  anni una protezione data dall'immunità ibrida di  $\geq 90$  per cento durante la circolazione delle varianti BA.4/5 (indipendentemente dal numero di dosi ricevute e dalle varianti delle infezioni precedenti; [59]).

Il **vaccino a base proteica di Novavax** (monovalente, SARS-CoV-2 wild type) è risultato disponibile in Svizzera solo più di 2 anni più tardi dei vaccini a mRNA ed è quindi stato somministrato nettamente meno spesso. Per questo motivo i risultati degli studi di osservazione in grandi coorti (p. es. la popolazione nazionale) per questo vaccino sono solo limitatamente indicativi. L'efficacia del vaccino è stata dimostrata negli studi di omologazione e in altri studi clinici (anch'essi indipendenti). In particolare, gli studi clinici hanno dimostrato anche l'efficacia di una vaccinazione di richiamo eterologa (vaccinazione con *Nuvaxovid*<sup>®</sup> dopo precedenti vaccinazioni con vaccini a mRNA).

I dati degli studi di omologazione possono essere consultati nell'informazione professionale. Al momento dello svolgimento di questi studi le varianti Alfa e Beta erano dominanti. Gli studi evidenziano, analogamente a quanto emerso per i vaccini a mRNA, che la protezione da infezioni gravi è significativamente superiore rispetto alla protezione da infezioni sintomatiche: tra gli oltre 47 600 partecipanti totali (che in ca. il 60 % dei casi hanno ricevuto *Nuvaxovid*<sup>®</sup> e nei restanti casi hanno ricevuto un placebo) sono stati riportati solo 20 decorsi gravi di COVID-19, tutti nel gruppo placebo [93]. L'efficacia puramente statistica che raggiunge il 100 per cento indica un chiaro beneficio di *Nuvaxovid*<sup>®</sup> per la protezione da decorsi gravi di COVID-19. I primi dati provenienti da uno studio sulla protezione vaccinale cellulare, a cui hanno preso parte solo 66 partecipanti, evidenziano che dopo due dosi di *Nuvaxovid*<sup>®</sup> si sviluppa una buona risposta delle cellule T (cellule CD4<sup>+</sup>) e che queste cellule T riconoscono anche la variante Omicron tramite reazione crociata. Con le sottovarianti di Omicron BA.1, BA.4 e BA.5, dopo 2 dosi di *Nuvaxovid*<sup>®</sup> sono stati riscontrati titoli ridotti di anticorpi neutralizzanti. In uno studio clinico condotto in Sudafrica durante il periodo di circolazione della variante Omicron BA.1 è stata rilevata un'efficacia del 51 per cento contro le forme lievi e moderate di COVID-19 dopo 2 dosi di vaccino *Nuvaxovid*<sup>®</sup> [94]. In questo studio con 4387 partecipanti vi è stato un solo caso grave di COVID-19 nel gruppo placebo.

Dopo una vaccinazione di richiamo sia omologa, sia eterologa con *Nuvaxovid*<sup>®</sup> sono stati riscontrati elevati titoli IgG anti-Spike anche contro le varianti Omicron [95–97]. Per le sottovarianti di Omicron BA.1, BA.4 e BA.5, dopo una vaccinazione di richiamo omologa con *Nuvaxovid*<sup>®</sup>, Bhiman et al. hanno rilevato titoli di anticorpi neutralizzanti paragonabili a quelli misurati dopo la terza dose di un vaccino a mRNA [96].

Da inizio 2023 sono la **sottovariante di Omicron XBB.1** e i suoi sottolignaggi che determinano sempre più l'andamento delle infezioni, sia in Svizzera che a livello mondiale [98]. XBB.1 si contraddistingue per un vantaggio di crescita rispetto alle sottovarianti di Omicron precedenti, tuttavia non ci sono indizi di un



maggior carico di malattia [99, 100]. I primi dati indicano la presenza di una protezione vaccinale anche per XBB.1 (dati per il vaccino adattato a BA.5) [30, 101]. Dati di studi condotti negli Stati Uniti e in Finlandia, che contemplano il periodo in cui le sottovarianti XBB circolavano e dominavano (a partire da gennaio 2023 ca.) mostrano una protezione vaccinale dai decorsi gravi e dalle ospedalizzazioni più debole della protezione dalla variante BA.5 nell'autunno 2022 [88, 101]. Va osservato che nel periodo di osservazione con la variante XBB era passato in media più tempo dall'ultima dose di vaccino rispetto ai dati paragonati relativi alla variante BA.5 nell'autunno 2022. Ciò nonostante, i dati sembrano indicare che la protezione vaccinale per le sottovarianti XBB sia minore e/o diminuisca più rapidamente, ragion per cui è opportuno utilizzare un vaccino adattato alla variante di virus in circolazione.

**In sintesi**, i dati sopra descritti mostrano che i vaccini adattati possono portare a una protezione maggiore se la variante contenuta nel vaccino corrisponde il più possibile alla variante in circolazione. Comitati di esperti internazionali ritengono dunque opportuno valutare ogni anno la composizione del vaccino sulla base di una coordinazione internazionale in modo da adattare eventualmente il vaccino alle nuove varianti in circolazione. Non si ritiene invece più necessario integrare nel vaccino il ceppo originario (SARS-CoV-2 wild type), a cui la popolazione è già ampiamente immune (cfr. cap. 2.3) e che tra l'altro non è più in circolazione. Inoltre, l'antigene SARS-CoV-2 wild type nel vaccino difficilmente produce anticorpi neutralizzanti contro le varianti in circolazione. Si ritiene generalmente improbabile che il virus regredisca a fenotipi antigenici precedenti [102].

L'omologazione di nuovi vaccini adattati si basa sull'efficacia osservata nella composizione precedente e su dati preclinici sulla formazione di anticorpi neutralizzanti.

Per i vaccini monovalenti adattati per la variante XBB.1.5 sono disponibili primi dati sugli anticorpi neutralizzanti. Dopo una dose mostrano elevati titoli di anticorpi neutralizzanti contro tutte le sottovarianti note della sottofamiglia XBB (comprese XBB.1.16 e XBB.2.3). Per i vaccini a mRNA adattati per la variante XBB.1.5 è stato possibile dimostrare una superiorità per quanto riguarda la neutralizzazione di XBB rispetto ai vaccini a mRNA bivalenti adattati alle varianti BA.4/5 [97, 103, 104].

Concludendo, i dati mostrano che per le sottovarianti di Omicron la vaccinazione anti-COVID-19 con i vaccini disponibili e raccomandati in Svizzera protegge bene dalle forme gravi mentre non offre pressoché alcuna protezione dalle infezioni lievi; i vaccini non offrono inoltre una protezione rilevante contro la trasmissione del virus.

### 3.2.1 Vaccinazione anti-COVID-19 e condizione post-COVID-19 (long COVID)

La condizione post-COVID-19 può insorgere dopo un'infezione da SARS-CoV-2. L'OMS definisce la condizione post-COVID-19 come la persistenza o la comparsa di nuovi sintomi 3 mesi dopo un'infezione da SARS-CoV-2 confermata o probabile, a condizione che i sintomi persistano da almeno 2 mesi e non possano essere spiegati da altre diagnosi [105]. La sintomatologia è molto variabile; i sintomi più spesso riportati sono forte stanchezza, spossatezza e intolleranza allo sforzo, affanno e difficoltà respiratorie, problemi di concentrazione e di memoria. In generale, la probabilità, la gravità e la durata di una condizione post-COVID-19 aumentano con la gravità della COVID-19 stessa [106]. Il rischio di sviluppare una condizione post-COVID-19 dipende anche dal tipo di variante di SARS-CoV-2 che ha causato l'infezione. In una revisione sistematica di 51 studi, dopo un'infezione da Omicron si sono riscontrati meno di frequente sintomi da condizione post-COVID-19 rispetto alle varianti precedenti [107]. Oltre alla gravità del decorso della COVID-19 e alla variante del virus, anche il sesso femminile, l'età avanzata, un IMC elevato, il fumo e diverse patologie di base sono fattori di rischio per la condizione post-COVID-19 [108]. Ulteriori informazioni sulla condizione post-COVID-19 sono consultabili sul sito web dell'UFSP [109].

Studi sull'azione preventiva della vaccinazione anti-COVID-19 mostrano prevalentemente che, dopo aver superato la COVID-19, le persone vaccinate in precedenza presentano sintomi di condizione post-COVID-19 più raramente e, nella mediana, di minor durata rispetto alle persone non vaccinate e la differenza è significativa [110, 111]. Secondo una revisione sistematica di Gao et al., nelle persone



vaccinate (2 dosi) il rischio di sviluppare una condizione post-COVID-19 è del 17 per cento più basso rispetto alle persone non vaccinate (rischio relativo: 0,83, IC 95 %: 0,74–0,94) [112]. I fattori limitanti dei dati disponibili sono l'utilizzo di definizioni della condizione post-COVID-19 differenti, i periodi di osservazione variabili e la mancanza di dati sulla protezione data dai vaccini di richiamo.

I dati di uno studio di coorte condotto in Svizzera mostrano che le persone vaccinate presentano un rischio nettamente ridotto di sviluppare una condizione post-COVID-19 dopo un'infezione da Omicron rispetto alle persone non vaccinate dopo un'infezione da SARS-CoV-2 (wild type). Nelle persone non vaccinate il rischio di sviluppare una condizione post-COVID-19 era lo stesso dopo un'infezione con la variante Delta, Omicron o wild type [113].

**In sintesi**, i dati permettono di concludere che una vaccinazione può ridurre il rischio di sviluppare una condizione post-COVID-19. Questo effetto appare tuttavia esiguo e sono necessari ulteriori dati per poter confrontare il rischio in modo definitivo.

### 3.3 Effetti indesiderati della vaccinazione (EIV) e sicurezza

Come tutti i nuovi vaccini, prima di ottenere l'omologazione da Swissmedic i vaccini anti-COVID-19 hanno superato complesse fasi di sperimentazione su diverse migliaia di volontari (studi di omologazione). Questo processo di omologazione garantisce che siano efficaci, di qualità elevata e sicuri. Nonostante questa accuratezza, a causa del limitato numero di partecipanti agli studi di omologazione gli effetti indesiderati della vaccinazione (EIV) molto rari potrebbero non essere riscontrati prima dell'omologazione. La sicurezza dei vaccini viene quindi sorvegliata continuamente anche dopo la loro introduzione. Gli EIV devono essere notificati all'autorità competente conformemente alle spiegazioni sottostanti.

#### Notifica degli EIV a Swissmedic

Il personale medico specializzato è tenuto a notificare a Swissmedic gli EIV osservati o i casi sospetti di EIV dovuti ai vaccini anti-COVID-19. Secondo l'articolo 59 della legge sugli agenti terapeutici (LATer) sono soggetti all'obbligo di notifica in particolare gli EIV indesiderati gravi e/o non ancora conosciuti.

Le notifiche possono essere effettuate online con il tool EIViS (sistema di vigilanza elettronico) di Swissmedic. Dopo la registrazione iniziale, che deve essere effettuata una volta sola, è possibile trasmettere in modo semplice e per via elettronica non solo i dati richiesti, ma anche documenti complementari come rapporti di laboratorio o di dimissione dall'ospedale.

Swissmedic pubblica le notifiche di casi sospetti di EIV delle vaccinazioni anti-COVID-19 all'indirizzo [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). I possibili segnali sono esaminati da Swissmedic.

#### Indennizzo e riparazione morale per danni dovuti alle vaccinazioni

Le questioni giuridiche in merito alla responsabilità civile in caso di danni dovuti alle vaccinazioni sono descritte in dettaglio nella strategia di vaccinazione [3]. Informazioni sulle richieste di indennizzo e riparazione morale per danni dovuti alle vaccinazioni sono disponibili all'indirizzo [www.ufsp.admin.ch](http://www.ufsp.admin.ch).

#### 3.3.1 Sicurezza dei vaccini a mRNA

Gli EIV rilevati molto spesso secondo la definizione (> 10 %) e documentati negli studi di omologazione per i vaccini a mRNA monovalenti *Comirnaty*<sup>®</sup> e *Spikevax*<sup>®</sup> sono riportati nella **Tabella 1**. Le indicazioni si basano sulle informazioni contenute nelle informazioni professionali (disponibili per tutti i vaccini all'indirizzo [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)). Gli EIV osservati molto spesso sono comparabili per intensità, probabilità e durata dei sintomi a quelli di altri vaccini (p. es. della vaccinazione contro l'influenza stagionale). Sono normalmente di breve durata e perlopiù di intensità da lieve a moderata.

In generale, gli EIV in sede di iniezione non si distinguono in misura sostanziale dopo la prima e la seconda dose – dopo la seconda dose sono stati dichiarati un po' più spesso EIV sistemici. Dopo una



vaccinazione di richiamo sono stati dichiarati EIV in sede di iniezione e sistemici pressoché con la stessa frequenza come dopo la seconda dose. Gli anziani (> 65 anni) e i bambini hanno lamentato effetti collaterali più raramente dei giovani adulti. Le persone sieropositive al SARS-CoV-2 all'inizio dello studio non hanno presentato differenze sostanziali nella reattogenicità rispetto ai partecipanti non esposti al SARS-CoV-2 in precedenza.

Dopo la vaccinazione sono stati osservati casi molto rari di reazioni anafilattiche (in uno studio di osservazione condotto negli Stati Uniti l'incidenza era di ca. 1 su 100 000 persone vaccinate). Nel 71 per cento dei casi, tale reazione si è manifestata entro 15 minuti dalla vaccinazione e l'81 per cento delle persone interessate aveva già avuto reazioni allergiche documentate in precedenza (dati per *Comirnaty*<sup>®</sup> [114], [Swissmedic](#)).

Miocarditi/pericarditi sono effetti collaterali molto rari e sono descritte nel dettaglio più sotto (cfr. cap. 3.3.3).

Durante gli studi di omologazione dei vaccini a mRNA adattati per le varianti, questi ultimi hanno evidenziato un profilo di sicurezza generale paragonabile a quello dei vaccini a mRNA monovalenti (informazioni professionali per tutti i vaccini disponibili all'indirizzo [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)). Negli studi di omologazione, per i due vaccini a mRNA bivalenti adattati di Moderna, sia dopo la seconda vaccinazione di richiamo con *Spikevax*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.1* sia dopo la seconda vaccinazione di richiamo con *Spikevax*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.4/5* sono stati osservati effetti collaterali pressoché con la stessa frequenza o più raramente rispetto alla prima vaccinazione di richiamo o alla seconda dose dell'immunizzazione di base con il vaccino monovalente *Spikevax*<sup>®</sup>. Negli studi di omologazione, i vaccini a mRNA bivalenti adattati di Pfizer/BioNTech (*Comirnaty*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.1* e *Comirnaty*<sup>®</sup> *Bivalent Original/Omicron BA.4-5*) hanno entrambi evidenziato dopo la seconda vaccinazione di richiamo (4<sup>a</sup> dose) un profilo di sicurezza generale simile a quello osservato dopo la prima vaccinazione di richiamo (3<sup>a</sup> dose) con il vaccino monovalente *Comirnaty*<sup>®</sup>. Per nessuno dei vaccini bivalenti sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza ([115]; [Informazioni professionali](#)).

Il tasso di notifica degli EIV osservato da Swissmedic dopo la vaccinazione con un vaccino a mRNA bivalente (0,3 notifiche su 1000 dosi di vaccino) è inferiore a quello per i vaccini anti-COVID-19 in generale (0,99 su 1000) [116, 117]. Una possibile spiegazione per il tasso di notifica più basso è data dal fatto che, in conformità con la raccomandazione di UFSP e CFV di vaccinare soprattutto le PPR nell'autunno 2022, ad aver ricevuto una dose dei vaccini bivalenti sono state soprattutto persone anziane. In generale le persone anziane (> 65 anni) sembrano essere colpite più raramente dagli EIV dopo una vaccinazione anti-COVID-19 rispetto alle persone adulte più giovani. Le valutazioni in Svizzera indicano un profilo degli effetti collaterali simile a quello dei vaccini a mRNA originali e non ci sono stati segnali di EIV finora ancora sconosciuti [117]. Anche studi di osservazione condotti negli Stati Uniti e nei Paesi del Nord Europa (Danimarca, Finlandia, Norvegia, Svezia) confermano, dopo l'esecuzione complessiva di più di 24 milioni di vaccinazioni di richiamo, la sicurezza generale dei vaccini a mRNA bivalenti, sia nelle persone di ≥ 12 anni [115] e negli adulti di ≥ 50 anni [35], sia nei bambini di 5–11 anni [118].

La sicurezza dei vaccini a mRNA adattati a XBB.1.5 è stata determinata in base ai dati dei vaccini precedenti (vaccini SARS-CoV-2 wild-type, adattati a BA.1 e BA.4/5). Non sono disponibili dati sulla sicurezza di *Comirnaty*<sup>®</sup> *Omicron XBB.1.5*. Il vaccino *Spikevax*<sup>®</sup> *XBB.1.5* ha mostrato lo stesso profilo di reattogenicità di *Spikevax*<sup>®</sup> e *Spikevax*<sup>®</sup> *Bivalente Originale/Omicron BA.4/5* in uno studio su 101 partecipanti (50 dei quali hanno ricevuto *Spikevax*<sup>®</sup> *XBB.1.5*). Maggiori informazioni sono disponibili nelle informazioni professionali su [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).



**Tabella 1** EIV molto frequenti (> 10 %) nelle persone adulte negli studi di omologazione per i vaccini a mRNA monovalenti *Comirnaty*<sup>®</sup> e *Spikevax*<sup>®</sup> e per il vaccino a base proteica *Nuvaxovid*<sup>®</sup> (Fonte: [informazione professionale](#))

	<i>Comirnaty</i> <sup>®</sup>	<i>Spikevax</i> <sup>®</sup>	<i>Nuvaxovid</i> <sup>®</sup>
	≥ 16 anni	≥ 18 anni	≥ 18 anni
Dolore in sede di iniezione	84,3 %	92 %	62 %
Dolorabilità in sede di iniezione	- <sup>1</sup>	- <sup>1</sup>	75 %
Stanchezza	64,7 %	70 %	53 %
Cefalea	57,1 %	64,7 %	50 %
Mialgia	40,2 %	61,5 %	51 %
Artralgia	25,0 %	46,4 %	24 %
Brividi	34,7 %	45,4 %	- <sup>1</sup>
Febbre	15,2 %	15,5 %	- <sup>1</sup>
Tumefazione in sede di iniezione	11,1 %	14,7 %	- <sup>1</sup>
Malessere	- <sup>1</sup>	- <sup>1</sup>	41 %
Nausea/vomito	- <sup>1</sup>	23 %	15 %
Ingrossamento/sensibilità al dolore dei linfonodi ascellari	- <sup>1</sup>	19,8 %	- <sup>1</sup>
Eritema in sede di iniezione	9,9 %	10 %	- <sup>1</sup>
Diarrea (osservata dopo l'omologazione)	15,4 %	- <sup>1</sup>	- <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Non menzionati tra gli EIV molto frequenti (> 10 %) nell'informazione professionale.

### 3.3.2 Sicurezza del vaccino a base proteica *Nuvaxovid*<sup>®</sup>

Complessivamente *Nuvaxovid*<sup>®</sup> è stato ben tollerato in tutti gli studi di omologazione e gli EIV sono insorti un po' meno spesso rispetto a quanto accaduto dopo la somministrazione dei due vaccini a mRNA monovalenti *Comirnaty*<sup>®</sup> e *Spikevax*<sup>®</sup> [119]. In uno studio di osservazione di Novavax condotto negli Stati Uniti nel periodo compreso tra luglio 2022 e marzo 2023, è stata osservata una reattogenicità ridotta anche dopo una vaccinazione di richiamo con *Nuvaxovid*<sup>®</sup> rispetto a una vaccinazione di richiamo con vaccini a mRNA [120].

Per l'omologazione, la sicurezza di *Nuvaxovid*<sup>®</sup> è stata analizzata sulla base di dati aggregati di cinque studi clinici condotti in Australia, Sudafrica, Regno Unito, Stati Uniti e Messico a cui hanno partecipato in totale 49 950 persone a partire dai 18 anni. Il periodo mediano di follow-up era di 70 giorni dopo la seconda dose; il 66 per cento dei partecipanti è stato osservato più di due mesi dopo la seconda dose (cfr. [informazione professionale](#)). Gli EIV osservati più di frequente in questa analisi sono elencati nella **Tabella 1**.

Gli EIV erano di regola da lievi a moderati e la durata mediana dei sintomi locali era di meno di 2 giorni, quella dei sintomi sistemici di meno di 1 giorno dalla vaccinazione. I fenomeni locali e sistemici sono stati riportati più spesso dopo la seconda dose rispetto alla prima. Nel complesso gli EIV sono insorti con maggiore frequenza nelle fasce di età più giovani.

I dati degli studi inoltrati per l'omologazione di una prima vaccinazione di richiamo mostrano per una dose di richiamo omologa con *Nuvaxovid*<sup>®</sup> un profilo degli effetti collaterali simile a quello che si osserva dopo due dosi per l'immunizzazione di base. Dopo la dose di richiamo gli EIV sono insorti con una frequenza lievemente maggiore (cfr. [informazione professionale](#), [121]). La verifica degli effetti indesiderati nei 28 giorni dopo una dose di richiamo eterologa di *Nuvaxovid*<sup>®</sup> per 229 partecipanti a



confronto con gli effetti indesiderati riportati dopo due dosi di *Nuvaxovid*<sup>®</sup> nel quadro dell'immunizzazione di base non ha fatto sorgere nuovi dubbi circa la sicurezza di *Nuvaxovid*<sup>®</sup> ([122]; [informazione professionale](#)).

I risultati degli studi pubblicati confermano il profilo degli effetti collaterali dell'analisi dei dati aggregati per l'omologazione e mostrano la buona tollerabilità dell'immunizzazione di base con *Nuvaxovid*<sup>®</sup> negli adulti  $\geq 18$  anni [93, 123] e negli adolescenti di 12–17 anni [124]. Uno studio di fase III sulla sicurezza della prima vaccinazione di richiamo [125] e uno studio comparativo di Munro et al. sull'impiego di diversi vaccini anti-COVID-19 come primo vaccino di richiamo [122] non hanno fatto sorgere nuovi dubbi circa la sicurezza. In uno studio clinico di fase II sono state analizzate la sicurezza e l'immunogenicità di una quarta dose omologa di *Nuvaxovid*<sup>®</sup> (2<sup>a</sup> vaccinazione di richiamo). Con la quarta dose di richiamo non è stato rilevato nessun aumento della reattogenicità [126].

Casi molto rari di miocardite/pericardite sono stati osservati anche dopo vaccinazioni con *Nuvaxovid*<sup>®</sup>. Questi effetti collaterali molto rari sono descritti nel dettaglio qui sotto (capitolo [3.3.3](#)).

### 3.3.3 Insorgenza di miocarditi/pericarditi correlate a un'infezione da SARS-CoV-2 e ai vaccini anti-COVID-19

La miocardite è un'inflammatione del miocardio, mentre la pericardite è un'inflammatione del pericardio. Queste due infiammazioni possono manifestarsi singolarmente o congiuntamente. I sintomi tipici di una pericardite o miocardite sono dolori al petto, aritmie (palpitazioni) e affanno. Sono possibili, ma estremamente rari, anche un danno permanente del cuore o un'insufficienza cardiaca acuta. Le miocarditi e le pericarditi sono generalmente causate da virus, ma possono essere dovute anche a medicinali e sostanze.

L'infezione da SARS-CoV-2 può provocare miocarditi e pericarditi [127–132]. Si tratta di rare complicanze della COVID-19 che sono state osservate con tutte le varianti del virus, Omicron compresa [132]. Molto raramente sono stati osservati casi di miocardite e/o pericardite anche dopo una vaccinazione anti-COVID-19 [116, 133, 134]. Tale effetto collaterale molto raro è stato inserito nelle informazioni professionali dei vaccini anti-COVID-19 (per tutti i vaccini a mRNA, inclusi i vaccini adattati e per il vaccino a base proteica; disponibili [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)). I dati evidenziano che il rischio di ospedalizzazione per una miocardite dopo una vaccinazione a mRNA (indipendentemente dalla dose di vaccino) è inferiore rispetto a quello in caso di infezione da SARS-CoV-2 [133] (cfr. le spiegazioni sottostanti).

#### **Epidemiologia e decorso delle miocarditi/pericarditi associate alla vaccinazione**

Studi scientifici hanno mostrato ripetutamente un'incidenza relativa di miocardite dopo una vaccinazione anti-COVID-19 con vaccini a mRNA monovalenti leggermente superiore rispetto ai gruppi di controllo non vaccinati. In termini assoluti, le miocarditi associate alla vaccinazione sono rare e l'incidenza non supera i 0,5–6 casi di miocardite per 100 000 dosi di vaccino somministrate, a seconda del denominatore considerato, del sistema di notifica nonché della definizione di caso [134–139]. Si sono verificate con maggior frequenza miocarditi associate al vaccino dopo la seconda dose di un vaccino a mRNA [127, 137, 140, 141] e la loro incidenza raggiunge il livello più elevato nella categoria degli uomini di 16–24 anni, con 10–20 casi per 100 000 dosi somministrate [135, 136, 138, 140, 142]. Secondo questi studi, per le donne il rischio di una miocardite associata al vaccino è più raro che per gli uomini. Il decorso clinico delle miocarditi dopo la vaccinazione anti-COVID-19 è generalmente lieve [143, 144].



Diversi studi e analisi delle notifiche internazionali indicano un'incidenza leggermente superiore di miocardite dopo la seconda dose di *Spikevax*<sup>®</sup> rispetto a *Comirnaty*<sup>®</sup>, tuttavia sempre a un livello basso [135, 136, 142, 145–147].

Dopo la prima vaccinazione di richiamo non sono invece state osservate incidenze differenti tra i due vaccini a mRNA *Comirnaty*<sup>®</sup> e *Spikevax*<sup>®</sup> [117, 148–150]. È possibile che l'intervallo più lungo tra l'immunizzazione di base e la vaccinazione di richiamo (intervallo minimo allora raccomandato in Svizzera di 4 mesi) abbia avuto un influsso riducendo il rischio con *Spikevax*<sup>®</sup> [151]. Un altro possibile fattore è il dosaggio ridotto impiegato per la vaccinazione di richiamo con *Spikevax*<sup>®</sup> (50 µg).

Dati di sorveglianza provenienti dagli Stati Uniti hanno riportato casi molto rari di miocarditi anche dopo la vaccinazione con vaccini a mRNA bivalenti. Dopo 22,6 milioni di dosi somministrate sono stati segnalati 5 casi di miocardite e 4 di pericardite in persone di ≥12 anni [115]. È importante tenere conto del fatto che negli Stati Uniti nell'autunno 2022 venivano somministrati unicamente vaccini bivalenti con componenti del virus originario e di Omicron BA.4/5 e che una vaccinazione di richiamo era possibile già ≥ 2 mesi dopo la precedente dose di vaccino. Per questo motivo i dati non possono essere direttamente confrontati con quelli disponibili in Svizzera. In Svizzera la valutazione dei dati delle notifiche degli EIV di Swissmedic indica un profilo degli effetti collaterali dei vaccini a mRNA bivalenti simile a quello dei vaccini a mRNA originali [117].

Anche per *Nuvaxovid*<sup>®</sup>, in studi di osservazione sono stati riscontrati casi molto rari di miocardite/pericardite [152]. Questi casi molto rari di miocardite/pericardite sono stati inclusi nell'informazione professionale anche di questo vaccino.

Sono stati riscontrati casi molto rari di miocarditi dopo una vaccinazione con un vaccino a mRNA anche nei bambini (5–11 anni) e negli adolescenti (12–17 anni) [143, 153–156]. Dati internazionali evidenziano che l'incidenza di miocardite nei bambini di 5–11 anni è generalmente inferiore rispetto alla fascia di età 12–16 anni e ai giovani adulti [157]. Una revisione sistematica di Yasuhara et al. ha permesso di evidenziare che i casi di miocardite segnalati con bassa incidenza hanno avuto un decorso lieve anche fra i bambini e gli adolescenti [158].

### **Pericardite/miocardite dopo un'infezione da SARS-CoV-2 e prevenzione tramite la vaccinazione**

Oltre al rischio di miocardite e/o pericardite associata al vaccino, è importante considerare anche le complicanze cardiache causate dalla COVID-19 che possono essere evitate grazie alla vaccinazione.

I dati hanno mostrato un rischio di miocardite dopo un'infezione da SARS-CoV-2 nettamente maggiore con le varianti in circolazione prima di Omicron: un rilevamento condotto negli Stati Uniti ha associato la COVID-19 a un rischio relativo di miocardite complessivamente 16 volte più alto in tutte le fasce di età. In termini assoluti, l'incidenza resta però bassa (differenza assoluta 0,13 % rispetto alle persone non ammalatesi, indipendentemente dallo stato vaccinale) [159]. In uno studio di coorte retrospettivo condotto tra veterani statunitensi, un anno dopo un'infezione da SARS-CoV-2 il rischio cardiovascolare era nettamente accresciuto rispetto alle persone non ammalatesi. Il rischio aumenta con la gravità della malattia, ma risulta sensibilmente accresciuto anche nelle persone che hanno subito un'infezione da SARS-CoV-2 senza bisogno di ricovero ospedaliero [160]. Per le persone di più di 16 anni, dopo un'infezione da SARS-CoV-2 è stato registrato un rischio di miocardite di circa 3 volte superiore rispetto alle persone vaccinate con *Comirnaty*<sup>®</sup> [127]. Questi dati indicano che il rischio di miocardite dopo un'infezione da SARS-CoV-2 è superiore rispetto a quello dopo una vaccinazione con un vaccino a mRNA.

Nei bambini e negli adolescenti <16 anni, le miocarditi associate alla COVID-19 sono molto rare e negli Stati Uniti sono state riscontrate solo nello 0,02–0,08 per cento dei casi pediatrici di COVID-19 (dati pre-Omicron). In questa fascia di età, la COVID-19 è tuttavia associata a un rischio relativo di miocardite di > 30 volte superiore rispetto a quello dei bambini e degli adolescenti che non hanno contratto la malattia [159]. Nella sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (PIMS), una complicanza grave e molto



rara di una malattia da COVID-19 nei bambini, si manifestano principalmente sintomi cardiaci (80 % dei casi di PIMS) [161]. Nella fascia di età 5–9 anni è stata rilevata una miocardite nel 16 per cento dei casi di PIMS, nei gruppi di pazienti di età superiore tale percentuale è compresa tra il 20 e il 30 per cento [162]. Per i bambini e gli adolescenti non è formulata alcuna raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19, perché tra tutte le fasce di età sono quella con il minor rischio di sviluppare forme gravi di COVID-19 (in particolare con le varianti di Omicron in circolazione) e perché la maggior parte dei bambini e degli adolescenti ha superato un'infezione da SARS-CoV-2 negli anni 2021/2022.

Una miocardite può insorgere anche dopo un'infezione da SARS-CoV-2 Omicron [131]. I dati in proposito sono tuttavia limitati e l'incidenza ignota. Alla luce dell'efficacia dei vaccini anti-COVID-19 descritta nel capitolo 3.2 si può affermare che, anche per le sottovarianti di Omicron, il beneficio delle vaccinazioni raccomandate supera nettamente i rischi.

### **Raccomandazione sull'impiego di vaccini anti-COVID-19 nelle persone < 30 anni**

In sintesi, si può concludere che, in tutte le fasce di età, le miocarditi associate alla vaccinazione rappresentano un EIV molto raro dopo la vaccinazione anti-COVID-19 con un vaccino a mRNA o a base proteica. In linea di principio, alle persone < 30 anni senza fattori di rischio non è formulata alcuna raccomandazione di vaccinazione. Una raccomandazione è formulata solo per le PPR (comprese le persone affette da grave immunodeficienza), poiché esse presentano un rischio accresciuto di decorso grave della malattia. I benefici della vaccinazione anti-COVID-19 raccomandata superano i potenziali rischi [163], poiché il rischio di miocardite dopo un'infezione da SARS-CoV-2 è superiore a quello dopo la vaccinazione con un vaccino a mRNA e la vaccinazione protegge anche contro altre possibili complicanze dell'infezione.

A causa della maggiore incidenza dopo l'immunizzazione di base con *Spikevax*<sup>®</sup>, è stato raccomandato di vaccinare le persone < 30 anni di preferenza con *Comirnaty*<sup>®</sup>. Dato che con le vaccinazioni di richiamo non sono state osservate incidenze differenti tra i due vaccini a mRNA (cfr. sopra), e dato che l'incidenza della miocardite dopo la vaccinazione con un vaccino a base proteica non dovrebbe essere maggiore di quella con i vaccini a mRNA, tutti i vaccini disponibili sono ugualmente adatti per la vaccinazione in autunno delle persone a partire dai 16 anni [149, 164]. Fa eccezione lo schema di vaccinazione esteso per le persone affette da grave immunodeficienza finora non vaccinate: per le persone di 16–29 anni affette da grave immunodeficienza e finora non vaccinate si raccomanda di preferenza la vaccinazione con un vaccino *Comirnaty*<sup>®</sup> (di preferenza adattato alla variante in circolazione), poiché la raccomandazione prevede 3 dosi di un vaccino a mRNA a breve distanza di almeno 4 settimane. Per la vaccinazione di richiamo raccomandata dopo 6 mesi alle persone affette da grave immunodeficienza sono ugualmente adatti tutti i vaccini a mRNA.

A causa dei dati ancora limitati sull'uso di *Spikevax*<sup>®</sup> in questa fascia di età, ai bambini e agli adolescenti < 16 anni è raccomandata di preferenza la vaccinazione con *Comirnaty*<sup>®</sup>.

I nuovi dati pubblicati sono analizzati continuamente. Se necessario, l'UFSP e la CFV adegueranno le raccomandazioni.



## 3.4 Controindicazioni e indicazioni dopo il chiarimento di una riserva

### **Anafilassi nota o reazione generale allergica a componenti del vaccino**

Un'ipersensibilità immediata nota o probabile al glicole polietilenico (PEG, macrogol), alla trometamina (trometamolo, TRIS) o a Matrix-M™ rappresenta **almeno una controindicazione relativa** alla somministrazione di un vaccino a mRNA o a base proteica (per le informazioni sui componenti cfr. capitolo 3.1). Alle persone con un'anamnesi di questo tipo o un'ipersensibilità sospetta nonché alle persone con anafilassi grave (grado III/IV) a un allergene non chiaro o non ancora accertato o con anafilassi idiopatica, si raccomanda un accertamento e una consulenza da parte di uno specialista in allergologia e immunologia clinica (cfr. cap. 6).

Per le persone con rischio elevato di complicanze da COVID-19, nell'analisi del rapporto rischi-benefici della vaccinazione si deve contemplare il rischio di contrarre una forma grave di COVID-19.

### **Reazione allergica confermata da uno specialista (anafilassi) dopo una precedente somministrazione di un vaccino**

Se dopo la somministrazione di un vaccino si è verificata un'anafilassi, l'ulteriore somministrazione dello stesso vaccino è **temporaneamente controindicata** (cfr. cap. 6) e necessita di un accertamento preliminare e della conferma di uno specialista in allergologia e immunologia clinica.

Nelle persone a partire dai 18 anni, dopo la conferma dello specialista la vaccinazione può essere effettuata, d'intesa con uno specialista in allergologia e immunologia clinica, con un altro vaccino anti-COVID-19 (ovvero a mRNA o a base proteica).

### **Procedura in caso di miocardite o pericardite dopo una vaccinazione anti-Covid-19**

La miocardite e la pericardite sono reazioni non allergiche al vaccino. Non è chiaro se le persone che dopo una vaccinazione con un vaccino anti-COVID-19 hanno sviluppato una miocardite o una pericardite presentino un rischio più elevato di altri effetti indesiderati per il cuore dopo un'ulteriore dose del vaccino. In questo caso, gli esperti raccomandano di rimandare ulteriori dosi [165]. Dato che miocarditi e pericarditi sono state osservate sia dopo la somministrazione di vaccini a mRNA che dopo la somministrazione di vaccini a base proteica, non è possibile escludere il rischio di EIV per il cuore nemmeno dopo la somministrazione di una dose di un altro tipo di vaccino anti-COVID-19.

La somministrazione di un'ulteriore dose di un vaccino può essere presa in considerazione previa consulenza di uno specialista e analisi personale del rapporto rischi-benefici [165]. Nel farlo va tenuto conto del rischio personale di contrarre un'infezione grave acuta da COVID-19 e il rischio di esposizione al SARS-CoV-2.

Cfr. capitolo 3.3.3 per le informazioni sulla miocardite/pericardite in quanto EIV dovuto ai vaccini anti-COVID-19.

### **Vaccinazione durante la gravidanza e l'allattamento**

Attualmente, per via dei dati sulla sicurezza ancora insufficienti, durante la gravidanza e l'allattamento non è raccomandata la vaccinazione con *Nuvaxovid*®. Se non è possibile somministrare un vaccino a mRNA per motivi medici, può essere presa in considerazione una vaccinazione con *Nuvaxovid*® se da una ponderazione individuale rischi-benefici risulta che il potenziale beneficio prevale nettamente.



## 3.5 Esecuzione della vaccinazione

### Informazione e consenso informato

Dal punto di vista giuridico, qualsiasi vaccinazione costituisce un intervento sull'integrità fisica, legittimato unicamente dal consenso informato della persona interessata. La persona da vaccinare deve essere informata su tutti gli aspetti pertinenti della vaccinazione e sulla sua registrazione elettronica nel sistema di registrazione dei dati. Il consenso deve essere documentato, ma non necessariamente con una firma.

Per gli adolescenti, la verifica della capacità di discernimento è di responsabilità di chi somministra il vaccino (p. es. lo studio medico) e non può essere legata a una determinata età.

Per le persone incapaci di discernimento occorre determinare la volontà presunta – per esempio sulla base delle direttive del paziente oppure facendo capo alle persone con diritto di rappresentanza.

### Misure precauzionali

Valgono le misure precauzionali usuali per le vaccinazioni. La vaccinazione va eseguita rispettando i seguenti punti:

- In caso di stato febbrile acuto rimandare la vaccinazione.
- Per l'eventualità di una reazione allergica occorre prevedere personale sanitario formato con accesso diretto a un kit di pronto soccorso, adrenalina compresa (p. es. autoiniettore), e almeno 15 minuti di osservazione sul posto dopo la somministrazione. Se la prima dose è stata ben tollerata, dopo le ulteriori dosi sono sufficienti 5 minuti di osservazione.
- Prima della prima dose: in caso di persone con anafilassi nota ad altri vaccini, gravi allergie acute o mastocitosi cutanea o sistemica nell'anamnesi, procedere ad accertamenti preliminari secondo il capitolo 6.
- Prima di ogni ulteriore dose: accertare attivamente se dopo dosi precedenti si sono verificati EIV. Per come procedere con le persone che dopo la somministrazione di un vaccino hanno avuto una reazione anafilattica confermata da uno specialista o una grave reazione sistemica di natura non allergica, cfr. capitolo 6.
- Sospetto di miocardite/pericardite: il personale medico specializzato deve prestare attenzione ai sintomi specifici e consigliare alle persone vaccinate di richiedere immediatamente consulenza medica e assistenza in caso di dolori al petto, affanno, palpitazioni o aritmie.

### Intervallo minimo e somministrazione simultanea con altri vaccini

Come per tutti i vaccini inattivati, tra una vaccinazione anti-COVID-19 (con vaccino a mRNA o a base proteica) e la somministrazione di altre vaccinazioni non è necessario un intervallo minimo. La somministrazione simultanea del vaccino antinfluenzale è conforme alle raccomandazioni internazionali (p. es. [CDC](#) [165], [RKI](#) [136]). Attualmente esistono soltanto pochi dati sulla somministrazione simultanea di vaccini anti-COVID-19 e altri vaccini, all'eccezione del vaccino antinfluenzale. I dati sulla somministrazione simultanea dei vaccini anti-COVID-19 e antinfluenzale derivano da studi clinici e studi di osservazione e non evidenziano nuovi segnali di sicurezza [166–170]. Si è osservata una reattogenicità leggermente aumentata, ma la sicurezza e l'immunogenicità non ne hanno risentito [168, 169, 171]. Sull'efficacia sono disponibili ancora solo pochi dati. I risultati dei primi studi indicano una possibile ridotta produzione di anticorpi IgG anti SARS-CoV-2-Spike [167, 169, 172].



## 4 Raccomandazione per la vaccinazione anti-COVID-19

### 4.1 Gruppo target: persone particolarmente a rischio (PPR)

Tra le **persone particolarmente a rischio** di decorso grave della COVID-19 rientrano:

- le persone **≥ 65 anni**
- le persone **≥ 16 anni** con un elevato rischio individuale per la salute a causa:
  - di una **patologia preesistente** secondo l'elenco delle categorie [173];
  - della **trisomia 21**.

La **Tabella 2** indica le patologie che comportano il maggior rischio per le PPR (definite secondo l'elenco delle categorie [173]).

Le donne incinte con malattie croniche secondo l'elenco delle categorie [173] rientrano tra le PPR a causa delle patologie preesistenti. Le donne in gravidanza senza fattori di rischio non rientrano tra le PPR. Informazioni dettagliate sulle vaccinazioni anti-COVID-19 nelle donne incinte figurano nel capitolo 4.2.

Fanno parte del gruppo target tutte le PPR, **indipendentemente dal numero di dosi di vaccino anti-COVID-19 già ricevute e dal numero di infezioni da SARS-CoV-2 già superate**. Oltre alle persone non vaccinate, vi rientrano quindi anche quelle già vaccinate in precedenza contro la COVID-19.

Le PPR presentano un rischio accresciuto di decorso grave o di complicanze della malattia [174]. Le sottovarianti di Omicron, che si contraddistinguono per un carico di malattia generalmente ridotto, causano anche nelle PPR decorsi della malattia più lievi rispetto alle varianti precedenti [9, 175]. Ciò nonostante, anche con un'infezione da Omicron il rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19 è nettamente maggiore nelle PPR rispetto alla popolazione senza fattori di rischio [175–180]. Non ci sono indizi secondo cui i fattori di rischio (età avanzata, patologie preesistenti, trisomia 21) siano differenti per le diverse varianti di SARS-CoV-2. La vaccinazione offre una protezione molto buona dai decorsi gravi, comprese le ospedalizzazioni (cfr. cap. 3.2). Con il tempo, nelle PPR la protezione data dalla vaccinazione o da un'infezione superata diminuisce in misura maggiore e più rapidamente, ragion per cui la vaccinazione è opportuna per migliorare la protezione di questo gruppo di persone durante la stagione fredda.

**Obiettivo vaccinale specifico:** la vaccinazione **rafforza, almeno temporaneamente, la protezione individuale dalle forme gravi**. Le PPR sono quelle per cui il rischio di ammalarsi gravemente in seguito a un'infezione è massimo. Con la vaccinazione tale rischio può essere ridotto almeno per diversi mesi.



**Tabella 2.** Patologie preesistenti/circostanze associate a un maggior rischio di decorso grave della COVID-19 (per le persone a partire dai 16 anni)

<b>Patologie preesistenti a maggior rischio</b>	
<b>Cardiopatie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Insufficienza cardiaca cronica a partire dallo stadio NYHA II</li><li>- Cardiopatia ischemica cronica sintomatica nonostante la terapia medica</li></ul>
<b>Ipertensione arteriosa</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ipertensione resistente alla terapia (&gt; 160 mmHg) o ipertensione con complicanze cardiache o altri danni agli organi interni</li></ul>
<b>Malattie delle vie respiratorie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Malattie polmonari ostruttive (BPCO) a partire dallo stadio GOLD II</li><li>- Enfisema/gravi bronchiectasie</li><li>- Pneumopatia interstiziale/fibrosi polmonare</li><li>- Malattie che riducono gravemente la capacità polmonare</li></ul>
<b>Epatopatia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cirrosi epatica scompensata nell'anamnesi</li></ul>
<b>Nefropatia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Grave insufficienza renale cronica, a partire da GFR &lt; 30 ml/min</li></ul>
<b>Diabete mellito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diabete mellito (tipo 1 o 2) con danni rilevanti agli organi; oppure mal controllato (HbA1c ≥ 8 %)</li></ul>
<b>Obesità</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Persone con indice di massa corporea ≥ 35 kg/m<sup>2</sup></li></ul>
<b>Immunodeficienza, congenita o acquisita a causa di una patologia o di una terapia immunosoppressiva</b>	<p>Immunodeficienza rilevante con:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- patologie ematologiche maligne</li><li>- neoplasie/tumori in terapia attiva</li><li>- patologie infiammatorie immunoindotte (p. es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, psoriasi, infiammazioni croniche del tratto intestinale) in cura con una terapia immunosoppressiva (incl. equivalente di prednisone ≥ 20 mg/giorno, terapie con risparmio di steroidi e terapie biologiche)</li><li>- infezione da HIV, a partire da un numero di linfociti T CD4+ &lt; 200/μL</li><li>- persone che hanno subito un trapianto di organi o di cellule staminali e persone in lista d'attesa per un trapianto</li></ul>
<b>Persone affette da trisomia 21</b>	



## 4.2 Gruppo target: donne in gravidanza

I risultati di studi condotti durante la diffusione della **variante Delta** hanno mostrato che, in caso di infezione da coronavirus, le donne incinte presentavano un rischio nettamente accresciuto di decorso grave di COVID-19 (in particolare di ricovero nel reparto di cure intense, intubazione, respirazione artificiale nonché mortalità) [181–184]. I fattori di rischio per lo sviluppo di una forma materna grave di COVID-19 erano: comorbidità polmonari, ipertensione e diabete [185]. Anche il rischio di parto prematuro (con possibili conseguenze per il neonato) e di necessità di ricoverare il neonato in un reparto di cure intense neonatali era decisamente più elevato con un'infezione da Delta [181, 183, 186, 187]. Vi è una correlazione tra il rischio di tali complicanze e la gravità della malattia della madre [182, 185, 188–190].

L'evidenza disponibile mostra che anche con le **sottovarianti di Omicron** la gravidanza, è legata a un rischio maggiore di decorso grave di COVID-19 e che a seguito di un'infezione da SARS-CoV-2 vi è un rischio aumentato di complicanze della gravidanza o di un parto prematuro [191–193]. Presentano un rischio più elevato in particolare le donne incinte non vaccinate e le donne incinte con comorbidità [191, 193, 194]. La proprietà delle sottovarianti di Omicron di portare a un carico di malattia complessivamente inferiore rispetto alle varianti precedenti [7, 8, 12] è presente anche in caso di infezione da Omicron in gravidanza: il rischio di un decorso grave è significativamente inferiore rispetto alle varianti precedenti [191, 195–198].

Una vaccinazione anti-COVID-19 prima o durante la gravidanza protegge la madre, il decorso della gravidanza e il feto [191, 193, 199–206]. Numerosi studi indicano che il rischio di ospedalizzazione e/o complicanze della gravidanza a seguito di un'infezione da Omicron è nettamente superiore nelle donne incinte non vaccinate rispetto a quelle vaccinate [194, 197, 207, 208]. Dati di osservazione provenienti dagli Stati Uniti mostrano che una vaccinazione di richiamo con un vaccino bivalente adattato alle varianti BA.4/5 eseguita durante la gravidanza ha fornito una protezione del 61 per cento (IC 95 %: 22–81 %) dalle emergenze (visite al pronto soccorso) durante il periodo di osservazione compreso tra settembre 2022 e maggio 2023 [209]. Uno studio prospettico sulla popolazione condotto in Norvegia, Danimarca e Svezia rileva per le donne incinte non vaccinate un rischio nettamente accresciuto di ricovero nel reparto di cure intense rispetto alle donne incinte vaccinate [193]. In generale, il numero di donne incinte che devono essere curate nel reparto di cure intense a causa di un'infezione da SARS-CoV-2 è basso. Diversi studi mostrano che gli anticorpi contro il SARS-CoV-2 della donna incinta vaccinata vengono trasmessi al nascituro [204, 210]. La protezione da un ricovero d'urgenza del neonato data dalla vaccinazione della madre con la variante Omicron è tuttavia fortemente ridotta ed è compresa tra il 13-56 per cento a seconda dello studio [204, 206, 209, 211]. I dati indicano che anche nelle donne incinte la protezione vaccinale diminuisce con il passare del tempo e che nel singolo caso può essere temporaneamente aumentata con un'ulteriore dose di vaccino [207, 209]. L'evidenza scientifica mostra che la vaccinazione anti-COVID-19 con un vaccino a mRNA è sicura per le donne incinte [212]. Uno studio di coorte svizzero ha evidenziato che la frequenza degli EIV nelle donne incinte è paragonabile a quella nella popolazione generale [213]. Lo stesso studio evidenzia anche che la vaccinazione non aumenta il rischio di complicanze durante la gravidanza o nel neonato [213].

Come indicano i dati sulla situazione immunitaria in Svizzera (cfr. cap. 2.3), si può presumere che anche le donne incinte siano entrate in contatto almeno una volta con gli antigeni del SARS-CoV-2 attraverso la vaccinazione o un'infezione superata. Alla luce di questa immunità preesistente e del minore carico di malattia delle varianti attualmente in circolazione, si presume che nelle donne incinte il rischio di un decorso grave della malattia e dunque di complicanze della gravidanza sia inferiore rispetto agli anni precedenti. Alle donne incinte senza fattori di rischio è **raccomandata nel singolo caso** una vaccinazione anti-COVID-19 in autunno/inverno, se il medico curante la ritiene indicata dal punto di vista medico nel singolo caso, tenendo conto della situazione epidemiologica del momento (cfr. cap. 4.3).

Alla luce dell'evidenza scientifica e delle valutazioni di diversi gruppi di esperti internazionali [212, 214, 215], **l'UFSP e la CFV consigliano la vaccinazione anti-COVID-19 con un vaccino a mRNA alle**



**donne incinte a partire dal secondo trimestre (12<sup>ma</sup> settimana) di gravidanza.** La vaccinazione è raccomandata a partire dal secondo trimestre di gravidanza, poiché a quel punto la formazione degli organi del feto è quasi completamente conclusa. Su richiesta della donna è possibile eseguire la vaccinazione anche nel primo trimestre di gravidanza. Diversi studi mostrano che la vaccinazione è sicura anche nel primo trimestre [216–218]. Non esiste inoltre alcuna evidenza che i vaccini anti-COVID-19 possano causare problemi di fertilità, né negli uomini né nelle donne [219–222]. Studi di osservazione hanno evidenziato in particolare che la vaccinazione anti-COVID-19 non ha effetti sulla qualità dello sperma, sulla maturazione follicolare e sull'impianto embrionale [220–228].

Attualmente, per via dei dati sulla sicurezza ancora insufficienti, durante la gravidanza e l'allattamento non è raccomandata la vaccinazione con *Nuvaxovid*<sup>®</sup>. Se una donna incinta non può farsi vaccinare con un vaccino a mRNA per motivi medici, può essere presa in considerazione una vaccinazione con *Nuvaxovid*<sup>®</sup> se da una ponderazione individuale rischi-benefici risulta che il potenziale beneficio prevale nettamente.

Le donne incinte con malattie croniche secondo l'[elenco delle categorie dell'UFSP](#) [173] (cfr. cap. 4.1) rientrano tra le PPR e, conformemente alle raccomandazioni per questo gruppo di persone, dovrebbero farsi vaccinare a partire dal secondo trimestre di gravidanza (cfr. cap. 4.1) [184].

**Obiettivo vaccinale specifico:** nel singolo caso, la vaccinazione rafforza, almeno **temporaneamente, la protezione individuale da decorsi gravi della COVID-19 che possono causare complicanze della gravidanza**. In questo modo, la vaccinazione protegge sia la madre sia il feto. Per le donne incinte il rischio di ammalarsi gravemente in seguito a un'infezione è leggermente superiore.

In caso di dubbi è possibile rivolgersi a un ginecologo, a un altro medico o alla levatrice nel quadro delle usuali consulenze per la gravidanza (a partire dalla 12<sup>ma</sup> settimana fino a 2 mesi dopo il parto senza partecipazione ai costi).



## 4.3 Raccomandazione di vaccinazione

**L'UFSP e la CFV raccomandano alle PPR  $\geq$  16 anni (per la definizione cfr. cap. 4.1) una singola dose di vaccino anti-COVID-19 in autunno/inverno.** Per tutte le altre persone non è formulata alcuna raccomandazione di vaccinazione, in quanto per le persone senza fattori di rischio la probabilità di ammalarsi gravemente è pressoché nulla.

La vaccinazione comprende una singola dose di vaccino e si raccomanda preferibilmente un vaccino a mRNA o a base proteica adattato per la variante XBB.1.5, se disponibili<sup>1</sup>. Questi, come anche gli altri vaccini anti-COVID-19 a mRNA e a base proteica (SARS-CoV-2 originario [wild type] o adattati a precedenti sottovarianti di Omicron) disponibili e omologati sono sostanzialmente idonei e raccomandati per prevenire le infezioni gravi<sup>2</sup>.

Nell'ipotesi di un aumento dei casi in autunno/inverno e di una maggiore pressione sul sistema sanitario a causa di decessi gravi, **la vaccinazione dovrebbe essere effettuata idealmente in autunno (tra metà ottobre e dicembre)** in modo da garantire una protezione individuale ottimale nella stagione autunno/inverno. Essa deve essere eseguita almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di vaccino anti-COVID-19 o l'ultima infezione da SARS-CoV-2 nota.

Questa raccomandazione è indipendente dal numero di dosi di vaccino già somministrate e dal tipo di vaccino utilizzato.

Alle **donne incinte** senza fattori di rischio, l'UFSP e la CFV raccomandano la vaccinazione con un vaccino a mRNA<sup>3</sup> in autunno/inverno, se il medico curante la ritiene indicata dal punto di vista medico nel singolo caso in seguito a una ponderazione individuale rischi-benefici ed è attesa una temporanea maggiore protezione da un decorso grave<sup>2</sup>.

Il **personale sanitario**<sup>4</sup> può farsi vaccinare contro la COVID-19, tuttavia l'UFSP e la CFV non formulano alcuna raccomandazione per questo gruppo di persone. Alla luce dell'immunità preesistente, per le persone senza fattori di rischio la probabilità di ammalarsi gravemente è molto bassa. La vaccinazione offre a queste persone solo una protezione esigua e di breve durata dall'infezione con decorso lieve (secondo i dati di osservazione provenienti da Regno Unito, Stati Uniti e Paesi Bassi, la vaccinazione mostra solo un'efficacia del 30 % circa contro qualsiasi infezione da SARS-CoV-2, dopo 3-4 mesi la protezione scende al 10%). Non ci si può aspettare nessuna protezione rilevante dalla trasmissione. Il personale sanitario può farsi vaccinare se, in seguito a una ponderazione e a una decisione individuale, desidera ridurre leggermente il rischio di infezione.

Se occorre una vaccinazione anti-COVID-19 per viaggiare, è possibile applicare lo schema di vaccinazione in conformità all'omologazione (2 dosi di un vaccino omologato e raccomandato in Svizzera ed eventualmente una vaccinazione di richiamo). Le vaccinazioni per viaggiare avvengono al di fuori della raccomandazione di vaccinazione dell'UFSP e della CFV.

---

<sup>1</sup> Il presupposto per l'uso dei vaccini adattati alla variante XBB.1.5 è che siano omologati da Swissmedic e disponibili in Svizzera.

<sup>2</sup> Per informazioni sull'uso rientrante nell'omologazione, cfr. cap. 2.1. Per l'uso off-label occorre rispettare l'obbligo di informazione e si applicano le consuete norme in materia di responsabilità (cfr. [raccomandazioni di vaccinazione dell'UFSP che comportano un uso off-label](#) [229]).

<sup>3</sup> Attualmente, durante la gravidanza e l'allattamento non è raccomandata la vaccinazione con *Nuvaxovid*<sup>®</sup> per via dei dati sulla sicurezza tuttora insufficienti. Se una donna incinta non può farsi vaccinare con un vaccino a mRNA per motivi medici, può essere presa in considerazione una vaccinazione con *Nuvaxovid*<sup>®</sup> se da una ponderazione individuale rischi-benefici risulta che il potenziale beneficio prevale nettamente.

<sup>4</sup> In questo documento, per la vaccinazione anti-COVID-19 si intendono in particolare il personale medico e infermieristico, tutte le persone che lavorano in ambito paramedico, il personale di case di riposo e di cura, inclusi gli studenti e i tirocinanti.



## 5 Raccomandazioni per le persone con immunodeficienza

### 5.1 Persone con grave immunodeficienza

Nel gruppo a rischio di decorso grave della malattia (PPR) rientrano anche le persone con **gravi deficit del sistema immunitario (grave immunodeficienza)**. L'immunodeficienza può essere congenita, acquisita o indotta da farmaci immunosoppressori (p. es. chemioterapia, cura di malattie autoimmuni o terapie post-trapianto). Poiché queste persone presentano un rischio decisamente più elevato di decorso grave della COVID-19 e la risposta immunitaria può essere limitata, si raccomanda loro uno schema di vaccinazione speciale.

#### 5.1.1 Definizione di grave immunodeficienza

Sono considerate persone con grave immunodeficienza quelle che, al momento della vaccinazione anti-COVID-19, erano sottoposte a uno dei seguenti trattamenti immunosoppressori o soffrivano di una delle seguenti malattie:

- deplezione dei linfociti B (p. es. rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamide);
- chemioterapia ad alto dosaggio;
- terapia corticosteroidica con  $\geq 20$  mg equivalenti di prednisone/giorno,  $> 2$  settimane;
- terapia combinata con diversi medicinali immunosoppressori;
- altre terapie che causano un'immunosoppressione grave (p. es. micofenolato, ciclosporine, inibitori della Janus chinasi e simili);

#### **nonché**

- persone prima o dopo un trapianto di un organo solido;
- persone affette da un'immunodeficienza congenita con una funzione cellulare limitata dei linfociti B e T (p. es. immunodeficienza comune variabile (CVID), linfocitopenia CD4 idiopatica e simili);
- pazienti con un'infezione da HIV e linfociti CD4+  $< 200/\mu\text{l}$ ;
- pazienti in dialisi (emodialisi e dialisi peritoneale);
- pazienti con altre patologie che comportano una grave immunodeficienza equiparabile.

#### 5.1.2 Risposta ai vaccini anti-COVID-19 a mRNA in caso di grave immunodeficienza indotta da trattamenti immunosoppressori

Solitamente, dopo la vaccinazione le persone sottoposte a terapie biologiche che inibiscono le citochine (p. es. inibitori del fattore di necrosi tumorale  $\alpha$ , inibitori dell'interleuchina-6) o che comportano una leggera immunosoppressione producono anticorpi di protezione [230–233]. Nelle persone trattate con una terapia fortemente immunosoppressiva a causa di un trapianto [234–239], di patologie autoimmuni [232, 240, 241] o di tumori (p. es. leucemie [177, 242–244]), la formazione di anticorpi può essere invece limitata o completamente compromessa.

Studi condotti in questi gruppi di persone dimostrano che in particolare i trattamenti che sopprimono i linfociti B (p. es. rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamide), le chemioterapie, gli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton, le terapie ad alto dosaggio di corticosteroidi o altre terapie fortemente immunosoppressive (p. es. micofenolato, inibitori della Janus chinasi, trattamenti combinati) possono implicare una scarsa o mancata formazione di anticorpi dopo 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA. In particolare, una percentuale rilevante di persone trapiantate vaccinate non produce anticorpi. Sinora



non esiste alcun correlato sierologico di protezione e l'assenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 non esclude che sia stata sviluppata una risposta immunitaria. In caso di mancata risposta immunitaria umorale la vaccinazione può proteggere da decorsi gravi grazie alla risposta immunitaria dei linfociti T. In numerosi studi è stato possibile dimostrare che nelle persone in cura con una terapia per la deplezione dei linfociti B si può indurre una risposta dei linfociti T [245–248]. Dati scientifici evidenziano che nelle persone con grave immunodeficienza la somministrazione di 2 dosi di un vaccino a mRNA induce una risposta dei linfociti T ridotta [239], ma una terza dose di vaccino anti-COVID-19 a mRNA può migliorare la risposta vaccinale delle persone trapiantate [238, 249]. È stato possibile dimostrare in diversi studi la migliore protezione immunitaria dopo la terza dose nelle persone con grave immunodeficienza per quel che riguarda sia la risposta dei linfociti T sia la formazione di anticorpi [250–254]. Il miglioramento della risposta immunitaria dopo una terza dose di vaccino nelle persone affette da grave immunodeficienza con bassa produzione di anticorpi è coerente con le esperienze fatte con vaccini contro altri agenti patogeni.

### 5.1.3 Tempistica della vaccinazione in caso di grave immunodeficienza

Valgono le stesse raccomandazioni previste per altre vaccinazioni su persone con grave immunodeficienza [255–259]:

- Le vaccinazioni dovrebbero essere effettuate di preferenza in una fase stabile della malattia. In generale, se il trattamento della patologia lo consente, al momento della vaccinazione l'immunosoppressione dovrebbe essere ridotta al minimo possibile.
- Se è programmata una terapia immunosoppressiva o l'intensificazione di una tale terapia, alle persone finora non vaccinate si raccomanda di somministrare preliminarmente una dose di vaccino. 4 settimane dopo la vaccinazione occorre stimare mediante una sierologia se è stata sviluppata una protezione vaccinale (cfr. cap. 5.1.5). Non vi è alcun intervallo minimo da rispettare tra la vaccinazione e la terapia (non si tratta di un vaccino vivo).
- In caso di forte immunosoppressione, per esempio nella fase induttiva di una terapia immunosoppressiva con dosi elevate di glucocorticosteroidi (equivalente di prednisone  $\geq 20$  mg/giorno  $> 2$  settimane per gli adulti) o nei primi 3 mesi successivi a una terapia per la deplezione dei linfociti B, il momento della vaccinazione dovrebbe essere stabilito d'intesa con il medico specialista curante. Se possibile, in caso di terapie per la deplezione dei linfociti B, la vaccinazione non dovrebbe essere effettuata in un momento in cui i linfociti B sono completamente soppressi. Tuttavia, la vaccinazione offre una protezione anche alle persone con i linfociti B completamente soppressi, visto che si può indurre una risposta dei linfociti T [245–248].



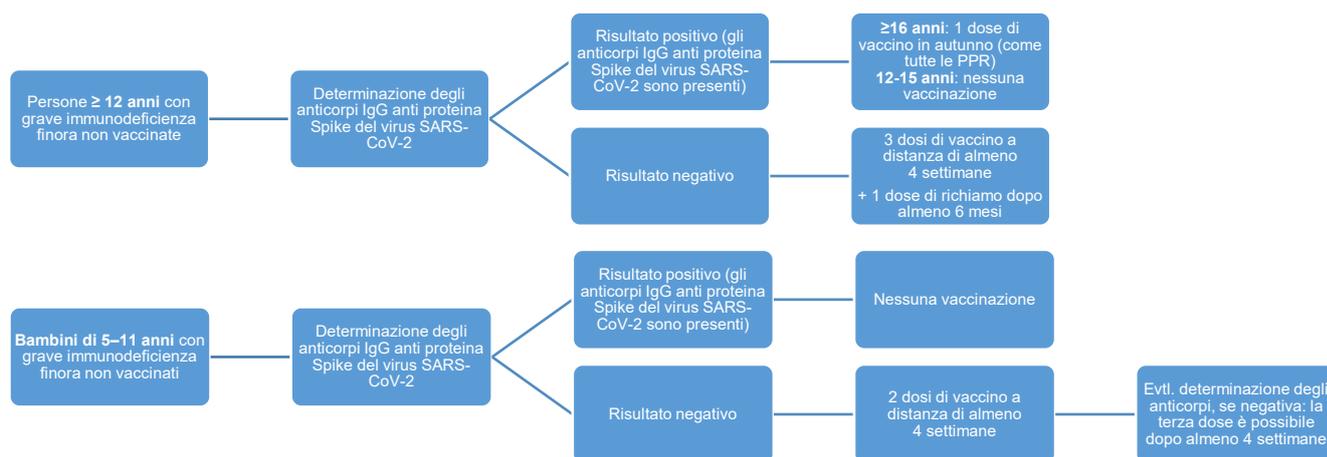
#### 5.1.4 Schema di vaccinazione per le persone con grave immunodeficienza

Per le persone con grave immunodeficienza **a partire dai 16 anni già vaccinate contro la COVID-19** (indipendentemente dal numero di dosi di vaccino già ricevute) vale la stessa raccomandazione di vaccinazione descritta per le PPR nel capitolo 4.3. Per i bambini e gli adolescenti **< 16 anni** con grave immunodeficienza e già vaccinati contro la COVID-19, si presuppone una buona protezione dai decorsi gravi e pertanto non è formulata alcuna raccomandazione di vaccinazione per l'autunno/inverno.

Per le persone con grave immunodeficienza **a partire dai 5 anni e non ancora vaccinate contro la COVID-19** andrebbe effettuata una determinazione degli anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 (cfr. cap. 5.1.5):

- In presenza di anticorpi contro il virus SARS-CoV-2 nelle persone **a partire dai 16 anni** (cfr. cap. 5.1.5), la risposta immunitaria esistente andrebbe riattivata con una singola dose di vaccino, come raccomandato per tutte le PPR e descritto nel capitolo 4.3.
- In caso di determinazione positiva di anticorpi contro il virus SARS-CoV-2 nei bambini e negli adolescenti **< 16 anni** non è raccomandata alcuna vaccinazione.

I titoli di anticorpi al limite della positività sono da considerarsi negativi. In caso di negatività, si applicano le raccomandazioni descritte di seguito e nella **Figura 1**.



**Figura 1:** Rappresentazione grafica dello schema di vaccinazione per le persone finora non vaccinate oppure con grave immunodeficienza acquisita da poco.



#### 5.1.4.1 Immunizzazione di base (3 dosi)

Per i motivi menzionati nel capitolo [5.1.2](#), alle persone  $\geq 12$  anni con grave immunodeficienza è raccomandato uno **schema di vaccinazione con 3 dosi di un vaccino a mRNA**<sup>5, 6</sup> per l'immunizzazione di base; l'intervallo minimo tra le singole dosi è di 4 settimane. Si raccomanda di effettuare le vaccinazioni preferibilmente con un vaccino a mRNA adattato per la variante in circolazione<sup>7</sup>. Questi, come anche gli altri vaccini a mRNA disponibili sono sostanzialmente idonei e raccomandati per prevenire le infezioni gravi.

- Si applicano i dosaggi descritti nel capitolo [3.1](#) (stesso dosaggio come per le dosi di vaccino singole raccomandate in autunno/inverno, anche per i vaccini *Spikevax*<sup>®</sup> adattati va utilizzato il dosaggio di 50 µg per l'immunizzazione di base).
- Alle **persone di 12–29 anni con grave immunodeficienza** è raccomandato **in via preferenziale un vaccino Comirnaty**<sup>®</sup> (cfr. cap. [3.3.3](#)). Per le persone a partire dai 30 anni, i vaccini *Comirnaty*<sup>®</sup> e *Spikevax*<sup>®</sup> sono ugualmente idonei.
- Qualora la seconda dose sia stata somministrata da più di 4 settimane, la terza deve essere somministrata il prima possibile. È bene discutere con gli specialisti curanti il momento ideale per somministrare la terza dose (intervallo minimo di 4 settimane dopo la 2<sup>a</sup> dose). Nelle persone sottoposte a terapie per la deplezione dei linfociti B, la terza dose di vaccino a mRNA deve essere somministrata idealmente non prima di 4–5 mesi dall'ultima dose del medicamento B depletivo e almeno 4 settimane prima della somministrazione successiva per consentire la migliore risposta possibile dei linfociti B.

Ai **bambini di 5–11 anni con grave immunodeficienza** è raccomandata la vaccinazione con **Comirnaty**<sup>®</sup> **10 µg (vaccino pediatrico)** se con la sierologia non sono stati rilevati anticorpi contro il virus SARS-CoV-2. **4 settimane dopo la seconda dose di vaccino** è possibile eseguire nuovamente una **determinazione degli anticorpi**. Se l'esame per la determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 è negativo, per l'immunizzazione di base si raccomanda una terza dose di vaccino a una distanza di almeno 4 settimane dalla seconda dose. Questa raccomandazione è formulata in modo più limitato poiché una terza dose in questa fascia di età è off-label e sono disponibili pochi dati al riguardo. Devono quindi ricevere la terza dose solo i bambini che presentano un titolo anticorpale indicante una protezione vaccinale incompleta.

---

<sup>5</sup> Non essendo vaccini vivi, i vaccini a mRNA possono essere somministrati alle persone immunosopresse. In linea di principio, i vaccini inattivati sono ben tollerati sia dalle persone con un buon sistema immunitario sia da quelle con immunodeficienza.

<sup>6</sup> Se una persona a partire dai 12 anni con grave immunodeficienza non può farsi vaccinare con un vaccino a mRNA per motivi medici, può essere presa in considerazione una vaccinazione con *Nuvaxovid*<sup>®</sup> (2 dosi di vaccino a distanza di 4 settimane per le persone finora non vaccinate) se da una ponderazione individuale rischi-benefici risulta che il potenziale beneficio prevale nettamente.

<sup>7</sup> I dati a disposizione sull'impiego di vaccini a mRNA adattati per l'immunizzazione di base sono pochi e si tratta di un uso off-label. Occorre rispettare l'obbligo di informazione e si applicano le consuete norme in materia di responsabilità (cfr. [raccomandazioni di vaccinazione dell'UFSP che comportano un uso off-label](#) [229]). Nell'UE l'impiego dei vaccini a mRNA bivalenti (adattati per le varianti BA.1 o BA.4/5) per l'immunizzazione di base con 2 dosi è possibile da dicembre 2022 [260] e negli Stati Uniti è omologato dal 18.4.2023 (con una dose di un vaccino a mRNA bivalente adattato alle varianti BA.4/5, [261]). In Svizzera, il vaccino *Spikevax*<sup>®</sup> *XBB.1.5* è autorizzato per la vaccinazione di persone precedentemente non vaccinate; un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi di vaccino deve essere rispettato (cfr. cap. [3.1.1](#)).



#### 5.1.4.2 Vaccinazione di richiamo (booster)

Una volta completata l'immunizzazione di base, alle **persone  $\geq 12$  anni con grave immunodeficienza** è raccomandata una **vaccinazione di richiamo** (4<sup>a</sup> dose) con un vaccino a mRNA<sup>8</sup> **a distanza di almeno 6 mesi dall'ultima dose di vaccino** o dall'ultima infezione da SARS-CoV-2 nota<sup>9</sup>. Si raccomanda di effettuare la vaccinazione preferibilmente con un vaccino a mRNA adattato per la variante in circolazione. Questi, come anche gli altri vaccini a mRNA disponibili sono sostanzialmente idonei e raccomandati per prevenire le infezioni gravi. Si applicano i dosaggi descritti nel capitolo [3.1](#).

- Agli **adolescenti di 12–15 anni con grave immunodeficienza** è raccomandato **in via preferenziale un vaccino Comirnaty<sup>®</sup>** (cfr. cap. [3.3.3](#)). Per le persone a partire dai 16 anni, i vaccini *Comirnaty<sup>®</sup>* e *Spikevax<sup>®</sup>* sono ugualmente idonei.
- In linea di principio si può utilizzare anche un altro vaccino a mRNA rispetto a quello somministrato per l'immunizzazione di base<sup>9</sup>.

#### 5.1.5 Determinazione degli anticorpi nelle persone con grave immunodeficienza

Per le persone non vaccinate con grave immunodeficienza (inclusi i bambini di 5–11 anni) è necessario rilevare attraverso una determinazione dei titoli anticorpali (**anticorpi IgG anti proteina Spike del virus SARS-CoV-2**) se è stata sviluppata una risposta immunitaria dopo una possibile infezione da SARS-CoV-2. La sierologia permette di stabilire lo schema di vaccinazione (cfr. cap. [5.1.5](#)).

La risposta anticorpale dopo l'infezione o la vaccinazione può essere molto diversa da persona a persona. Sinora non esiste alcun correlato sierologico di protezione e il mancato riscontro di anticorpi anti-SARS-CoV-2 non esclude che sia stata sviluppata una risposta immunitaria, tuttavia la presenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 nel siero viene utilizzata spesso per chiarire tale questione. Va tenuto presente che non è possibile indicare alcun valore anticorpale esatto come marker di un'avvenuta risposta immunitaria, anche perché sul mercato sono disponibili molti test differenti. Per l'interpretazione della misurazione anticorpale dovrebbero essere soddisfatti i seguenti criteri:

- la determinazione degli anticorpi avviene in un laboratorio certificato;
- il risultato è indicato secondo lo standard OMS [262] (BAU/ml);
- il risultato è indicato dal laboratorio come chiaramente positivo (anticorpi presenti) sulla base delle indicazioni del produttore o della taratura da parte del laboratorio stesso.

Nelle persone  $\geq 12$  anni con grave immunodeficienza, 4 settimane dopo la terza dose (o al termine della serie di vaccinazioni) è possibile eseguire una determinazione dei titoli anticorpali vaccinali per stabilire se è stata sviluppata una risposta immunitaria al vaccino e se eventualmente deve essere presa in considerazione una terapia di immunizzazione passiva con anticorpi monoclonali (cfr. cap. [5.1.6](#)). Una determinazione degli anticorpi è raccomandata anche alle persone per le quali è previsto un trattamento di immunosoppressione (cfr. cap. [5.1.3](#)) ed è inoltre possibile nei bambini di 5–11 anni con grave immunodeficienza 4 settimane dopo la seconda dose di vaccino (cfr. cap. [5.1.4.1](#)).

L'indicazione di una determinazione dei titoli anticorpali dopo una vaccinazione anti-COVID-19 si applica solo a questo speciale gruppo di pazienti con grave immunodeficienza. Per la popolazione sana, la determinazione degli anticorpi è espressamente non raccomandata, sia prima sia dopo la vaccinazione. **I costi delle analisi per la determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 secondo la presente raccomandazione sono assunti solo per le persone con grave immunodeficienza.**

---

<sup>8</sup> Se una persona a partire dai 18 anni affetta da grave immunodeficienza non può farsi vaccinare con un vaccino a mRNA per motivi medici, può essere presa in considerazione una vaccinazione di richiamo con *Nuvaxovid<sup>®</sup>* se da una ponderazione individuale rischi-benefici risulta che il potenziale beneficio prevale nettamente.

<sup>9</sup> Per informazioni sull'uso rientrante nell'omologazione, cfr. cap. [2.1](#). Per l'uso off-label occorre rispettare l'obbligo di informazione e si applicano le consuete norme in materia di responsabilità (cfr. [raccomandazioni di vaccinazione dell'UFSP che comportano un uso off-label](#) [229]).



### 5.1.6 Impiego di terapie con anticorpi monoclonali in caso di infezione da SARS-CoV-2 e immunizzazione passiva per le persone con grave immunodeficienza

Per i pazienti con grave immunodeficienza, in caso di **infezione da SARS-CoV-2** occorre prendere in considerazione, indipendentemente dallo stato vaccinale, una **terapia con antivirali ad azione diretta (DAA) o eventualmente anticorpi monoclonali**.

Per le **persone con grave immunodeficienza** con una risposta immunitaria molto scarsa o nulla alla vaccinazione anti-COVID-19 occorre prendere in considerazione una **terapia d'immunizzazione passiva** (prevenzione) con anticorpi monoclonali, tenendo conto dell'efficacia attesa contro la variante di SARS-CoV-2 in circolazione (cfr. [raccomandazioni della Società svizzera di malattie infettive, in tedesco](#) [263]). Dopo la somministrazione di anticorpi monoclonali non è necessario rispettare un intervallo minimo prima di una vaccinazione contro il SARS-CoV-2 [165].

## 5.2 Persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali

L'indicazione per la vaccinazione anti-COVID-19 delle persone che hanno subito un trapianto autologo o allogenico di cellule staminali è posta dal centro di trapianto che l'ha eseguito o d'intesa con quest'ultimo. Le seguenti raccomandazioni si basano sull'attuale [raccomandazione della European Society for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT; \[264\]\)](#).

Dall'analisi rischi-benefici per le persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali emergono molti vantaggi della vaccinazione anti-COVID-19. L'evidenza disponibile mostra che la vaccinazione nelle persone che hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è sicura e che la risposta immunitaria umorale è efficace ed elevata [243, 265–274]: dopo 2 dosi di un vaccino a mRNA è stato possibile osservare la formazione di anticorpi nel 69–85 per cento dei partecipanti agli studi. La terza dose di vaccino aumenta il titolo di anticorpi neutralizzanti in particolare contro le varianti di Omicron. In uno studio di coorte condotto in Francia è stato possibile dimostrare che nel 41 per cento dei pazienti che dopo la seconda dose non avevano sviluppato una risposta immunitaria umorale era possibile rilevarne una dopo la terza dose [266].

L'evidenza mostra che il profilo di sicurezza dei vaccini a mRNA è paragonabile a quello nelle persone senza fattori di rischio. Tuttavia alcuni studi indicano che una vaccinazione anti-COVID-19 nelle persone che hanno subito un HSCT può peggiorare o causare una malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) [264]. Questo possibile effetto collaterale della vaccinazione anti-COVID-19 deve essere considerato nella scelta della tempistica (cfr. cap. [5.2.1](#)).

Analogamente ad altri pazienti con grave immunodeficienza, si consiglia di vaccinare chi ha subito un trapianto di cellule staminali con un vaccino a mRNA (cfr. cap. [5.1](#)). Nella scelta della tempistica della vaccinazione si dovrebbe tener conto del fatto che la vaccinazione induce una migliore risposta immunitaria se viene effettuata a una certa distanza di tempo dal trapianto (cfr. cap. [5.2.1](#)). Non è ancora stata stabilita la serie di vaccinazioni più efficace per indurre un'immunità buona e duratura per l'immunizzazione di base, è però logico raccomandare uno schema a 3 dosi.



### 5.2.1 Schema e tempistica di vaccinazione per le persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali

**La vaccinazione deve essere effettuata indipendentemente dal fatto che la persona abbia contratto la COVID-19 o sia stata vaccinata prima del trapianto.** Non è necessario un intervallo minimo tra una vaccinazione anti-COVID-19 con un vaccino a mRNA e altre vaccinazioni.

In considerazione del fatto che dopo un trapianto di cellule staminali la memoria immunologica non è più presente, non è necessaria la sierologia per stabilire lo schema di vaccinazione. Come per le persone con grave immunodeficienza nelle quali non sono stati rilevati anticorpi contro il virus SARS-CoV-2, lo schema di vaccinazione raccomandato include 3 dosi di vaccino per l'immunizzazione di base e una vaccinazione di richiamo dopo 6 mesi con un vaccino a mRNA (cfr. cap. 5.1.4). Dopo la terza dose di vaccino si può valutare per mezzo di una sierologia se è stata sviluppata una risposta immunitaria (cfr. cap. 5.1.5).

La vaccinazione non dovrebbe avvenire prima di 3 mesi dopo il trapianto di cellule staminali, dato che non è noto se una vaccinazione effettuata prima abbia un qualsiasi effetto protettivo. La vaccinazione induce una migliore risposta immunitaria se viene effettuata a maggiore distanza di tempo dal trapianto (6 mesi). Nella scelta della tempistica va inoltre tenuto conto della situazione epidemiologica (aumento del numero di casi atteso nella stagione fredda) e del rischio che la vaccinazione possa peggiorare una malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD).

La vaccinazione deve essere **rimandata** in caso di:

- forma grave di malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) di grado III–IV;
- somministrazione di anticorpi anti-CD20 o altri medicinali per la deplezione dei linfociti B negli ultimi 6 mesi;
- pazienti in terapia con linfociti T con recettore chimerico dell'antigene (CAR-T) nei quali è comparsa un'aplasia dei linfociti B prima di 6 mesi dopo la terapia;
- terapia recente con immunoglobulina anti-timociti (ATG) o alemtuzumab.

Per la scelta e il dosaggio del vaccino valgono le raccomandazioni descritte nel capitolo [3.1](#).

Ai **bambini di 5–11 anni che hanno subito un trapianto di cellule staminali** è raccomandata una determinazione degli anticorpi 4 settimane dopo la seconda dose di vaccino. Se sono presenti anticorpi anti-SARS-CoV-2, non occorre somministrare la terza dose di vaccino. Ciò corrisponde allo schema vaccinale raccomandato ai bambini con grave immunodeficienza dopo una determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 negativa e descritto nel capitolo [5.1.4](#).



## 6 Raccomandazione per la vaccinazione anti-COVID-19 delle persone con allergie (procedura secondo l'anamnesi delle allergie)

La seguente sintesi si basa sulla raccomandazione della Società svizzera di allergologia e immunologia (SSAI).

Anamnesi delle allergie	Procedura
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alimenti</li> <li>Aeroallergeni e allergeni inalatori</li> <li>Veleno di insetti/imenotteri</li> <li>Medicamenti a somministrazione orale, rettale o parenterale, se identificati</li> <li>Medicamenti non testati con reazioni esclusivamente cutanee</li> <li>Anamnesi familiare positiva alle allergie</li> <li>Immunoterapia in corso con allergeni<sup>1)</sup> (desensibilizzazione, SCIT, SLIT)</li> <li>Esantema nel punto di inoculazione («braccio COVID») dopo una somministrazione precedente del vaccino</li> </ul>	<p>La vaccinazione può essere somministrata.</p> <p>15 minuti di osservazione dopo la prima dose.</p> <p>Se la prima dose è stata ben tollerata, 5 minuti di osservazione dopo le dosi successive.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grave anafilassi (grado III/IV) con cause scatenanti incerte o non ancora accertate</li> <li>Anafilassi idiopatica</li> </ul>	<p>D'intesa con un medico specialista in allergologia e immunologia clinica:</p> <p>se è possibile vaccinare, 30 minuti di osservazione dopo la vaccinazione o a seconda della raccomandazione dello specialista.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mastocitosi (cutanea o sistemica)</li> <li>Triptasi sierica basale elevata già nota</li> <li>Orticaria cronica o sindrome da attivazione dei mastociti</li> </ul>	<p>La vaccinazione può essere somministrata alle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pretrattamento a base di antistaminico H1 (1 compressa 60 minuti prima della vaccinazione)</li> <li>30 minuti di osservazione dopo la vaccinazione</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Reazione generale/anafilassi a componenti del vaccino</li> <li>Sensibilità immediata nota o sospetta al glicole polietilenico (PEG, macrogol: <i>Comirnaty</i><sup>®</sup>, <i>Spikevax</i><sup>®</sup>), alla trometamina (trometamolo, TRIS: <i>Spikevax</i><sup>®</sup>, <i>Comirnaty</i><sup>®</sup> formulazione pediatrica e <i>Comirnaty</i><sup>®</sup> dispersione iniettabile pronta all'uso) o al polisorbato 80 (E 433)<sup>2)</sup>: <i>Nuvaxovid</i><sup>®</sup>, nonché alle saponine (<i>Nuvaxovid</i><sup>®</sup>) o adiuvante Matrix-M (<i>Nuvaxovid</i><sup>®</sup>)</li> <li>Anafilassi dopo una somministrazione precedente del vaccino</li> </ul>	<p>Controindicazione relativa o assoluta alla vaccinazione.</p> <p>Accertamento da parte di un medico specialista in allergologia e immunologia clinica.</p>

<sup>1)</sup> Per escludere la comparsa simultanea di effetti indesiderati dell'immunoterapia con allergeni sottocutanea e della vaccinazione anti-COVID-19, si consiglia di non eseguire le due iniezioni lo stesso giorno.

<sup>2)</sup> Se in precedenza i vaccini *Revaxis*<sup>®</sup> (dT-IPV) o *FluarixTetra*<sup>®</sup> (vaccino antinfluenzale) sono stati ben tollerati, si può presupporre una buona tollerabilità del polisorbato 80. I vaccini *Boostrix*<sup>®</sup> (dTpa), *Boostrix Polio*<sup>®</sup> (dTpa-IPV) e *Influvac Tetra*<sup>®</sup> (influenza) invece contengono solo tracce di polisorbato 80. *VaxigripTetra*<sup>®</sup> (influenza) infine non contiene polisorbato 80.



## Bibliografia

- 1 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP e Commissione federale per le vaccinazioni CFV. Raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19: (validità dal 02.10.2023). Available from: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/it/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/covid-19-impfempfehlung-herbst-2022.pdf.download.pdf/raccomandazione-di-vaccinazione-anti-covid-19.pdf>.
- 2 World Health Organization (WHO). Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic: 5 May 2023 [2023 Aug 25]. Available from: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
- 3 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP e Commissione federale per le vaccinazioni CFV. Strategia di vaccinazione anti-COVID-19: 29.11.2023. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/dokumente-fuer-gesundheitsfachpersonen.html>.
- 4 Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet. Infectious diseases* 2022;22(9):1293–302. 10.1016/S1473-3099(22)00320-6.
- 5 Meslé MM, Brown J, Mook P, Hagan J, Pastore R, Bundle N et al. Estimated number of deaths directly averted in people 60 years and older as a result of COVID-19 vaccination in the WHO European Region, December 2020 to November 2021. *Euro surveillance bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2021;26(47). 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.47.2101021.
- 6 Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL et al. Household transmission of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Denmark. *Nature communications* 2022;13(1):5573. 10.1038/s41467-022-33328-3.
- 7 Davies M-A, Morden E, Rousseau P, Arendse J, Bam J-L, Boloko L et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during resurgence driven by Omicron lineages BA.4 and BA.5 compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2022;127:63–8. 10.1016/j.ijid.2022.11.024.
- 8 Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome MJ et al. Clinical severity of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 lineages compared to BA.1 and Delta in South Africa. *Nature communications* 2022;13(1):5860. 10.1038/s41467-022-33614-0.
- 9 Leiner J, Pellissier V, Hohenstein S, König S, Schuler E, Möller R et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients during B.1.1.529 (Omicron) dominance compared to B.1.617.2 (Delta) in 89 German hospitals. *BMC Infectious Diseases* 2022;22(1):802. 10.1186/s12879-022-07781-w.
- 10 UK Health Security Agency (UKHSA). SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 32 - 17 December 2021. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1042688/RA\\_Technical\\_Briefing\\_32\\_DRAFT\\_17\\_December\\_2021\\_2021\\_12\\_17.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042688/RA_Technical_Briefing_32_DRAFT_17_December_2021_2021_12_17.pdf).
- 11 World Health Organization (WHO). Severity of disease associated with Omicron variant as compared with Delta variant in hospitalized patients with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. Geneva; 2022.
- 12 Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. Preprint, medRxiv 2022. 10.1101/2021.12.30.21268495.
- 13 Amati R, Frei A, Kaufmann M, Sabatini S, Pellaton C, Fehr J et al. Functional immunity against SARS-CoV-2 in the general population after a booster campaign and the Delta and Omicron waves, Switzerland, March 2022. *Eurosurveillance* 2022;27(31). 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.31.2200561.
- 14 Frei A, Kaufmann M, Amati R, Butty Dettwiler A, Wyl V von, Annoni AM et al. Development of hybrid immunity during a period of high incidence of Omicron infections. *International journal of epidemiology* 2023. 10.1093/ije/dyad098.
- 15 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP e Commissione federale per le vaccinazioni CFV. Carico di malattia della COVID-19 (stato: giugno 2022). Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/dokumente-fuer-gesundheitsfachpersonen.html>.
- 16 European Centre for Disease Prevention and Control. Interim public health considerations for COVID-19 vaccination roll-out during 2023: 5. April 2023. Stockholm: ECDC.
- 17 Kislaya I, Machado A, Magalhães S, Rodrigues AP, Franco R, Leite PP et al. COVID-19 mRNA vaccine effectiveness (second and first booster dose) against hospitalisation and death during Omicron BA.5 circulation: cohort study based on electronic health records, Portugal, May to July 2022. *Euro surveillance bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2022;27(37). 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.37.2200697.
- 18 Grewal R, Kitchen SA, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Costa AP et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022;378:e071502. 10.1136/bmj-2022-071502.
- 19 Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *New England Journal of Medicine* 2022;286(18):1712–1720. 10.1056/NEJMoa2201570.
- 20 Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *The New England journal of medicine* 2022;386(17):1603–14. 10.1056/NEJMoa2201688.



- 21 Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, Boltzansky B, Bodenheimer O, Diamant ZH et al. Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and COVID-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities. *JAMA internal medicine* 2022. 10.1001/jamainternmed.2022.2658.
- 22 Arbel R, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Beckenstein T, Yaron S et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. *Nature medicine* 2022. 10.1038/s41591-022-01832-0.
- 23 Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022;377:e071113. 10.1136/bmj-2022-071113.
- 24 Grewal R, Nguyen L, Buchan SA, Wilson SE, Nasreen S, Austin PC et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccine booster doses against Omicron severe outcomes. *Nature communications* 2023;14(1):1273. 10.1038/s41467-023-36566-1.
- 25 Johnson AG, Linde L, Payne AB, Ali AR, Aden V, Armstrong B et al. Notes from the Field: Comparison of COVID-19 Mortality Rates Among Adults Aged ≥65 Years Who Were Unvaccinated and Those Who Received a Bivalent Booster Dose Within the Preceding 6 Months - 20 U.S. Jurisdictions, September 18, 2022-April 1, 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(24):667–9. 10.15585/mmwr.mm7224a6.
- 26 Fabiani M, Mateo-Urdiales A, Sacco C, Fotakis EA, Rota MC, Petrone D et al. Protection against severe COVID-19 after second booster dose of adapted bivalent (original/Omicron BA.4-5) mRNA vaccine in persons ≥ 60 years, by time since infection, Italy, 12 September to 11 December 2022. *Euro surveillance bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2023;28(8). 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2300105.
- 27 Wei Y, Jia KM, Zhao S, Hung CT, Mok CKP, Poon PKM et al. Estimation of Vaccine Effectiveness of CoronaVac and BNT162b2 Against Severe Outcomes Over Time Among Patients With SARS-CoV-2 Omicron. *JAMA network open* 2023;6(2):e2254777. 10.1001/jamanetworkopen.2022.54777.
- 28 DeCuir J, Surie D, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ et al. Effectiveness of Monovalent mRNA COVID-19 Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death Among Immunocompetent Adults During the Omicron Variant Period - IVY Network, 19 U.S. States, February 1, 2022-January 31, 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(17):463–8. 10.15585/mmwr.mm7217a3.
- 29 Townsend JP, Hassler HB, Sah P, Galvani AP, Dornburg A. The durability of natural infection and vaccine-induced immunity against future infection by SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2022;119(31):e2204336119. 10.1073/pnas.2204336119.
- 30 Lin D-Y, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Wheeler B, Young H et al. Effectiveness of Bivalent Boosters against Severe Omicron Infection. *The New England journal of medicine* 2023;388(8):764–6. 10.1056/NEJMc2215471.
- 31 Ssentongo P, Ssentongo AE, Voleti N, Groff D, Sun A, Ba DM et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2022;22(1):439. 10.1186/s12879-022-07418-y.
- 32 Hansen CH, Friis NU, Bager P, Stegger M, Fonager J, Fomsgaard A et al. Risk of reinfection, vaccine protection, and severity of infection with the BA.5 omicron subvariant: a nation-wide population-based study in Denmark. *The Lancet. Infectious diseases* 2023;23(2):167–76. 10.1016/S1473-3099(22)00595-3.
- 33 UK Health Security Agency (UKHSA). COVID-19 vaccine surveillance report: Week 23: 8 June 2023. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1164943/vaccine-surveillance-report-2023-week-23.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1164943/vaccine-surveillance-report-2023-week-23.pdf).
- 34 Tan ST, Kwan AT, Rodríguez-Barraquer I, Singer BJ, Park HJ, Lewnard JA et al. Infectiousness of SARS-CoV-2 breakthrough infections and reinfections during the Omicron wave. *Nature medicine* 2023;29(2):358–65. 10.1038/s41591-022-02138-x.
- 35 Andersson NW, Thiesson EM, Baum U, Pihlström N, Starrfelt J, Faksová K et al. Comparative effectiveness of bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA booster vaccines among adults aged ≥50 years in Nordic countries: nationwide cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2023;382:e075286. 10.1136/bmj-2022-075286.
- 36 Auvigne V, Tamandjou Tchuem CR, Schaeffer J, Vaux S, Du Parent Chatelet I. Protection against symptomatic SARS-CoV-2 infection conferred by the Pfizer-BioNTech Original/BA.4-5 bivalent vaccine compared to the mRNA Original monovalent vaccines - A matched cohort study in France. *Vaccine* 2023. 10.1016/j.vaccine.2023.07.071.
- 37 Iavarone C, O'hagan DT, Yu D, Delahaye NF, Ulmer JB. Mechanism of action of mRNA-based vaccines. *Expert review of vaccines* 2017;16(9):871–81. 10.1080/14760584.2017.1355245.
- 38 Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Molecular therapy the journal of the American Society of Gene Therapy* 2019;27(4):757–72. 10.1016/j.ymthe.2019.01.020.
- 39 Lutz J, Lazzaro S, Habbedine M, Schmidt KE, Baumhof P, Mui BL et al. Unmodified mRNA in LNPs constitutes a competitive technology for prophylactic vaccines. *NPJ vaccines* 2017;2:29. 10.1038/s41541-017-0032-6.
- 40 Wadman M. The long shot. *Science* 2020;370(6517):649–53. 10.1126/science.370.6517.649.
- 41 Shinde V, Cho I, Plested JS, Agrawal S, Fiske J, Cai R et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adsorbed nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious diseases* 2022;22(1):73–84. 10.1016/S1473-3099(21)00192-4.
- 42 Dato MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2021;397(10287):1809–18. 10.1016/S0140-6736(21)00943-0.



- 43 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine* 2020. 10.1056/NEJMoa2034577.
- 44 Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine* 2021;385(19):1761–73. 10.1056/NEJMoa2110345.
- 45 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Follmann D, Neuzil KM, August A et al. Phase 3 Trial of mRNA-1273 during the Delta-Variant Surge. *The New England journal of medicine* 2021;385(26):2485–7. 10.1056/NEJMc2115597.
- 46 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020. 10.1056/NEJMoa2035389.
- 47 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine* 2021;385(13):1172–83. 10.1056/NEJMoa2107659.
- 48 Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022. 10.1038/s41586-022-04980-y.
- 49 Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, Selvaraj M et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell* 2022;185(14):2422-2433.e13. 10.1016/j.cell.2022.06.005.
- 50 Hachmann NP, Miller J, Collier A-RY, Ventura JD, Yu J, Rowe M et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *The New England journal of medicine* 2022;387(1):86–8. 10.1056/NEJMc2206576.
- 51 Wang Q, Guo Y, Iketani S, Nair MS, Li Z, Mohri H et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, & BA.5. *Nature* 2022. 10.1038/s41586-022-05053-w.
- 52 Quandt Jasmin, Muik Alexander, Salisch Nadine, Lui Bonny Gaby, Lutz Sebastian, Krüger Kimberly et al. Omicron BA.1 breakthrough infection drives cross-variant neutralization and memory B cell formation against conserved epitopes. *Science immunology*;0(0):eabq2427. 10.1126/sciimmunol.abq2427.
- 53 Khan K, Karim F, Ganga Y, Bernstein M, Jule Z, Reedoy K et al. Omicron BA.4/BA.5 escape neutralizing immunity elicited by BA.1 infection. *Nature communications* 2022;13(1):4686. 10.1038/s41467-022-32396-9.
- 54 Lewnard JA, Hong V, Kim JS, Shaw SF, Lewin B, Takhar H et al. Association of SARS-CoV-2 BA.4/BA.5 Omicron lineages with immune escape and clinical outcome. *Nature communications* 2023;14(1):1407. 10.1038/s41467-023-37051-5.
- 55 Kislaya I, Casaca P, Borges V, Sousa C, Ferreira BI, Fernandes E et al. SARS-CoV-2 BA.5 vaccine breakthrough risk and severity compared with BA.2: a case-case and cohort study using Electronic Health Records in Portugal. Preprint, medRxiv 2022. 10.1101/2022.07.25.22277996.
- 56 Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2021;398(10309):1407–16. 10.1016/S0140-6736(21)02183-8.
- 57 Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *New England Journal of Medicine* 2022;386(8):744–56. 10.1056/NEJMoa2116597.
- 58 Covid-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2023;401(10379):833–42. 10.1016/S0140-6736(22)02465-5.
- 59 Carazo S, Skowronski DM, Brisson M, Sauvageau C, Brousseau N, Gilca R et al. Estimated Protection of Prior SARS-CoV-2 Infection Against Reinfection With the Omicron Variant Among Messenger RNA-Vaccinated and Nonvaccinated Individuals in Quebec, Canada. *JAMA network open* 2022;5(10):e2236670. 10.1001/jamanetworkopen.2022.36670.
- 60 Michlmayr D, Hansen CH, Gubbels SM, Valentiner-Branth P, Bager P, Obel N et al. Observed protection against SARS-CoV-2 reinfection following a primary infection: A Danish cohort study among unvaccinated using two years of nationwide PCR-test data. *The Lancet Regional Health - Europe* 2022;20:100452. 10.1016/j.lanepe.2022.100452.
- 61 Vicentini M, Venturelli F, Mancuso P, Bisaccia E, Zerbini A, Massari M et al. Risk of SARS-CoV-2 reinfection by vaccination status, predominant variant and time from prior infection: a cohort study, Reggio Emilia province, Italy, February 2020 to February 2023. *Euro surveillance bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2023;28(13). 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.13.2200494.
- 62 Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *New England Journal of Medicine* 2022. 10.1056/NEJMc2202542.
- 63 Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. Association of Receiving a Fourth Dose of the BNT162b Vaccine With SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel. *JAMA network open* 2022;5(8):e2224657. 10.1001/jamanetworkopen.2022.24657.
- 64 Breznik JA, Rahim A, Kajaks T, Hagerman M, Bilaver L, Colwill K et al. Protection From Omicron Infection in Residents of Nursing and Retirement Homes in Ontario, Canada. *Journal of the American Medical Directors Association* 2023;96:e0207721. 10.1016/j.jamda.2023.02.105.
- 65 Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022;377. 10.1136/bmj-2022-071113.
- 66 Collie S, Nayager J, Bamford L, Bekker L-G, Zylstra M, Gray G. Effectiveness and Durability of the BNT162b2 Vaccine against Omicron Sublineages in South Africa. *The New England journal of medicine* 2022;387(14):1332–3. 10.1056/NEJMc2210093.
- 67 Møller Kirsebom FC, Andrews N, Stowe J, Groves N, Chand M, Ramsay M et al. Effectiveness of the COVID-19 vaccines against hospitalisation with Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5 in England. *The Lancet Regional Health - Europe* 2022;23:100537. 10.1016/j.lanepe.2022.100537.
- 68 Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker L-G, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2119270.



- 69 Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, Sy LS, Talarico CA, Tian Y et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 omicron and delta variants. medRxiv 2022. 10.1101/2022.01.07.22268919.
- 70 Stowe J, Andrews N, Kirsebom F, Ramsay M, Bernal JL. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation, a test negative case-control study. *Nature communications* 2022;13. 10.1038/s41467-022-33378-7.
- 71 Baum U, Poukka E, Leino T, Kilpi T, Nohynek H, Palmu AA. High vaccine effectiveness against severe COVID-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron. *BMC Infectious Diseases* 2022;22(1):816. 10.1186/s12879-022-07814-4.
- 72 Tenforde MW, Self WH, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK et al. Effectiveness of mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Invasive Mechanical Ventilation and Death - United States, March 2021-January 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(12):459–65. 10.15585/mmwr.mm7112e1.
- 73 UK Health Security Agency (UKHSA). Effectiveness of 3 doses of COVID-19 vaccines against symptomatic COVID-19 and hospitalisation in adults aged 65 years and older: Monitoring reports of the effectiveness of COVID-19 vaccination [2023 Oct 2]. Available from: <https://khub.net/documents/135939561/338928724/Effectiveness+of+3+doses+of+COVID-19+vaccines+against+symptomatic+COVID-19+and+hospitalisation+in+adults+aged+65+years+and+older.pdf/ab8f3558-1e16-465c-4b92-56334b6a832a>.
- 74 UK Health Security Agency (UKHSA). Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospitalisation with the Omicron variant in adults aged 75 years and older: Monitoring reports of the effectiveness of COVID-19 vaccination [2023 Oct 2]. Available from: <https://khub.net/documents/135939561/390853656/VE+against+hospitalisation+with+the+Omicron+variant.pdf/15c56838-2c55-5592-2653-7aeca3e24cfe?>
- 75 International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, World Health Organization, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review. Forest Plots: Vaccine Effectiveness of Bivalent Ancestral Strain/Omicron-based Vaccines; 2023. Available from: [https://view-hub.org/sites/default/files/2023-03/COVID19%20VE%20Studies\\_Bivalent%20VE%20Plots.pdf](https://view-hub.org/sites/default/files/2023-03/COVID19%20VE%20Studies_Bivalent%20VE%20Plots.pdf).
- 76 European Centre for Disease Prevention and Control. Preliminary public health considerations for COVID-19 vaccination strategies in the second half of 2022: 18. July 2022. Stockholm: ECDC.
- 77 Lin D-Y, Gu Y, Xu Y, Wheeler B, Young H, Sunny SK et al. Association of Primary and Booster Vaccination and Prior Infection With SARS-CoV-2 Infection and Severe COVID-19 Outcomes. *JAMA* 2022;328(14):1415–26. 10.1001/jama.2022.17876.
- 78 Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Frankland TB, Ackerson BK et al. BNT162b2 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5. *The Lancet. Infectious diseases* 2022;22(12):1663–5. 10.1016/S1473-3099(22)00692-2.
- 79 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *New England Journal of Medicine* 2022;386(16):1532–46. 10.1056/NEJMoa2119451.
- 80 Keeton R, Tincho MB, Ngomti A, Baguma R, Benede N, Suzuki A et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. *Nature* 2022;603(7901):488–92. 10.1038/s41586-022-04460-3.
- 81 Jacobsen H, Cobos Jiménez V, Sitaras I, Bar-Zeev N, Čičin-Šain L, Higdon MM et al. Post-vaccination T cell immunity to omicron. *Frontiers in immunology* 2022;13:944713. 10.3389/fimmu.2022.944713.
- 82 Gao Y, Cai C, Grifoni A, Müller TR, Niessl J, Olofsson A et al. Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize the Omicron variant. *Nature medicine* 2022;28(3):472–6. 10.1038/s41591-022-01700-x.
- 83 Muik A, Lui BG, Quandt J, Diao H, Fu Y, Bacher M et al. Progressive loss of conserved spike protein neutralizing antibody sites in Omicron sublineages is balanced by preserved T cell immunity. *Cell reports* 2023;42(8):112888. 10.1016/j.celrep.2023.112888.
- 84 Collier A-RY, Yu J, McMahan K, Liu J, Chandrashekar A, Maron JS et al. Differential Kinetics of Immune Responses Elicited by Covid-19 Vaccines. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2115596.
- 85 Yu F, Tai W, Cheng G. T-cell immunity: a barrier to Omicron immune evasion. *Signal transduction and targeted therapy* 2022;7(1):297. 10.1038/s41392-022-01142-4.
- 86 Arbel R, Peretz A, Sergienko R, Friger M, Beckenstein T, Duskin-Bitan H et al. Effectiveness of a bivalent mRNA vaccine booster dose to prevent severe COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study. *The Lancet. Infectious diseases* 2023. 10.1016/S1473-3099(23)00122-6.
- 87 Surie D, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Vaccine Effectiveness in Preventing COVID-19-Associated Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged ≥65 Years - IVY Network, 18 States, September 8-November 30, 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(5152):1625–30. 10.15585/mmwr.mm715152e2.
- 88 Poukka E, Nohynek H, Goebeler S, Leino T, Baum U. Bivalent booster effectiveness against severe COVID-19 outcomes in Finland, September 2022 – March 2023. Preprint, medRxiv 2023. 10.1101/2023.03.02.23286561.
- 89 Lin D-Y, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Sunny SK, Moore Z. Durability of Bivalent Boosters against Omicron Subvariants. *The New England journal of medicine* 2023;388(19):1818–20. 10.1056/NEJMc2302462.
- 90 Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, Smith ZR, Britton A, Wiegand RE et al. Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection - Increasing Community Access to Testing Program, United States, September-November 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(48):1526–30. 10.15585/mmwr.mm7148e1.
- 91 Huijberts AJ, Gier B de, Hoeve CE, Melker HE de, Hahné SJ, den Hartog G et al. Effectiveness of bivalent mRNA booster vaccination against SARS-CoV-2 Omicron infection, the Netherlands, September to December 2022. *Euro surveillance*



- bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 2023;28(7). 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.7.2300087.
- 92 Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *The Lancet Infectious diseases* 2023;23(5):556–67. 10.1016/S1473-3099(22)00801-5.
- 93 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *The New England journal of medicine* 2022;386(6):531–43. 10.1056/NEJMoa2116185.
- 94 Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *The New England journal of medicine* 2021;384(20):1899–909. 10.1056/NEJMoa2103055.
- 95 Munro APS, Feng S, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *The Lancet Infectious diseases*. 10.1016/S1473-3099(22)00271-7.
- 96 Bhiman JN, Richardson SI, Lambson BE, Kgagudi P, Mzindle N, Kaldine H et al. Novavax NVX-COV2373 triggers neutralization of Omicron sub-lineages. *Scientific reports* 2023;13(1):1222. 10.1038/s41598-023-27698-x.
- 97 Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 15, 2023 Meeting Presentation- Novavax: Data in Support of 2023-2024 Vaccine Update.
- 98 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP. COVID-19 Svizzera - Varianti del virus: Informazioni sulla situazione attuale, stato al 22 agosto 2023 [2023 Aug 28]. Available from: [https://www.covid19.admin.ch/it/epidemiologic/virus-variants?variantZoomHospSeg=2023-01-01\\_2023-06-11](https://www.covid19.admin.ch/it/epidemiologic/virus-variants?variantZoomHospSeg=2023-01-01_2023-06-11).
- 99 European Centre for Disease Prevention and Control. Implications for the EU/EEA of the spread of the SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 sub-lineage for the EU/EEA: 13 January 2023. Stockholm: ECDC; 2023.
- 100 World Health Organization (WHO). XBB.1.5 Rapid risk assessment, 11 January 2023. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/11jan2023\\_xbb15\\_rapid\\_risk\\_assessment.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/11jan2023_xbb15_rapid_risk_assessment.pdf).
- 101 Link-Gelles R, Ciesla AA, Roper LE, Scobie HM, Ali AR, Miller JD et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Booster Dose Vaccine Effectiveness in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-Related Sublineages Among Immunocompetent Adults - Increasing Community Access to Testing Program, United States, December 2022-January 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(5):119–24. 10.15585/mmwr.mm7205e1.
- 102 WHO Technical Advisory Group on COVID-19 Vaccine Composition (TAG-CO-VAC). Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines: 18 May 2023. Available from: <https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>.
- 103 Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 15, 2023 Meeting Presentation- Moderna: COVID19 Variant Vaccines.
- 104 Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 15, 2023 Meeting Presentation- Pfizer: 2023-2024 COVID19 Vaccine Formula- Clinical and Preclinical Supportive Data.
- 105 Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious diseases* 2022;22(4):e102-e107. 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
- 106 Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA* 2022;328(16):1604–15. 10.1001/jama.2022.18931.
- 107 Du M, Ma Y, Deng J, Liu M, Liu J. Comparison of Long COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health* 2022;19(23). 10.3390/ijerph192316010.
- 108 Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2023;183(6):566–80. 10.1001/jamainternmed.2023.0750.
- 109 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP. Informazioni sulla condizione post-COVID-19 [2023 Oct 2]. Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/it/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/post-covid-19-erkrankung/informationen-post-covid-19-erkrankung.html>.
- 110 Brannock MD, Chew RF, Preiss AJ, Hadley EC, McMurry JA, Leese PJ et al. Long COVID Risk and Pre-COVID Vaccination: An EHR-Based Cohort Study from the RECOVER Program. Preprint, medRxiv 2022. 10.1101/2022.10.06.22280795.
- 111 UK Health Security Agency (UKHSA). The effectiveness of vaccination against long COVID: A rapid evidence briefing [2023 Oct 2]. Available from: <https://ukhsa.koha-ptfs.co.uk/cgi-bin/koha/opac-retrieve-file.pl?id=fe4f10cd3cd509fe045ad4f72ae0dfff>.
- 112 Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health* 2022;19(19). 10.3390/ijerph191912422.
- 113 Ballouz T, Menges D, Kaufmann M, Amati R, Frei A, Wyl V von et al. Post COVID-19 condition after Wildtype, Delta, and Omicron SARS-CoV-2 infection and prior vaccination: Pooled analysis of two population-based cohorts. *PLoS one* 2023;18(2):e0281429. 10.1371/journal.pone.0281429.



- 114 CDC COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR* 2021.
- 115 Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged  $\geq 12$  Years - United States, August 31-October 23, 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(44):1401–6. 10.15585/mmwr.mm7144a3.
- 116 Swissmedic. Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera - 26. aggiornamento: 01.07.2022 [2023 Aug 28]. Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-vaccines-safety-update-16.html>.
- 117 Swissmedic. Vigilance-News Edition 28 - mai 2022 [2023 Aug 25]. Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance/vigilance-news/vigilance-news/vigilance-news-28.html>.
- 118 Hause AM, Marquez P, Zhang B, Su JR, Myers TR, Gee J et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Children Aged 5-11 Years - United States, October 12-January 1, 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(2):39–43. 10.15585/mmwr.mm7202a5.
- 119 Sutton N, San Francisco Ramos A, Beales E, Smith D, Ikram S, Galiza E et al. Comparing reactogenicity of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of vaccines* 2022;21(9):1301–18. 10.1080/14760584.2022.2098719.
- 120 Rousculp M, Ziemiecki R, Marchese AM. Protein Vaccine Demonstrates Less Reactogenicity than mRNA – A Real World Study. Preprint, medRxiv 2023. 10.1101/2023.05.31.23290594.
- 121 Mallory RM, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G et al. Safety and immunogenicity following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a secondary analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Infectious diseases* 2022;22(11):1565–76. 10.1016/S1473-3099(22)00420-0.
- 122 Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 2021;398(10318):2258–76. 10.1016/S0140-6736(21)02717-3.
- 123 Smith K, Hegazy K, Cai MR, McKnight I, Rousculp MD, Alves K. Safety of the NVX-CoV2373 COVID-19 vaccine in randomized placebo-controlled clinical trials. *Vaccine* 2023;41(26):3930–6. 10.1016/j.vaccine.2023.05.016.
- 124 Áñez G, Dunkle LM, Gay CL, Kotloff KL, Adelglass JM, Essink B et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the NVX-CoV2373 COVID-19 Vaccine in Adolescents: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2023;6(4):e239135. 10.1001/jamanetworkopen.2023.9135.
- 125 Raiser F, Davis M, Adelglass J, Cai MR, Chau G, Cloney-Clark S et al. Immunogenicity and safety of NVX-CoV2373 as a booster: A phase 3 randomized clinical trial in adults. *Vaccine* 2023;41(41):5965–73. 10.1016/j.vaccine.2023.07.056.
- 126 Alves K, Plested JS, Galbiati S, Chau G, Cloney-Clark S, Zhu M et al. Immunogenicity and safety of a fourth homologous dose of NVX-CoV2373. *Vaccine* 2023. 10.1016/j.vaccine.2023.05.051.
- 127 Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *The New England journal of medicine* 2021;385(12):1078–90. 10.1056/NEJMoa2110475.
- 128 Basu-Ray I, Almaddah Nk, Adeboye A, Soos MP. StatPearls: Cardiac Manifestations of Coronavirus (COVID-19). *Treasure Island (FL)*; 2023.
- 129 Block JP, Boehmer TK, Forrest CB, Carton TW, Lee GM, Ajani UA et al. Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination - PCORnet, United States, January 2021-January 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(14):517–23. 10.15585/mmwr.mm7114e1.
- 130 Haussner W, DeRosa AP, Haussner D, Tran J, Torres-Lavoro J, Kamler J et al. COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. *The American journal of emergency medicine* 2022;51:150–5. 10.1016/j.ajem.2021.10.001.
- 131 Fishman B, Goitein O, Berkovitch A, Rahav G, Matetzky S. First report of myocarditis in two patients with COVID-19 Omicron variant: case report. *European heart journal. Case reports* 2022;6(10):ytac407. 10.1093/ehjcr/ytac407.
- 132 Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN, Musigk N, Heidecker B, Cooper LT. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circulation research* 2023;132(10):1302–19. 10.1161/CIRCRESAHA.123.321878.
- 133 Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine* 2022;28(2):410–22. 10.1038/s41591-021-01630-0.
- 134 Straus W, Urdaneta V, Esposito DB, Mansi JA, Rodriguez CS, Burton P et al. Analysis of Myocarditis Among 252 Million mRNA-1273 Recipients Worldwide. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022. 10.1093/cid/ciac446.
- 135 Public Health Ontario. Adverse Events Following Immunization (AEFIs) for COVID-19 in Ontario: December 13, 2020 to August 13, 2023: Surveillance Report [2023 Aug 25]. Available from: [https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/covid-19-aei-report.pdf?sc\\_lang=en](https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/covid-19-aei-report.pdf?sc_lang=en).
- 136 Robert Koch-Institut (RKI). *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 46; 2021: 18. November 2021.
- 137 Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021. 10.1001/jama.2021.13443.
- 138 Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2110737.



- 139 Lai FTT, Li X, Peng K, Huang L, Ip P, Tong X et al. Carditis After COVID-19 Vaccination With a Messenger RNA Vaccine and an Inactivated Virus Vaccine. *Annals of Internal Medicine* 2022. 10.7326/M21-3700.
- 140 Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2109730.
- 141 Simone A, Herald J, Chen A, Gulati N, Shen AY-J, Lewin B et al. Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination in Adults Aged 18 Years or Older. *JAMA internal medicine* 2021;181(12):1668–70. 10.1001/jamainternmed.2021.5511.
- 142 Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, Härkänen T, Selmer RM, Pihlström N et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol* 2022. 10.1001/jamacardio.2022.0583.
- 143 Pillay J, Gaudet L, Wingert A, Bialy L, Mackie AS, Paterson DI et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ (Clinical research ed.)* 2022;378:e069445. 10.1136/bmj-2021-069445.
- 144 Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation* 2021;144(6):471–84. 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
- 145 Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, Thiesson EM, Madsen M, Thomsen RW et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2021;375. 10.1136/bmj-2021-068665.
- 146 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) February 4, 2022 Meeting: T. Shimabukuro: Updates on myocarditis and pericarditis following Modern COVID-19 vaccination.
- 147 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) October 20-21, 2021 Meeting: N. Klein: Myocarditis.
- 148 Kuehn BM. Myocarditis Adverse Event Less Common After COVID-19 Vaccine Booster. *JAMA* 2022;327(14):1324. 10.1001/jama.2022.4582.
- 149 Goddard K, Lewis N, Fireman B, Weintraub E, Shimabukuro T, Zerbo O et al. Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. *Vaccine* 2022;40(35):5153–9. 10.1016/j.vaccine.2022.07.007.
- 150 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) January 5, 2022 Meeting: J. R. Su: COVID-19 vaccine safety updates: Primary series in children and adolescents ages 5-11 and 12-15 years, and booster doses in adolescents ages 16-24 years.
- 151 Le Vu S, Bertrand M, Jabagi M-J, Botton J, Weill A, Dray-Spira R et al. Risk of Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination: Impact of Booster Dose and Dosing Interval, 19; 2022.
- 152 Therapeutic Goods Administration (TGA). COVID-19 vaccine safety report - 20-10-2022 [2023 Aug 25]. Available from: <https://www.tga.gov.au/news/covid-19-vaccine-safety-reports/covid-19-vaccine-safety-report-20-10-2022#nuvavax-novavax-vaccine>.
- 153 Nygaard U, Holm M, Bohnstedt C, Chai Q, Schmidt LS, Hartling UB et al. Population-based Incidence of Myopericarditis After COVID-19 Vaccination in Danish Adolescents. *The Pediatric infectious disease journal* 2022;41(1):e25-e28. 10.1097/INF.0000000000003389.
- 154 Goddard K, Hanson KE, Lewis N, Weintraub E, Fireman B, Klein NP. Incidence of Myocarditis/Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination Among Children and Younger Adults in the United States. *Ann Intern Med* 2022;175(12):1169–771. 10.7326/M22-2274.
- 155 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) November 2, 2021 Meeting: M. Oster: mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myocarditis.
- 156 Cruz J, Duret A, Harwood R, Fraser LK, Jones CB, Ward J et al. Systematic review of cardiac adverse effects in children and young people under 18 years of age after SARS-CoV-2 vaccination. Preprint, medRxiv 2021. 10.1101/2021.12.06.21267339.
- 157 Hause AM, Baggs J, Marquez P, Myers TR, Gee J, Su JR et al. COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5-11 Years - United States, November 3-December 19, 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2021;70(5152):1755–60. 10.15585/mmwr.mm705152a1.
- 158 Yasuhara J, Masuda K, Aikawa T, Shirasu T, Takagi H, Lee S et al. Myopericarditis After COVID-19 mRNA Vaccination Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2022. 10.1001/jamapediatrics.2022.4768.
- 159 Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2021;70(35):1228–32. 10.15585/mmwr.mm7035e5.
- 160 Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine* 2022. 10.1038/s41591-022-01689-3.
- 161 Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine* 2020;383(4):334–46. 10.1056/NEJMoa2021680.
- 162 Belay ED, Abrams J, Oster ME, Giovanni J, Pierce T, Meng L et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA pediatrics* 2021;175(8):837–45. 10.1001/jamapediatrics.2021.0630.
- 163 Gurdasani D, Bhatt S, Costello A, Denaxas S, Flaxman S, Greenhalgh T et al. Vaccinating adolescents against SARS-CoV-2 in England: a risk-benefit analysis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2021;114(11):513–24. 10.1177/01410768211052589.
- 164 Macías Saint-Gerons D, Ibarz MT, Castro JL, Forés-Martos J, Tabarés-Seisdedos R. Myopericarditis Associated with the Novavax COVID-19 Vaccine (NVX-CoV2373): A Retrospective Analysis of Individual Case Safety Reports from VigiBase. *Drugs - real world outcomes* 2023;10(2):263–70. 10.1007/s40801-023-00355-5.



- 165 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of COVID-19 Vaccines in the United States - Interim Clinical Considerations [2023 Aug 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.
- 166 Moro PL, Zhang B, Ennulat C, Harris M, McVey R, Woody G et al. Safety of co-administration of mRNA COVID-19 and seasonal inactivated influenza vaccines in the vaccine adverse event reporting system (VAERS) during July 1, 2021-June 30, 2022. *Vaccine* 2023;41(11):1859–63. 10.1016/j.vaccine.2022.12.069.
- 167 Wagenhäuser I, Reusch J, Gabel A, Höhn A, Lâm T-T, Almanzar G et al. Immunogenicity and safety of coadministration of COVID-19 and influenza vaccination. *The European respiratory journal* 2023;61(1). 10.1183/13993003.01390-2022.
- 168 Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A, Clout M, Culliford L et al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *The Lancet* 2021;398(10318):2277–87. 10.1016/S0140-6736(21)02329-1.
- 169 Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2022;10(2):167–79. 10.1016/S2213-2600(21)00409-4.
- 170 Izikson R, Brune D, Bolduc J-S, Bourron P, Fournier M, Moore TM et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥65 years: a phase 2, randomised, open-label study. *The Lancet. Respiratory medicine* 2022;10(4):392–402. 10.1016/S2213-2600(21)00557-9.
- 171 Hause AM, Zhang B, Yue X, Marquez P, Myers TR, Parker C et al. Reactogenicity of Simultaneous COVID-19 mRNA Booster and Influenza Vaccination in the US. *JAMA network open* 2022;5(7):e2222241. 10.1001/jamanetworkopen.2022.22241.
- 172 Stefanizzi P, Tafuri S, Bianchi FP. Immunogenicity of third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine co-administered with influenza vaccine: An open question. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2022;18(6):2094653. 10.1080/21645515.2022.2094653.
- 173 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP e Commissione federale per le vaccinazioni CFV. Categorie di persone particolarmente a rischio. Available from: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/it/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/kategorien-besonders-gefaehrdete-personen.pdf.download.pdf/Categorie%20di%20persone%20particolarmente%20a%20rischio.pdf>.
- 174 Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC medicine* 2021;19(1):212. 10.1186/s12916-021-02058-6.
- 175 Kahn F, Bonander C, Moghaddassi M, Rasmussen M, Malmqvist U, Inghammar M et al. Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities - surveillance results from southern Sweden, July 2021 to January 2022. *Euro surveillance bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2022;27(9). 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.9.2200121.
- 176 Lo TKT, Usman H, Sikdar KC, Strong D, James S, Ross J et al. Risk factors for COVID-19 hospitalization or death during the first Omicron surge in adults: a large population-based case-control study. Preprint, medRxiv 2022. 10.1101/2022.08.11.22278682.
- 177 Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio, Irene, Alaguthurai T et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *The Lancet. Oncology* 2021;22(6):765–78. 10.1016/S1470-2045(21)00213-8.
- 178 Havers FP, Pham H, Taylor CA, Whitaker M, Patel K, Anglin O et al. COVID-19-Associated Hospitalizations Among Vaccinated and Unvaccinated Adults 18 Years or Older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA internal medicine* 2022;182(10):1071–81. 10.1001/jamainternmed.2022.4299.
- 179 Vo AD, La J, Wu JT-Y, Strymish JM, Ronan M, Brophy M et al. Factors Associated With Severe COVID-19 Among Vaccinated Adults Treated in US Veterans Affairs Hospitals. *JAMA network open* 2022;5(10):e2240037. 10.1001/jamanetworkopen.2022.40037.
- 180 Nevejan L, Ombet S, Laenen L, Keyaerts E, Demuyser T, Seyler L et al. Severity of COVID-19 among Hospitalized Patients: Omicron Remains a Severe Threat for Immunocompromised Hosts. *Viruses* 2022;14(12). 10.3390/v14122736.
- 181 Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, Hohmann S, Hameed AB, Jolley J et al. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA network open* 2021;4(8):e2120456. 10.1001/jamanetworkopen.2021.20456.
- 182 Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;370:m3320. 10.1136/bmj.m3320.
- 183 Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA pediatrics* 2021;175(8):817–26. 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
- 184 La Verde M, Riemma G, Torella M, Cianci S, Savoia F, Licciardi F et al. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2021;154(2):212–9. 10.1002/ijgo.13726.



- 185 Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2020;395(10229):1054–62. 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 186 Martínez-Perez O, Vouga M, Cruz Melguizo S, Forcen Acebal L, Panchaud A, Muñoz-Chápuli M et al. Association Between Mode of Delivery Among Pregnant Women With COVID-19 and Maternal and Neonatal Outcomes in Spain. *JAMA* 2020;324(3):296–9. 10.1001/jama.2020.10125.
- 187 Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. *JAMA* 2021;325(20):2076–86. 10.1001/jama.2021.5775.
- 188 Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;369:m1966. 10.1136/bmj.m1966.
- 189 Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier A-G, Maillart E, El Hachem L et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at  $\geq 20$  weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *American journal of obstetrics and gynecology* 2020;223(5):764–8. 10.1016/j.ajog.2020.07.045.
- 190 Vouga M, Favre G, Martinez-Perez O, Pomar L, Acebal LF, Abascal-Saiz A et al. Maternal outcomes and risk factors for COVID-19 severity among pregnant women. *Scientific reports* 2021;11(1):13898. 10.1038/s41598-021-92357-y.
- 191 Villar J, Soto Conti CP, Gunier RB, Ariff S, Craik R, Cavoretto PI et al. Pregnancy outcomes and vaccine effectiveness during the period of omicron as the variant of concern, INTERCOVID-2022: a multinational, observational study. *Lancet (London, England)* 2023;401(10375):447–57. 10.1016/S0140-6736(22)02467-9.
- 192 Mizrahi Reuveni M, Kertes J, Shapiro Ben David S, Shahar A, Shamir-Stein N, Rosen K et al. Risk Stratification Model for Severe COVID-19 Disease: A Retrospective Cohort Study. *Biomedicines* 2023;11(3). 10.3390/biomedicines11030767.
- 193 Örtqvist AK, Magnus MC, Aabakke AJM, Urhoj SK, Vinkel Hansen A, Nybo Andersen A-M et al. Severe COVID-19 during pregnancy in Sweden, Norway, and Denmark. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2023. 10.1111/aogs.14552.
- 194 Corsi Decenti E, Salvatore MA, Mandolini D, Donati S. Vaccination against SARS-CoV-2 in pregnancy during the Omicron wave: the prospective cohort study of the Italian obstetric surveillance system. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2023. 10.1016/j.cmi.2023.01.013.
- 195 Yamaguchi T, Makino Y, Mabuchi Y, Okuda K, Hayashi H, Kato N et al. Severity of SARS-CoV-2 infection in pregnant women and their neonates during the Omicron period compared to the pre-Omicron period: A retrospective cohort study. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2023;49(5):1348–54. 10.1111/jog.15610.
- 196 Stock SJ, Moore E, Calvert C, Carruthers J, Denny C, Donaghy J et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection in periods dominated by delta and omicron variants in Scotland: a population-based cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine* 2022;10(12):1129–36. 10.1016/S2213-2600(22)00360-5.
- 197 Adhikari EH, MacDonald L, SoRelle JA, Morse J, Pruszynski J, Spong CY. COVID-19 Cases and Disease Severity in Pregnancy and Neonatal Positivity Associated With Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variant Predominance. *JAMA* 2022;327(15):1500–2. 10.1001/jama.2022.4356.
- 198 Deng J, Ma Y, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Association of Infection with Different SARS-CoV-2 Variants during Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health* 2022;19(23). 10.3390/ijerph192315932.
- 199 Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA* 2021;326(8):728–35. 10.1001/jama.2021.11035.
- 200 Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nature medicine* 2021. 10.1038/s41591-021-01490-8.
- 201 Theiler RN, Wick M, Mehta R, Weaver AL, Virk A, Swift M. Pregnancy and birth outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2021:100467. 10.1016/j.ajogmf.2021.100467.
- 202 Morgan JA, Biggio JR, Martin JK, Mussarat N, Chawla HK, Puri P et al. Maternal Outcomes After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Vaccinated Compared With Unvaccinated Pregnant Patients. *Obstetrics and gynecology* 2022;139(1):107–9. 10.1097/AOG.0000000000004621.
- 203 Stock SJ, Carruthers J, Calvert C, Denny C, Donaghy J, Goulding A et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. *Nature medicine* 2022;28(3):504–12. 10.1038/s41591-021-01666-2.
- 204 Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Pannaraj PS et al. Maternal Vaccination and Risk of Hospitalization for Covid-19 among Infants. *New England Journal of Medicine* 2022;387(2):109–19. 10.1056/NEJMoa2204399.
- 205 Lipschuetz M, Guedalia J, Cohen SM, Sompolinsky Y, Shefer G, Melul E et al. Maternal third dose of BNT162b2 mRNA vaccine and risk of infant COVID-19 hospitalization. *Nature medicine* 2023. 10.1038/s41591-023-02270-2.
- 206 Jorgensen SCJ, Hernandez A, Fell DB, Austin PC, D'Souza R, Guttmann A et al. Maternal mRNA covid-19 vaccination during pregnancy and delta or omicron infection or hospital admission in infants: test negative design study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2023;380:e074035. 10.1136/bmj-2022-074035.
- 207 Schrag SJ, Verani JR, Dixon BE, Page JM, Butterfield KA, Gaglani M et al. Estimation of COVID-19 mRNA Vaccine Effectiveness Against Medically Attended COVID-19 in Pregnancy During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance in the United States. *JAMA network open* 2022;5(9):e2233273. 10.1001/jamanetworkopen.2022.33273.
- 208 Engjom HM, Ramakrishnan R, Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson NAB et al. Severity of maternal SARS-CoV-2 infection and perinatal outcomes of women admitted to hospital during the omicron variant dominant period using UK



- Obstetric Surveillance System data: prospective, national cohort study. *BMJ medicine* 2022;1(1):e000190. 10.1136/bmjmed-2022-000190.
- 209 Link-Gelles R. COVID-19 vaccine effectiveness updates: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 15, 2023 Meeting Presentation.
- 210 Nir O, Schwartz A, Toussia-Cohen S, Leibovitch L, Strauss T, Asraf K et al. Maternal-neonatal transfer of SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibodies among parturient women treated with BNT162b2 messenger RNA vaccine during pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2022;4(1):100492. 10.1016/j.ajogmf.2021.100492.
- 211 Zerbo O, Ray GT, Fireman B, Layefsky E, Goddard K, Lewis E et al. Maternal SARS-CoV-2 vaccination and infant protection against SARS-CoV-2 during the first six months of life. *Nature communications* 2023;14(1):894. 10.1038/s41467-023-36547-4.
- 212 Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *The New England journal of medicine* 2021;384(24):2273–82. 10.1056/NEJMoa2104983.
- 213 Favre G, Maisonneuve E, Pomar L, Winterfeld U, Daire C, Martinez de Tejada B et al. COVID-19 mRNA vaccine in pregnancy: Results of the Swiss COVI-PREG registry, an observational prospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe* 2022;18:100410. 10.1016/j.lanepe.2022.100410.
- 214 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding [2023 Aug 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>.
- 215 UK Health Security Agency (UKHSA). COVID-19 vaccination: women who are pregnant or breastfeeding: Guidance [2023 Aug 25]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-women-of-childbearing-age-currently-pregnant-planning-a-pregnancy-or-breastfeeding>.
- 216 Calvert C, Carruthers J, Denny C, Donaghy J, Hillman S, Hopcroft LEM et al. A population-based matched cohort study of early pregnancy outcomes following COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection. *Nature communications* 2022;13(1):6124. 10.1038/s41467-022-33937-y.
- 217 Ruderman RS, Mormol J, Trawick E, Perry MF, Allen EC, Millan D et al. Association of COVID-19 Vaccination During Early Pregnancy With Risk of Congenital Fetal Anomalies. *JAMA pediatrics* 2022;176(7):717–9. 10.1001/jamapediatrics.2022.0164.
- 218 Kharbanda EO, Haapala J, Lipkind HS, DeSilva MB, Zhu J, Vesco KK et al. COVID-19 Booster Vaccination in Early Pregnancy and Surveillance for Spontaneous Abortion. *JAMA network open* 2023;6(5):e2314350. 10.1001/jamanetworkopen.2023.14350.
- 219 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 Vaccines for People Who Would Like to Have a Baby [2023 Oct 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/planning-for-pregnancy.html>.
- 220 Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA* 2021;326(3):273–4. 10.1001/jama.2021.9976.
- 221 Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A, Haas J, Nahum R, Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reproductive biology and endocrinology RB&E* 2021;19(1):69. 10.1186/s12958-021-00757-6.
- 222 Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafir A, Kabessa M, Godin M, Greenfield CS et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Human reproduction (Oxford, England)* 2021;36(9):2506–13. 10.1093/humrep/deab182.
- 223 Zaçe D, La Gatta E, Petrella L, Di Pietro ML. The impact of COVID-19 vaccines on fertility-A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2022;40(42):6023–34. 10.1016/j.vaccine.2022.09.019.
- 224 Xie Y, Mirzaei M, Kahrizi MS, Shabestari AM, Riahi SM, Farsimadan M et al. SARS-CoV-2 effects on sperm parameters: a meta-analysis study. *J Assist Reprod Genet* 2022;39(7):1555–63. 10.1007/s10815-022-02540-x.
- 225 Barda S, Laskov I, Grisaru D, Lehavi O, Kleiman S, Wenkert A et al. The impact of COVID-19 vaccine on sperm quality. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2022;158(1):116–20. 10.1002/ijgo.14135.
- 226 Abd ZH, Muter SA, Saeed RAM, Ammar O. Effects of Covid-19 vaccination on different semen parameters. *Basic and clinical andrology* 2022;32(1):13. 10.1186/s12610-022-00163-x.
- 227 Gat I, Kedem A, Dvir M, Umanski A, Levi M, Hourvitz A et al. Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. *Andrology* 2022;10(6):1016–22. 10.1111/andr.13209.
- 228 Morris RS. SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. *F&S reports* 2021;2(3):253–5. 10.1016/j.xfre.2021.05.010.
- 229 Ufficio federale della sanità pubblica UFSP. Raccomandazioni di vaccinazione dell'UFSP che comportano un uso off-label: spiegazioni e implicazioni per i medici curanti. *Bulletin UFSP* 2015(13):220–2.
- 230 Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, Chanchlani N, Hamilton B, Bewshea C et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut* 2021. 10.1136/gutjnl-2021-324789.
- 231 Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford, England)* 2021. 10.1093/rheumatology/keab223.
- 232 Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, Demissie EG et al. Effect of Immunosuppression on the Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2 A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2021;174(11):1572–85. 10.7326/M21-1757.



- 233 Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2021;80(10):1339. 10.1136/annrheumdis-2021-220597.
- 234 Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *American journal of transplantation official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2021. 10.1111/ajt.16615.
- 235 Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski A-L, Halleck F, Weber U, Szelinski F et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Science immunology* 2021;6(60). 10.1126/sciimmunol.abj1031.
- 236 Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021;325(21):2204–6. 10.1001/jama.2021.7489.
- 237 Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *Journal of hepatology* 2021. 10.1016/j.jhep.2021.04.020.
- 238 Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* 2021. 10.7326/L21-0282.
- 239 Sattler A, Schrezenmeier E, Weber UA, Potekhin A, Bachmann F, Straub-Hohenbleicher H et al. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV-2 BNT162b2 (tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *The Journal of clinical investigation* 2021;131(14). 10.1172/JCI150175.
- 240 Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the rheumatic diseases* 2021. 10.1136/annrheumdis-2021-220272.
- 241 Wong S-Y, Dixon R, Martinez Pazos V, Gnjatich S, Colombel J-F, Cadwell K. Serologic Response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Biologic Therapies. *Gastroenterology* 2021. 10.1053/j.gastro.2021.04.025.
- 242 Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021;137(23):3165–73. 10.1182/blood.2021011568.
- 243 Maneikis K, Šablaukas K, Ringelevičiūtė U, Vaitekėnaitė V, Čekauskienė R, Kryžauskaitė L et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *The Lancet. Haematology* 2021. 10.1016/S2352-3026(21)00169-1.
- 244 Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer cell* 2021. 10.1016/j.ccell.2021.06.002.
- 245 Simon D, Tascilar K, Schmidt K, Manger B, Weckwerth L, Sokolova M et al. Brief Report: Humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination in B cell depleted autoimmune patients. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2021. 10.1002/art.41914.
- 246 Alfonso-Dunn R, Lin J, Kirschner V, Lei J, Feuer G, Malin M et al. Strong T-cell activation in response to COVID-19 vaccination in multiple sclerosis patients receiving B-cell depleting therapies. *Frontiers in immunology* 2022;13:926318. 10.3389/fimmu.2022.926318.
- 247 Riise J, Meyer S, Blaas I, Chopra A, Tran TT, Delic-Sarac M et al. Rituximab-treated patients with lymphoma develop strong CD8 T-cell responses following COVID-19 vaccination. *British journal of haematology* 2022;197(6):697–708. 10.1111/bjh.18149.
- 248 Atanackovic D, Luetkens T, Omili D, Iraguha T, Lutfi F, Hardy NM et al. Vaccine-induced T-cell responses against SARS-CoV-2 and its Omicron variant in patients with B cell-depleted lymphoma after CART therapy. *Blood* 2022;140(2):152–6. 10.1182/blood.2022016175.
- 249 Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMc2108861.
- 250 Ku JH, Sy LS, Qian L, Ackerson BK, Luo Y, Tubert JE et al. Vaccine effectiveness of the mRNA-1273 3-dose primary series against COVID-19 in an immunocompromised population: A prospective observational cohort study. *Vaccine* 2023;41(24):3636–46. 10.1016/j.vaccine.2023.04.075.
- 251 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–e328. 10.1016/S2214-109X(21)00593-3.
- 252 Cheung MW, Dayam RM, Law JC, Goetgebuer RL, Chao GYC, Finkelstein N et al. Third dose corrects waning immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in immunocompromised patients with immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open* 2022;8(2):e002622. 10.1136/rmdopen-2022-002622.
- 253 Tenforde MW, Patel MM, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK et al. Effectiveness of a Third Dose of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalization Among Immunocompetent and Immunocompromised Adults - United States, August-December 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2022;71(4):118–24. 10.15585/mmwr.mm7104a2.
- 254 Wirth SRM, Podar K, Pecherstorfer M, Wohlfarth P, Jaeger U, Singer J. Evaluation of Antibody Responses in Patients with B-Cell Malignancies after Two and Three Doses of Anti-SARS-CoV-2 S Vaccination-A Retrospective Cohort Study. *Cancers* 2023;15(2). 10.3390/cancers15020524.



- 255 Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Impfpfehlungen für Personen vor und nach Transplantation eines soliden Organs. Bulletin BAG 2014(8):155–8.
- 256 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen. Bulletin BAG 2017(50):28–31.
- 257 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Bulletin BAG 2014(8):146–8.
- 258 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen. Bulletin BAG 2012(21):363–70.
- 259 Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie, Eidgenössischen Kommission für Impffragen und Bundesamt für Gesundheit. Prävention schwerer Infektionen bei anatomischer oder funktioneller Asplenie. Bull BAG 2015(10):155–62.
- 260 European Medicines Agency (EMA). ETF concludes that bivalent original/Omicron BA.4-5 mRNA vaccines may be used for primary vaccination: News 06/12/2022 [2023 Aug 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-concludes-bivalent-original-omicron-ba4-5-mrna-vaccines-may-be-used-primary-vaccination>.
- 261 Food and Drug Administration (FDA). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Changes to Simplify Use of Bivalent mRNA COVID-19 Vaccines: FDA News Release April 18, 2023 [2023 Aug 25]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-changes-simplify-use-bivalent-mrna-covid-19-vaccines>.
- 262 World Health Organization (WHO). Establishment of the 2nd WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin and Reference Panel for antibodies to SARS-CoV-2 variants of concern: WHO/BS/2022.2427 [2023 Aug 25]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-bs-2022.2427>.
- 263 Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI). Empfehlungen zum frühen Einsatz von Covid-19-Therapien und zur Prophylaxen erstellt von der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SSI): 26. Mai 2023. Available from: [https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/heilmittel/COVID-19/ak-kriterienliste-ssi.pdf.download.pdf/Kriterienliste\\_SSI\\_D.pdf](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/heilmittel/COVID-19/ak-kriterienliste-ssi.pdf.download.pdf/Kriterienliste_SSI_D.pdf).
- 264 European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). EBMT Covid-19 Vaccine Information - 3 January 2022. Available from: <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>.
- 265 Redjoul R, Le Bouter A, Beckerich F, Fourati S, Maury S. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *Lancet* (London, England) 2021;398(10297):298–9. 10.1016/S0140-6736(21)01594-4.
- 266 Maillard A, Redjoul R, Klemencie M, Labussière Wallet H, Le Bourgeois A, D'Aveni M et al. Antibody response after 2 and 3 doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2022;139(1):134–7. 10.1182/blood.2021014232.
- 267 Canti L, Humblet-Baron S, Desombere I, Neumann J, Pannus P, Heyndrickx L et al. Predictors of neutralizing antibody response to BNT162b2 vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of hematology & oncology* 2021;14(1):174. 10.1186/s13045-021-01190-3.
- 268 Chiarucci M, Paolasini S, Isidori A, Guiducci B, Loscocco F, Capalbo M et al. Immunological Response Against SARS-CoV-2 After BNT162b2 Vaccine Administration Is Impaired in Allogeneic but Not in Autologous Stem Cell Transplant Recipients. *Frontiers in oncology* 2021;11:737300. 10.3389/fonc.2021.737300.
- 269 Piñana JL, López-Corral L, Martino R, Montoro J, Vazquez L, Pérez A et al. SARS-CoV-2-reactive antibody detection after SARS-CoV-2 vaccination in hematopoietic stem cell transplant recipients: Prospective survey from the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group. *American journal of hematology* 2022;97(1):30–42. 10.1002/ajh.26385.
- 270 Shem-Tov N, Yerushalmi R, Danylesko I, Litachevsky V, Levy I, Olmer L et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in haematopoietic stem cell transplantation recipients. *British journal of haematology* 2022;196(4):884–91. 10.1111/bjh.17918.
- 271 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. 10.1016/j.ebiom.2021.103705.
- 272 Ram R, Hagin D, Kikozashvili N, Freund T, Amit O, Bar-On Y et al. Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients after Allogeneic HCT or CD19-based CART therapy-A Single-Center Prospective Cohort Study. *Transplantation and cellular therapy* 2021;27(9):788–94. 10.1016/j.jtct.2021.06.024.
- 273 Ali H, Ngo D, Aribi A, Arslan S, Dadwal S, Marcucci G et al. Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emergency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplantation and cellular therapy* 2021;27(11):938.e1-938.e6. 10.1016/j.jtct.2021.07.008.
- 274 Dhakal B, Abedin S, Fenske T, Chhabra S, Ledebner N, Hari P et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in patients after hematopoietic cell transplantation and CAR T-cell therapy. *Blood* 2021;138(14):1278–81. 10.1182/blood.2021012769.