



Raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19

Stato [04.05.2023](#)

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

Il presente documento descrive la raccomandazione di una vaccinazione anti-COVID-19 per il periodo [primavera/estate 2023](#).

Data la prevista bassa circolazione del virus e l'elevata immunità della popolazione, per la primavera/estate 2023 l'UFSP e la CFV sostanzialmente **non formulano alcuna raccomandazione di vaccinazione contro la COVID-19**.

In singoli casi la vaccinazione anti-COVID-19 può essere somministrata alle persone particolarmente a rischio a discrezione del medico curante.

Soltanto se dovesse delinearsi un'ondata di SARS-CoV-2 sarebbe raccomandata una vaccinazione anti-COVID-19 alle persone particolarmente a rischio (PPR) la cui ultima dose di vaccino risale a più di sei mesi prima. In questo caso la raccomandazione sarebbe aggiornata di conseguenza dall'UFSP e dalla CFV.

Questa raccomandazione è valida dal 03.04.2023 ed è stata estesa al vaccino *Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.4-5* il 04.05.2023.



Indice

Allegati	3
Adeguamenti dall'ultimo aggiornamento	4
1 Introduzione	4
2 Situazione iniziale	4
2.1 Obiettivi prioritari della vaccinazione anti-COVID-19	4
2.2 Situazione immunitaria della popolazione svizzera	5
2.3 Efficacia della vaccinazione, rischio di reinfezione, gravità della malattia	5
3 Vaccinazione anti-COVID-19 nella primavera/estate 2023	6
3.1 Motivazione di una vaccinazione anti-COVID-19 nella primavera/estate 2023	6
3.2 Gruppo target: persone particolarmente a rischio (PPR)	7
3.3 Raccomandazione di vaccinazione	8
3.4 Vaccino raccomandato e intervallo per la vaccinazione	9
3.4.1 Vaccini a mRNA bivalenti	10
3.4.2 Vaccino proteico <i>Nuvaxovid</i> [®]	10
3.4.3 Vaccini a mRNA monovalenti	10
4 Effetti indesiderati della vaccinazione (EIV)	11
5 Procedura per gruppi di persone particolari	11
5.1 Persone con grave immunodeficienza	11
5.1.1 Definizione di grave immunodeficienza	12
5.1.2 Risposta ai vaccini anti-COVID-19 a mRNA in caso di grave immunodeficienza indotta da trattamenti immunosoppressori	12
5.1.3 Tempistica della vaccinazione in caso di grave immunodeficienza	13
5.1.4 Schema di vaccinazione per le persone con grave immunodeficienza	13
5.1.4.1 Immunizzazione di base (3 dosi)	13
5.1.4.2 Vaccinazione di richiamo (booster)	15
5.1.5 Determinazione degli anticorpi vaccinali nelle persone con grave immunodeficienza	16
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	16
5.2 Persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali	16
5.2.1 Schema di vaccinazione e tempistica per le persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali	17
5.3 Gravidanza e allattamento	18
Bibliografia	20



Allegati

A complemento della presente raccomandazione di vaccinazione, l'UFSP e la CFV hanno elaborato i seguenti allegati di approfondimento, a cui il testo rimanda mediante link.

Allegato 1: [Tabella riassuntiva delle raccomandazioni di vaccinazione](#)

Allegato 2: [Esecuzione della vaccinazione](#)

Allegato 3: [Caratteristiche dei vaccini](#)

Allegato 4: [Efficacia dei vaccini](#)

Allegato 5: [Effetti indesiderati dopo la vaccinazione anti-COVID-19](#)

Allegato 6: [Raccomandazione per la vaccinazione anti-COVID-19 dei pazienti con allergie \(procedura secondo l'anamnesi delle allergie\)](#)

Allegato 7: [Vaccinazione con il vaccino vettoriale COVID-19 Vaccine Janssen® di Johnson&Johnson](#)



Adeguamenti dall'ultimo aggiornamento

Il presente documento si concentra sull'epidemiologia della COVID-19 e sulla vaccinazione anti-COVID-19 nella primavera/estate 2023 e sostituisce il documento precedente «Raccomandazione di vaccinazione anti-COVID-19 nell'autunno/inverno 2022/23, stato 29.11.2022».

La raccomandazione di vaccinazione è stata rielaborata sostanzialmente. Gli adeguamenti più importanti dei contenuti pubblicati il 03.04.2023 sono:

- data la prevista bassa circolazione del virus e l'elevata immunità della popolazione, per la primavera/estate 2023 l'UFSP e la CFV sostanzialmente non formulano alcuna raccomandazione di vaccinazione contro la COVID-19;
- per le persone particolarmente a rischio (PPR) ≥ 16 anni è possibile una vaccinazione se il medico curante la ritiene indicata dal punto di vista medico nel singolo caso, tenendo conto della situazione epidemiologica del momento, è attesa una temporanea maggiore protezione da un decorso grave e l'ultima dose di vaccino risale ad almeno sei mesi prima (cfr. cap.3.3);
- per vaccinazione anti-COVID-19 si intende una singola dose di vaccino, indipendentemente dal numero di dosi di vaccino anti-COVID-19 già ricevute e dal numero di infezioni da SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) già superate;
- soltanto se dovesse delinarsi un'ondata di SARS-CoV-2 sarebbe raccomandata una vaccinazione anti-COVID-19 alle persone particolarmente a rischio (PPR) la cui ultima dose di vaccino risale a più di sei mesi prima (cfr. cap.3.3). In questo caso la raccomandazione sarebbe aggiornata di conseguenza dall'UFSP e dalla CFV.

Il 04.05.2023 la raccomandazione è stata aggiornata:

- Raccomandazione estesa al vaccino a mRNA bivalente *Comirnaty® Bivalent Original/Omicron BA.4-5*.

Tutti gli adeguamenti rilevanti dal 03.04.2024 e gli adeguamenti dal 04.05.2023 sono in blu nel testo.

1 Introduzione

La raccomandazione di vaccinazione si basa sulla strategia di vaccinazione anti-COVID-19 elaborata dall'UFSP e dalla CFV ed è oggetto di costanti aggiornamenti alla luce dei dati e delle conoscenze scientifiche più recenti. Il presente documento concerne le raccomandazioni di vaccinazione anti-COVID-19 nella primavera/estate 2023 e comprende tutti i vaccini anti-COVID-19 omologati in Svizzera. Alcuni contenuti sono stati scorporati e sono pubblicati sotto forma di allegati separati, a cui rimanda il testo.

Una tabella riassuntiva delle raccomandazioni applicabili è pubblicata separatamente nell'allegato 1.

2 Situazione iniziale

2.1 Obiettivi prioritari della vaccinazione anti-COVID-19

Conformemente alla strategia di vaccinazione 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;
3. ridurre le conseguenze negative, dirette e indirette, sul piano sanitario, psicologico, sociale ed economico della pandemia di COVID-19.



Gli obiettivi vanno letti in ordine gerarchico decrescente o nel senso di un'intensificazione qualora la situazione epidemiologica lo richiedesse. Alla luce della situazione immunitaria nella popolazione (cfr. cap. 2.2), delle varianti del virus attualmente dominanti e dell'attesa bassa circolazione del virus nella primavera/estate 2023, sono prioritari gli obiettivi 1 e 2. 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 Situazione immunitaria della popolazione 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, da ultimo quelle di Delta e Omicron) > 98 per cento della popolazione aveva anticorpi contro il virus SARS-CoV-2 ([1]; Frei et al., preprint; www.corona-immunitas.ch). 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, modificando radicalmente la situazione iniziale rispetto agli anni pandemici 2020 e 2021: rispetto all'inizio della pandemia, per le persone senza fattori di rischio il rischio di ammalarsi gravemente è molto basso. 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 sia a livello nazionale sia a livello internazionale.

2.3 Efficacia della vaccinazione, rischio di reinfezione, gravità della malattia

Dalla prima comparsa della variante Omicron del SARS-CoV-2 in Svizzera nel novembre 2021 si sono formate diverse sottovarianti di Omicron, che hanno provocato più ondate di infezioni. Da ultimo, nel giugno 2022 la sottovariante Omicron BA.5 ha soppiantato completamente la precedente sottovariante BA.2 e ha dominato l'andamento delle infezioni, poi nell'autunno/inverno 2022 è rimasta in circolazione a un livello inferiore insieme a nuove sottovarianti, tra cui soprattutto BQ.1, BA.2.75 e XBB (CovSPECTRUM). Le sottovarianti di Omicron si distinguono per essere causa di decorsi in genere più lievi della malattia rispetto a quelle precedenti, nonché per essere più immunoevasive e contagiose, per cui sono in grado di infettare più facilmente anche le persone precedentemente vaccinate o guarite (UKHSA, WHO; [2–4]; Wang et al., preprint).

Per le sottovarianti di Omicron e in particolare per la BA.5, la protezione da qualsiasi infezione da SARS-CoV-2 e da un decorso lieve della COVID-19 è notevolmente inferiore rispetto alle varianti precedenti e dura soltanto per poco tempo ([5–12]; Kislaya et al, preprint, UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Reports). Anche la protezione offerta da una precedente infezione da SARS-CoV-2 contro una nuova infezione con la variante BA.4/5 è ridotta. Due studi postulano un certo effetto protettivo delle infezioni superate, in particolare se dovute alle precedenti sottovarianti di Omicron [13, 14]. Al contrario, i dati disponibili di diversi Paesi indicano che la vaccinazione e/o un'infezione superata proteggono bene per alcuni mesi dalla comparsa di infezioni gravi, comprese le ospedalizzazioni, anche nel caso della sottovariante BA.5 ([3, 15–17]; UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report; Kislaya et al, preprint). Poi questa protezione diminuisce gradualmente (ECDC Technical Report 18.07.22; UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Reports). 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 [18]. 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 ([19–21]). 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 ≥ 65 anni anche a distanza di 12–14 mesi da una



vaccinazione di richiamo ([UKHSA COVID-19 Vaccine Surveillance Report](#)). Sulla base di questi dati si può presumere che la vaccinazione protegga dai decorsi gravi per 6 mesi.

Nelle PPR questa protezione da un decorso grave può essere meno efficace e diminuire più rapidamente a seconda del fattore di rischio, per esempio con l'aumentare dell'età. I dati finora disponibili indicano che un'ulteriore vaccinazione può nuovamente aumentare la protezione contro i decorsi gravi (ospedalizzazioni, decessi) nelle persone più anziane [15, 22–27].

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. La protezione vaccinale contro i decorsi gravi è data essenzialmente dalla risposta dei linfociti T e dalla memoria immunologica riattivata, che garantiscono una protezione incrociata contro tutte le varianti [28] e, in misura molto minore, da una mancata corrispondenza (mismatch) tra la variante del vaccino e quella in circolazione. L'esperienza dell'ultimo anno ha mostrato che l'adattamento dei vaccini a mRNA non è riuscito a tenere il passo dell'evoluzione rapida e imprevedibile delle varianti del virus. Il mismatch tra il vaccino a mRNA adattato e la variante circolante del virus conduce a livelli di anticorpi neutralizzanti contro la variante circolante significativamente inferiori (FDA Advisory Committee Meeting 28.06.22: [Moderna](#); [Pfizer](#)). Dopo una vaccinazione con un vaccino adattato o con quello originale, non ci si può quindi attendere un'elevata protezione contro le infezioni lievi, è però presumibile una protezione contro le infezioni gravi indipendentemente dalla variante.

Poiché il vaccino proteico Nuvaxovid® è meno specifico per una determinata variante del SARS-CoV-2, suscita una risposta immunitaria leggermente più ampia rispetto ai vaccini a mRNA monovalenti e di conseguenza dipende meno dalla variante circolante (FDA Advisory Committee Meeting 28.06.22, [Novavax](#)).

Spiegazioni [dettagliate](#) sull'efficacia della vaccinazione e dei vaccini figurano nell'[allegato 4](#).

3 Vaccinazione anti-COVID-19 nella primavera/estate 2023

3.1 Motivazione di una vaccinazione anti-COVID-19 nella primavera/estate 2023

Alla luce delle esperienze maturate con il SARS-CoV-2 negli ultimi [tre](#) anni e dell'epidemiologia di altri virus respiratori, è probabile che [si avrà una bassa circolazione del SARS-CoV-2 nella primavera/estate 2023](#) dovuta alla stagionalità. Il rischio di contagio o di COVID-19 per il singolo e la pressione sul sistema sanitario [saranno quindi esigui durante la stagione estiva](#). A differenza di quanto avvenuto nel 2020 e nel 2021, con una bassa circolazione del virus nella primavera/estate 2023 si prevede che l'impatto della vaccinazione sul carico di malattia della popolazione sarà trascurabile, poiché oltre il 98 per cento di essa è già entrato in contatto con il virus e/o con il vaccino [1] e la vaccinazione è in grado di proteggere soltanto poco dalle (re)infezioni lievi e in modo non rilevante dalla trasmissione del virus (cfr. cap. [2.3](#)). 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. [2.2](#)).

Per questi motivi, partendo dalla situazione iniziale descritta nel capitolo [2](#), **sostanzialmente non viene formulata alcuna raccomandazione di vaccinazione contro la COVID-19 per la primavera/estate 2023 (cap. [3.3](#))**.

Se nel corso della stagione estiva comparisse un'ondata di focolai di SARS-CoV-2 come quella di giugno/luglio 2022 in seguito alla diffusione della sottovariante BA.5, si raccomanda una vaccinazione anti-COVID-19 alle PPR (cfr. cap. [3.3](#)), poiché queste ultime presentano un rischio accresciuto di decorso grave della malattia. Inoltre nelle PPR la protezione vaccinale diminuisce più intensamente e



più rapidamente che nella popolazione generale. Una vaccinazione anti-COVID-19 può aumentare nuovamente la protezione dai decorsi gravi per diversi mesi (cfr. cap. 2.3).

Poiché per le persone prive di fattori di rischio il rischio di ammalarsi gravemente è pressoché nullo, per la popolazione generale di età < 65 anni la vaccinazione non è raccomandata nemmeno nel caso di un'ondata di focolai.

È importante rimarcare che nello scenario qui descritto l'ondata di infezioni sarebbe provocata da una variante di SARS-CoV-2 che comporterebbe una gravità della malattia e una protezione vaccinale analoga a quella delle sottovarianti Omicron precedenti e circolanti attualmente (per spiegazioni dettagliate sulla protezione vaccinale, cfr. cap. 2.3 e allegato 4). Attualmente questo sembra essere lo scenario più probabile. L'evoluzione epidemiologica e in particolare la comparsa di nuove varianti del virus continuano a essere seguite da vicino dall'UFSP e dalla CFV ed eventualmente le raccomandazioni sarebbero adeguate rapidamente.

3.2 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;
 - della **trisomia 21**;
 - di una **gravidanza** (cfr. anche cap. 5.3).

La tabella 1 indica le persone a maggior rischio tra le PPR.

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 appartengono quindi anche quelle già vaccinate in precedenza contro la COVID-19.

Obiettivo vaccinale specifico: in una situazione epidemiologica con un'elevata circolazione del virus, una vaccinazione nella primavera/estate 2023 **rafforza la protezione individuale contro le forme gravi**, almeno **temporaneamente**. 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 1. Patologie preesistenti/circostanze associate al maggior rischio di decorso grave della COVID-19 (per le persone a partire dai 16 anni)

Patologie preesistenti a maggior rischio	
Cardiopatie	<ul style="list-style-type: none"> - Insufficienza cardiaca cronica a partire dallo stadio NYHA II - Cardiopatia ischemica cronica sintomatica nonostante la terapia medica
Ipertensione arteriosa	<ul style="list-style-type: none"> - Ipertensione resistente alla terapia (> 160 mmHg) o ipertensione con complicanze cardiache o altri danni agli organi interni
Malattie delle vie respiratorie	<ul style="list-style-type: none"> - Malattie polmonari ostruttive (BPCO) a partire dallo stadio GOLD II - Enfisema/gravi bronchiectasie - Pneumopatia interstiziale / fibrosi polmonare - Malattie che riducono gravemente la capacità polmonare
Epatopatia	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrosi epatica scompensata nell'anamnesi
Nefropatia	<ul style="list-style-type: none"> - Grave insufficienza renale cronica, a partire da GFR < 30ml/min
Diabete mellito	<ul style="list-style-type: none"> - Diabete mellito (tipo 1 o 2) con danni rilevanti agli organi; oppure mal controllato (HbA1c ≥ 8 %)
Obesità	<ul style="list-style-type: none"> - Persone con indice di massa corporea ≥ 35 kg/m²
Immunodeficienza, congenita o acquisita a causa di una patologia o di una terapia immunosoppressiva	<p>Immunodeficienza rilevante con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - patologie ematologiche maligne - neoplasie/tumori in terapia attiva - 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 prednisolone ≥ 20 mg/giorno, terapie con risparmio di steroidi e terapie biologiche) - infezione da HIV, a partire da un numero di linfociti T CD4+ < 200/μL - persone che hanno subito un trapianto di organi, o di cellule staminali e persone in lista d'attesa per un trapianto
Persone affette da trisomia 21	

3.3 Raccomandazione di vaccinazione

Data la prevista bassa circolazione del virus e l'elevata immunità della popolazione (cfr. cap. 2.2), per la primavera/estate 2023 l'UFSP e la CFV sostanzialmente **non formulano alcuna raccomandazione di vaccinazione contro la COVID-19.**

UFSP e CFV raccomandano una vaccinazione per le PPR ≥ 16 anni (per la definizione, cfr. cap. 3.2) soltanto se il medico curante la ritiene indicata dal punto di vista medico nel singolo caso, tenendo conto della situazione epidemiologica del momento, è attesa una temporanea maggiore protezione da un



decorso grave e l'ultima dose di vaccino risale ad almeno 6 mesi prima (Dettagli sulla vaccinazione, cfr. cap. 3.4).

Se nella primavera/estate 2023 dovesse delinarsi un'ondata di SARS-CoV-2 e quindi, secondo la valutazione dell'UFSP e della CFV, la situazione epidemiologica dovesse richiedere una vaccinazione delle PPR che hanno ricevuto l'ultima dose di vaccino più di sei mesi prima, tale circostanza sarebbe comunicata dall'UFSP e dalla CFV¹ e quindi la vaccinazione sarebbe generalmente raccomandata per questo gruppo di persone.

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.

3.4 Vaccino raccomandato e intervallo per la vaccinazione

Una vaccinazione nella primavera/estate 2023 per le PPR di età ≥ 16 anni deve essere somministrata **soltanto secondo la raccomandazione descritta nel capitolo 3.3 e almeno 6 mesi²** dopo l'ultima dose di vaccino anti-COVID-19 o 6 mesi dopo l'ultima infezione da SARS-CoV-2 nota.

La vaccinazione **comprende una singola dose di vaccino** ed è raccomandato preferibilmente un vaccino a mRNA bivalente³ o *Nuvaxovid*⁴. Questi vaccini, così come i vaccini a mRNA monovalenti⁵, sono generalmente adatti e raccomandati per prevenire le infezioni gravi.

Le presenti raccomandazioni valgono anche per le persone che sono state vaccinate in precedenza con *COVID-19 Vaccine Janssen*[®] (o in modo eterologo con *COVID-19 Vaccine Janssen*[®] e un vaccino a mRNA) o un vaccino non omologato in Svizzera e non hanno controindicazioni per un vaccino a mRNA o a base proteica.

Un'ulteriore vaccinazione (3^a dose) con *COVID-19 Vaccine Janssen*[®] non è omologata né raccomandata per la vaccinazione **nella primavera/estate 2023**. I dettagli relativi all'impiego di questo vaccino sono riportati nell'allegato 7.

In merito all'esecuzione della vaccinazione cfr. allegato 2, alle caratteristiche dei vaccini cfr. allegato 3, alla procedura secondo l'anamnesi delle allergie cfr. allegato 6.

¹ In questo caso il presente documento di raccomandazione di UFSP e CFV sarebbe aggiornato e avverrebbe una comunicazione tramite i canali consolidati per la vaccinazione anti-COVID-19.

² L'aumento da 4 a 6 mesi dell'intervallo minimo tra la vaccinazione e l'ultima dose di vaccino o l'ultima infezione nota è giustificato dal fatto che nuove evidenze scientifiche indicano una protezione vaccinale dai decorsi gravi per un periodo di diversi mesi dopo la vaccinazione (cfr. cap. 2.3). Ciò corrisponde agli intervalli raccomandati in diversi altri Paesi (p. es. Francia, Regno Unito, Australia).

³ I vaccini a mRNA bivalenti sono omologati soltanto per la vaccinazione di richiamo. Se si tratta della prima dose di vaccino contro la COVID-19, l'uso dei vaccini a mRNA bivalenti esula dall'omologazione di Swissmedic (off-label). La vaccinazione di richiamo con un vaccino a mRNA bivalente in persone < 18 anni avviene off-label (ad eccezione di *Comirnaty*[®] *Bivalent Original/Omicron BA.4-5*, poiché è autorizzato a partire dai 12 anni di età). Per il vaccino bivalente *Comirnaty*[®] *Bivalent Original/Omicron BA.1* di Pfizer, sono autorizzate solo la prima vaccinazione di richiamo dopo la serie di vaccinazioni primarie con *Comirnaty*[®] e la seconda vaccinazione di richiamo dopo la prima vaccinazione di richiamo (con *Comirnaty*[®] o *Comirnaty*[®] *Bivalente Original/Omicron BA.1*); ulteriori vaccinazioni di richiamo sono off-label. Per *Comirnaty*[®] *Bivalent Original/Omicron BA.4-5*, è approvata solo la prima vaccinazione di richiamo dopo la serie di vaccinazioni primarie con *Comirnaty*[®] e la seconda vaccinazione di richiamo dopo una precedente vaccinazione di richiamo con *Comirnaty*[®]; ulteriori vaccinazioni di richiamo sono off-label (per ulteriori informazioni cfr. allegato 3).

⁴ Una vaccinazione di richiamo omologa con *Nuvaxovid*[®] in persone di età < 18 anni esula dall'omologazione di Swissmedic (off-label).

⁵ Per i vaccini a mRNA monovalenti è omologata soltanto la prima vaccinazione di richiamo, un'ulteriore vaccinazione di richiamo con un vaccino monovalente è quindi off-label.



3.4.1 Vaccini a mRNA bivalenti

I vaccini a mRNA bivalenti contengono mRNA per la proteina Spike dei ceppi di SARS-CoV-2 Original Wuhan e di un sottotipo di Omicron (BA.1 o BA.4/5). Nell'[allegato 3](#) sono disponibili spiegazioni sulla composizione e sull'omologazione di questi vaccini. Vanno impiegati di preferenza questi vaccini bivalenti adattati, dato che così il «mismatch» tra la variante del vaccino e quella in circolazione è leggermente inferiore a quello dei vaccini monovalenti (in merito all'efficacia dei vaccini adattati a Omicron cfr. [allegato 4](#)).

- Vaccini bivalenti *Comirnaty*[®]: dosaggio 30 µg
- Vaccini bivalenti *Spikevax*[®]: dosaggio 50 µg

Per le persone di età ≥ 16 anni sono ugualmente idonei per la vaccinazione di richiamo tutti i vaccini a mRNA bivalenti disponibili (eccezione: persone affette da grave immunodeficienza, cfr. cap. [5.1.4.1](#)).

La vaccinazione con un vaccino a mRNA bivalente può anche avvenire in modalità eterologa, ossia dopo il ciclo vaccinale primario e/o una precedente vaccinazione di richiamo con un altro vaccino omologato contro la COVID-19. Per i vaccini bivalenti di Pfizer (*Comirnaty*[®] Bivalent Original/Omicron BA.1 e *Comirnaty*[®] Bivalent Original/Omicron BA.4-5) la vaccinazione di richiamo eterologa è un uso al di fuori dell'omologazione di Swissmedic (off-label)^{6, 7}.

Per le persone < 18 anni, l'uso di vaccini a mRNA bivalenti avviene off-label⁷ (ad eccezione di *Comirnaty*[®] Bivalent Original/Omicron BA.4-5, che è approvato per l'uso a partire dai 12 anni).

3.4.2 Vaccino proteico *Nuvaxovid*[®]

La vaccinazione può essere effettuata in modalità sia omologa⁸ che eterologa con il vaccino proteico *Nuvaxovid*[®]. A causa della risposta immunitaria meno specifica per la variante che nei vaccini a mRNA monovalenti, l'uso di *Nuvaxovid*[®] è preferibilmente raccomandato rispetto a questi vaccini. [Informazioni sulla composizione del vaccino sono disponibili nell'allegato 3 e sulla sua efficacia nell'allegato 4.](#)

- Dosaggio: 5 µg di proteina Spike ricombinante

3.4.3 Vaccini a mRNA monovalenti

I dati disponibili mostrano che i vaccini a mRNA monovalenti somministrati finora continuano a proteggere bene contro i decorsi gravi e le ospedalizzazioni anche con le varianti di Omicron attuali [3, 12, 29–32]; [MMWR Report Feb 18, 2022](#); [UKSHA report, May 12 2022](#)). Possono quindi continuare a essere impiegati per la vaccinazione [finché sono disponibili](#). In merito all'efficacia dei vaccini a mRNA cfr. anche [allegato 4](#).

- Per tutte le persone ≥ 16 anni, i 2 vaccini a mRNA monovalenti disponibili sono entrambi adatti per la vaccinazione (eccezione: persone affette da grave immunodeficienza cfr. cap. [5.1.4.1](#)).
- *Comirnaty*[®]: dosaggio 30 µg
- *Spikevax*[®]: dosaggio 50 µg

⁶ Il vaccino *Comirnaty*[®] Bivalent Original/Omicron BA.1 è autorizzato solo per la prima vaccinazione di richiamo dopo la serie di vaccinazioni primarie con *Comirnaty*[®] e per la seconda vaccinazione di richiamo dopo una prima vaccinazione di richiamo (con *Comirnaty*[®] o *Comirnaty*[®] Bivalent Original/Omicron BA.1) in persone di età pari o superiore a 18 anni. Per *Comirnaty*[®] Bivalent Original/Omicron BA.4-5, solo la prima vaccinazione di richiamo dopo la serie di vaccinazioni primarie con *Comirnaty*[®] e la seconda vaccinazione di richiamo dopo una precedente vaccinazione di richiamo con *Comirnaty*[®] è autorizzata nelle persone di età pari o superiore a 12 anni.

⁷ 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](#)).

⁸ Una vaccinazione di richiamo omologa con *Nuvaxovid*[®] in persone di età < 18 anni è off-label.



- In linea di principio si può impiegare anche l'altro vaccino a mRNA monovalente rispetto a quello somministrato **nel ciclo vaccinale primario e/o in una precedente vaccinazione di richiamo**; si tratta tuttavia di un uso off-label⁹. I dati pubblicati e disponibili finora sulle vaccinazioni di richiamo eterologhe contro la COVID-19 evidenziano in particolare l'intercambiabilità dei vaccini a mRNA [33–37].
- Se si tratta della quarta dose di vaccino (o della quinta o sesta per determinati gruppi target), la vaccinazione con un vaccino a mRNA monovalente avviene al di fuori dell'omologazione di Swissmedic (off-label)⁹.

4 Effetti indesiderati della vaccinazione (EIV)

In base a numerosi studi clinici e di osservazione, i **vaccini a mRNA** contro la COVID-19 sono ben tollerati, ma possono essere associati a EIV da lievi a moderati, che in genere scompaiono entro pochi giorni. Gli EIV osservati con maggior frequenza sono dolore localizzato nel punto di inoculazione, stanchezza e mal di testa [38, 39]. Gravi effetti collaterali, molto rari, dopo una vaccinazione con vaccini a mRNA, osservati dopo l'omologazione, sono reazioni anafilattiche [40] e miocarditi/pericarditi [41–43] (cfr. [allegato 5](#)).

La sicurezza e la tollerabilità del vaccino a base proteica **Nuvaxovid**[®] sono state mostrate negli studi di omologazione. Gli EIV osservati più spesso dopo una vaccinazione con **Nuvaxovid**[®] sono sensibilità o dolori nel punto di inoculazione, stanchezza nonché dolori muscolari e mal di testa (cfr. [informazione professionale](#)). Anche per **Nuvaxovid**[®] sono stati riscontrati in studi di osservazione casi molto rari di miocardite/pericardite ([TGA COVID-19 vaccine safety report 20.10.22](#)).

[Nell'allegato 5](#) sono riportate spiegazioni dettagliate sugli EIV.

I medici sono tenuti a notificare gli EIV osservati o i sospetti EIV dei vaccini anti-COVID-19 a Swissmedic (tramite il tool online EIViS). In particolare, per le notifiche di EIV gravi e/o fino allora non conosciuti esiste un obbligo di notifica secondo l'articolo 59 della legge sugli agenti terapeutici (LATer).

In base allo stato attuale delle conoscenze, [per una vaccinazione raccomandata](#) il rischio di un grave EIV è molto inferiore al rischio di complicanze della COVID-19, dalla quale la vaccinazione protegge. I benefici della vaccinazione [somministrata secondo la raccomandazione](#) superano pertanto gli eventuali rischi. I servizi competenti monitorano strettamente gli sviluppi e le conoscenze più recenti.

5 Procedura per gruppi di persone particolari

In merito all'esecuzione della vaccinazione cfr. [allegato 2](#), alle caratteristiche dei vaccini cfr. [allegato 3](#), alla procedura secondo l'anamnesi delle allergie cfr. [allegato 6](#).

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).

⁹ 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](#)).



5.1.1 Definizione di grave immunodeficienza

Sono considerate affette da grave immunodeficienza le persone che, al momento della vaccinazione anti-COVID-19, sono sottoposte a uno dei seguenti trattamenti immunosoppressori o soffrono di una delle seguenti malattie:

- deplezione dei linfociti B (p. es. rituximab, ocrelizumab, ciclofosfamide);
- chemioterapia ad alto dosaggio;
- terapia corticosteroidica con ≥ 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 α , inibitori dell'interleuchina-6) o che comportano una leggera immunosoppressione producono anticorpi di protezione [44–47]. Nelle persone trattate con una terapia fortemente immunosoppressiva a causa di un trapianto [48–53], di patologie autoimmuni [46, 54, 55] o di tumori (p. es. leucemie [56–59]), 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 vi sono molte conoscenze circa la protezione fornita dalla vaccinazione qualora manchino gli anticorpi vaccinali e non è noto un correlato sierologico di protezione.

La vaccinazione potrebbe eventualmente proteggere da decorsi gravi grazie alla risposta immunitaria dei linfociti T. Le persone in cura con una terapia per la deplezione dei linfociti B presentano infatti una risposta immunitaria dei linfociti T dopo la vaccinazione [60]. Dati scientifici evidenziano tuttavia che nelle persone con grave immunodeficienza la somministrazione di 2 dosi di un vaccino a mRNA induce una risposta di linfociti T ridotta [53], ma una 3^a dose di vaccino anti-COVID-19 a mRNA può migliorare la risposta vaccinale delle persone trapiantate [52, 61]. Il miglioramento della risposta immunitaria dopo una 3^a 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 [62–66]:

- le vaccinazioni dovrebbero essere effettuate di preferenza in una fase stabile della malattia. Qualora ciò non sia possibile, in caso di momentanea fase attiva di una malattia infiammatoria si raccomanda di attendere a vaccinare. Poiché dopo la vaccinazione è difficile determinare se eventuali sintomi siano riconducibili alla vaccinazione o alla malattia, in questo caso occorre ponderare il rapporto rischi-benefici della vaccinazione;
- se è programmata una terapia immunosoppressiva o l'intensificazione di una tale terapia, si raccomanda di somministrare preliminarmente almeno una dose di vaccino. **4 settimane dopo la vaccinazione occorre stimare mediante una sierologia se è stata sviluppata una protezione vaccinale**¹⁰. Non vi è alcun intervallo minimo da rispettare tra la vaccinazione e la terapia (non si tratta di un vaccino vivo), ma la regola è la seguente: più è lungo l'intervallo, meglio è;
- si raccomanda in generale di attendere a vaccinare in caso di forte immunosoppressione, per esempio nella fase induttiva di una terapia immunosoppressiva con dosi elevate di glucocorticosteroidi (equivalente di prednisone ≥ 20 mg/giorno > 2 settimane per gli adulti) o nei primi 3 mesi successivi a una terapia per la deplezione dei linfociti B (p. es. rituximab, ocrelizumab), poiché di solito in queste situazioni la risposta vaccinale è probabilmente limitata a tal punto da non garantire pressoché alcuna protezione.

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** vale la stessa raccomandazione di vaccinazione descritta per le PPR nel capitolo [3.3](#).

Per le persone con grave immunodeficienza **non ancora vaccinate contro la COVID-19** valgono le raccomandazioni descritte di seguito.

5.1.4.1 Immunizzazione di base (3 dosi)

Per i motivi menzionati nel capitolo [5.1.2](#), per l'**immunizzazione di base** delle persone con grave immunodeficienza è raccomandato uno **schema di vaccinazione con 3 dosi di un vaccino a mRNA**¹¹, ¹², **l'intervallo minimo tra le singole dosi è di 28 giorni**. **Si raccomanda di effettuare le vaccinazioni preferibilmente con un vaccino a mRNA bivalente**¹³. Sia i vaccini bivalenti, sia quelli monovalenti sono in linea di principio idonei e raccomandati per prevenire le infezioni gravi. I dati sull'efficacia e la sicurezza della vaccinazione **nelle persone affette da grave immunodeficienza** provengono da studi di osservazione e non di omologazione.

¹⁰ Sinora non esiste alcun correlato sierologico di protezione né alcuna standardizzazione dei diversi test anticorpali (ECDC). Per il test anticorpale impiegato (che dovrebbe essere valutato in un confronto con anticorpi neutralizzanti), la concentrazione misurata di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 deve trovarsi nella fascia chiaramente positiva di sieri di persone convalescenti.

¹¹ 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 affette da immunodeficienza.

¹² Se una persona affetta da grave immunodeficienza a partire dai 12 anni non può farsi vaccinare con un vaccino a mRNA per motivi medici, può essere presa in considerazione una vaccinazione con *Nuvaxovid*[®] (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.

¹³ I vaccini bivalenti sono omologati soltanto per le vaccinazioni di richiamo. L'impiego per l'immunizzazione di base avviene off-label e sono disponibili soltanto pochi dati in merito. Nell'UE l'impiego dei vaccini bivalenti per l'immunizzazione di base con 2 dosi è possibile da dicembre 2022 (EMA). 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](#)).



- **Dosaggio** per l'immunizzazione di base con 3 dosi di un vaccino a mRNA: **si raccomanda una dose rispettivamente di 30 µg per i vaccini Comirnaty® e di 50 µg per i vaccini Spikevax®¹⁴ a distanza di almeno 4 settimane fra una dose e l'altra**, indipendentemente dai titoli anticorpali individuati negli esami precedenti (**queste raccomandazioni di dosaggio valgono sia per i vaccini a mRNA bivalenti, sia per quelli monovalenti**). Per le persone **a partire dai 30 anni, Comirnaty® e Spikevax® sono ugualmente idonei**.
- Alle **persone con grave immunodeficienza di 12–29 anni** è raccomandato **in via preferenziale Comirnaty® (bivalente o monovalente, 3 dosi)**, per ulteriori spiegazioni **in merito cfr. allegato 5**. Le persone di questo gruppo a cui sono state somministrate 1–2 dosi di Spikevax® possono, d'intesa con uno specialista e in base alla ponderazione individuale del rapporto rischi-benefici, completare l'immunizzazione di base con una dose eterologa di Comirnaty® (off-label)¹⁵.
- Qualora la 2^a dose sia stata somministrata da più di 4 settimane, la 3^a deve essere somministrata il prima possibile. È bene discutere con gli specialisti curanti il momento ideale per somministrare la 3^a dose (intervallo minimo di 4 settimane dopo la 2^a dose). In generale, se il trattamento della patologia lo consente, al momento della vaccinazione l'immunosoppressione deve essere ridotta al minimo possibile. In caso di terapie per la deplezione dei linfociti B è importante assicurarsi che la vaccinazione non venga somministrata in un momento in cui i linfociti B sono completamente soppressi. Nelle persone sottoposte a terapie per la deplezione dei linfociti B (rituximab, ocrelizumab ecc.), la 3^a 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® 10 µg (vaccino pediatrico). 4 settimane dopo la 2^a dose di vaccino** è raccomandata una **sierologia**¹⁶. Se sono presenti anticorpi vaccinali anti-SARS-CoV-2 chiaramente positivi, non occorre somministrare la 3^a dose di vaccino. I titoli di anticorpi vaccinali al limite della positività sono da considerarsi negativi. Se l'esame per la determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 è negativo, per l'immunizzazione di base si raccomanda una 3^a dose di vaccino a una distanza di almeno 4 settimane dalla 2^a. Questa raccomandazione è stata formulata in modo più limitato poiché una 3^a dose in questa fascia di età è off-label e sono disponibili pochi dati al riguardo. Devono quindi ricevere la 3^a dose solo i bambini che presentano un titolo anticorpale che indica una protezione vaccinale incompleta¹⁵.
- Vaccinazione dopo un'infezione da SARS-CoV-2 nota: un'infezione non sostituisce una dose di vaccino, la serie di vaccinazioni va iniziata/proseguita tenendo conto dell'intervallo minimo di 4 settimane (immunizzazione di base) dall'infezione. Se sono stati somministrati anticorpi monoclonali a scopo terapeutico (o profilattico), la vaccinazione contro il SARS-CoV-2 dovrebbe essere rimandata di almeno 3–6 mesi (raccomandazioni della Società svizzera di malattie infettive, in tedesco).

¹⁴ Si raccomanda il dosaggio ridotto di 50 µg di Spikevax® poiché è possibile presumere che anche le persone affette da grave immunodeficienza siano già entrate in contatto con il SARS-CoV-2 (cfr. cap. 2.2). L'impiego di metà dose di Spikevax® (dosaggio per il richiamo) nell'immunizzazione di base è off-label.

¹⁵ 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).

¹⁶ Sinora non esiste alcun correlato sierologico di protezione né alcuna standardizzazione dei diversi test anticorpali (probabilmente ne sarà elaborata una dall'OMS). Per il test anticorpale impiegato (che dovrebbe essere valutato in un confronto con anticorpi neutralizzanti), la concentrazione misurata di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 deve trovarsi nella fascia chiaramente positiva di sieri di persone convalescenti.



5.1.4.2 Vaccinazione di richiamo (booster)

Una volta completata l'immunizzazione di base, alle **persone con grave immunodeficienza ≥ 12 anni** è raccomandata una **vaccinazione di richiamo** (4^a dose) con un vaccino a mRNA¹⁷ **a distanza di almeno 6 mesi dall'ultima dose di vaccino**. Si raccomanda di effettuare la vaccinazione preferibilmente con un vaccino a mRNA bivalente. Questi, come i vaccini a mRNA monovalenti sono sostanzialmente idonei e raccomandati per prevenire le infezioni gravi.

- Per la vaccinazione di richiamo si raccomanda il **dosaggio** rispettivamente di 30 μg per i vaccini *Comirnaty*[®] e di 50 μg per i vaccini *Spikevax*[®] (queste raccomandazioni di dosaggio valgono sia per i vaccini a mRNA bivalenti, sia per quelli monovalenti). Per le persone **a partire dai 16 anni**, *Comirnaty*[®] e *Spikevax*[®] **sono ugualmente idonei**.
- Alle **persone con grave immunodeficienza di 12–15 anni** è raccomandato di **preferenza Comirnaty**[®] (bivalente o monovalente), per ulteriori spiegazioni cfr. allegato 5).
- In linea di principio si può utilizzare anche un altro vaccino a mRNA rispetto a quello somministrato per l'immunizzazione di base, per i vaccini a mRNA monovalenti e per i vaccini *Comirnaty*[®] *Bivalent Original/Omicron BA.1* e *Comirnaty*[®] *Bivalent Original/Omicron BA.4-5* si tratta tuttavia di un uso off-label^{18, 19}.
- Dopo il completamento dell'immunizzazione di base con 3 dosi di vaccino, la vaccinazione di richiamo (4^a dose) con un vaccino a mRNA monovalente avviene off-label¹⁹.
- Per le persone < 18 anni la vaccinazione di richiamo con un vaccino a mRNA bivalente avviene off-label¹⁹ (ad eccezione di *Comirnaty*[®] *Bivalent Original/Omicron BA.4-5*, che è approvato per l'uso a partire dai 12 anni).
- Vaccinazione dopo un'infezione da SARS-CoV-2 nota: è raccomandata una vaccinazione di richiamo anche se dopo il completamento dell'immunizzazione di base è stata contratta un'infezione da SARS-CoV-2. L'intervallo raccomandato tra l'infezione e la vaccinazione è di 6 mesi, ma sono possibili deroghe individuali se ritenute opportune dal medico curante. Se sono stati somministrati anticorpi monoclonali a scopo terapeutico (o profilattico), la vaccinazione contro il SARS-CoV-2 deve essere rimandata di almeno 3–6 mesi (raccomandazioni della Società svizzera di malattie infettive, in tedesco).

¹⁷ Se una persona affetta da grave immunodeficienza a partire dai 16 anni non può farsi vaccinare con un vaccino a mRNA per motivi medici, può essere presa in considerazione una vaccinazione di richiamo con *Nuvaxovid*[®] se da una ponderazione individuale rischi-benefici risulta che il potenziale beneficio prevale nettamente.

¹⁸ Il vaccino *Comirnaty*[®] *Bivalent Original/Omicron BA.1* è autorizzato solo per la prima vaccinazione di richiamo dopo la serie di vaccinazioni primarie con *Comirnaty*[®] e per la seconda vaccinazione di richiamo dopo una prima vaccinazione di richiamo (con *Comirnaty*[®] o *Comirnaty*[®] *Bivalent Original/Omicron BA.1*) in persone di età pari o superiore a 18 anni. Per *Comirnaty*[®] *Bivalent Original/Omicron BA.4-5*, solo la prima vaccinazione di richiamo dopo la serie di vaccinazioni primarie con *Comirnaty*[®] e la seconda vaccinazione di richiamo dopo una precedente vaccinazione di richiamo con *Comirnaty*[®] è autorizzata nelle persone di età pari o superiore a 12 anni.

¹⁹ 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).



5.1.5 Determinazione degli anticorpi vaccinali nelle persone con grave immunodeficienza

Nelle persone con grave immunodeficienza ≥ 12 anni è possibile eseguire 4 settimane dopo la 3^a dose (o al termine della serie di vaccinazioni) una determinazione dei titoli anticorpali vaccinali²⁰ per determinare 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 sierologia è raccomandata anche per le persone per le quali è previsto un trattamento di immunosoppressione (cfr. cap. 5.1.3), nonché per i bambini dai 5 agli 11 anni affetti da grave immunodeficienza 4 settimane dopo la 2^a dose di vaccino (cfr. cap. 5.1.4.1).

L'indicazione di una determinazione dei titoli anticorpali si applica solo a questo speciale gruppo di pazienti con grave immunodeficienza. Per la popolazione sana, in generale 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.**

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 una **terapia con antivirali ad azione diretta (DAA) o eventualmente anticorpi monoclonali**, indipendentemente dallo stato vaccinale. Dopo una terapia con anticorpi, la vaccinazione contro il SARS-CoV-2 dovrebbe essere rimandata di almeno 3–6 mesi ([raccomandazioni della Società svizzera di malattie infettive, in tedesco](#)).

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 circolante** (cfr. [raccomandazioni della Società svizzera di malattie infettive, in tedesco](#)). Dopo la somministrazione di anticorpi monoclonali, la vaccinazione contro il SARS-CoV-2 dovrebbe essere rimandata di almeno 3–6 mesi.

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 riflessioni e raccomandazioni si basano sulla valutazione attuale della [European Society for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT\)](#).

Dall'analisi rischi-benefici per le persone che hanno subito un trapianto di cellule staminali emergono molti vantaggi della vaccinazione anti-COVID-19. Al momento tuttavia non sono disponibili molti dati sulla risposta immunitaria o sull'azione protettiva della vaccinazione per questi pazienti. I primi studi mostrano che, nelle persone che hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), dopo 2 dosi di vaccino la risposta immunitaria umorale è efficace ed elevata [67]. Analogamente ad altri pazienti con grave immunodeficienza, si consiglia di vaccinare chi ha subito un trapianto di cellule staminali con un vaccino a mRNA. A seconda della situazione epidemiologica del SARS-CoV-2, la vaccinazione deve avvenire il prima possibile dopo il trapianto di cellule staminali o un po' più tardi (per una migliore risposta immunitaria). Non è ancora stata stabilita la serie di vaccinazioni

²⁰ Sinora non esiste alcun correlato sierologico di protezione né alcuna standardizzazione dei diversi test anticorpali (probabilmente ne sarà elaborata una dall'OMS). Il test anticorpale impiegato serve ad accertare se una persona è entrata in contatto con gli antigeni del SARS-CoV-2 e quindi sussiste una possibile protezione immunologica dal virus.



più efficace per indurre un'immunità buona e duratura per l'immunizzazione di base, è però logico raccomandare, come per le altre persone gravemente immunocompromesse, uno schema a 3 dosi.

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

La vaccinazione deve essere effettuata indipendentemente dal fatto che il paziente abbia contratto la COVID-19 o sia stato vaccinato prima del trapianto. La vaccinazione anti-COVID-19 è prioritaria, non è tuttavia necessario un intervallo minimo tra una vaccinazione con un vaccino a mRNA e altre vaccinazioni. Per questi pazienti si deve decidere su base individuale se è necessario svolgere un esame per la determinazione degli anticorpi (cfr. raccomandazione della [European Society for Blood and Marrow Transplantation](#)).

Se il trapianto ha avuto luogo < 12 mesi prima: si raccomanda lo stesso schema di vaccinazione come per le persone affette da grave immunodeficienza (cfr. cap. 5.1.4). Dopo l'immunizzazione di base con 3 dosi di vaccino occorre valutare per mezzo di una sierologia se è stata sviluppata una risposta immunitaria²¹. 6 mesi dopo l'ultima dose di vaccino si raccomanda una vaccinazione di richiamo. L'immunizzazione di base dovrebbe avvenire nel momento seguente:

- 3–6 mesi dopo un trapianto allogenico di cellule staminali;
- 2 mesi dopo un trapianto autologo di cellule staminali.

Se il trapianto ha avuto luogo > 12 mesi prima e la vaccinazione non deve essere rimandata per i motivi menzionati sotto vanno somministrate 3 dosi:

- 2 dosi di un vaccino a mRNA a distanza di 4 settimane più una vaccinazione di richiamo dopo 6 mesi.

La vaccinazione deve essere **rimandata** e successivamente eseguita con **3 dosi** (più una vaccinazione di richiamo dopo 6 mesi) 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 [5.1.4](#).

Ai **bambini di 5–11 anni che hanno subito un trapianto di cellule staminali** è raccomandata una sierologia²⁰ 4 settimane dopo la 2^a dose di vaccino. Se sono presenti anticorpi vaccinali anti-SARS-CoV-2 chiaramente positivi, non occorre somministrare la 3^a dose di vaccino. I titoli di anticorpi vaccinali al limite della positività sono da considerarsi negativi. Se l'esame per la determinazione degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 è negativo, per l'immunizzazione di base si raccomanda una 3^a dose di vaccino a una distanza di almeno 4 settimane dalla 2^a. Questa raccomandazione è stata formulata in modo più limitato poiché una 3^a dose in questa fascia di età è off-label e sono disponibili pochi dati al riguardo. Devono quindi ricevere la 3^a dose solo i bambini che presentano un titolo anticorpale che indica una protezione vaccinale incompleta.

²¹ Sinora non esiste alcun correlato sierologico di protezione né alcuna standardizzazione dei diversi test anticorpali (probabilmente ne sarà elaborata una dall'OMS). Per il test anticorpale impiegato (che dovrebbe essere valutato in un confronto con anticorpi neutralizzanti), la concentrazione misurata di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 deve trovarsi nella fascia chiaramente positiva di sieri di persone convalescenti.



5.3 Gravidanza e allattamento

In caso di infezione COVID-19, le donne incinte presentano un rischio nettamente accresciuto di decorso grave della malattia e quindi rientrano fra le PPR. Come per tutte le PPR, nella primavera/estate 2023 anche per le donne incinte una vaccinazione anti-COVID-19 è raccomandata soltanto nel singolo caso (cfr. cap. 3.3) o se la situazione epidemiologica dovesse richiedere una vaccinazione delle PPR. In ogni caso, l'ultima dose di vaccino o infezione da SARS-CoV-2 nota deve risalire a più di 6 mesi prima (cfr. raccomandazione nel cap. 3.3).

Alla luce dell'evidenza scientifica e delle valutazioni di diversi gruppi di esperti internazionali ([68]; [raccomandazione CDC](#), [raccomandazione UKHSA](#)), **la CFV e l'UFSP consigliano la vaccinazione anti-COVID-19 con un vaccino a mRNA a tutte le donne incinte a partire dal 2° trimestre (12^a settimana) di gravidanza se il medico curante la ritiene indicata dal punto di vista medico nel singolo caso, tenendo conto della situazione epidemiologica del momento, è attesa una temporanea maggiore protezione da un decorso grave e l'ultima dose di vaccino risale ad almeno 6 mesi prima; oppure se la situazione epidemiologica richiede una vaccinazione delle PPR.** Ciò vale in generale e in particolare per le donne incinte con malattie croniche secondo l'elenco dell'UFSP delle [categorie di persone particolarmente a rischio](#) [69]. La vaccinazione è raccomandata a partire dal 2° trimestre di gravidanza, poiché a quel punto la formazione degli organi del feto è ampiamente conclusa. Su richiesta della donna è possibile eseguire la vaccinazione anche nel 1° trimestre di gravidanza. Diversi studi mostrano che la vaccinazione è sicura anche nel 1° trimestre ([70, 71]). Altri Paesi ([UK](#), [USA](#)) non escludono espressamente il 1° trimestre per una vaccinazione.

Le donne incinte presentano un rischio nettamente accresciuto di decorso grave di COVID-19, in particolare di ricovero nel reparto di cure intense, intubazione, respirazione artificiale nonché mortalità [69, 72–74]. Inoltre è decisamente più elevato il rischio di parto prematuro (con possibili conseguenze per il neonato) [72, 74–76]. La gravità della COVID-19 per le donne incinte [73, 75, 77–79] e i fattori di rischio per un decorso grave [80] sono stati analizzati in diversi studi che hanno identificato, quali fattori di rischio per un decorso grave della COVID-19 per la madre, le comorbilità polmonari, l'ipertensione e il diabete [81]. Nelle donne incinte, un'infezione da SARS-CoV-2 aumenta il rischio di taglio cesareo, parto prematuro e necessità di ricoverare il neonato in un reparto di cure intense neonatali [75, 76]. Vi è una correlazione tra il rischio di tali complicanze e la gravità della malattia della madre [73, 80–83].

Una vaccinazione anti-COVID-19 prima o durante la gravidanza protegge sia la madre sia il feto [84–89] ed è raccomandata anche in diversi altri Paesi. Diversi studi mostrano che gli anticorpi contro il SARS-CoV-2 della donna incinta vaccinata vengono trasmessi al nascituro [89, 90]. Questi anticorpi contribuiscono alla protezione del bambino contro il SARS-CoV-2. Uno studio di coorte svizzero ha evidenziato che la frequenza degli effetti indesiderati della vaccinazione nelle donne incinte è paragonabile a quella nella popolazione generale [91]. Dopo una vaccinazione con un vaccino a mRNA sono stati osservati frequenti effetti collaterali locali e sistemici, ma gli eventi gravi sono stati rari [91]. Lo stesso studio mostra anche che la vaccinazione non aumenta il rischio di complicanze durante la gravidanza o nel neonato [91]. Le evidenze scientifiche circa la sicurezza [68], l'immunogenicità [92] e l'efficacia [85] della vaccinazione anti-COVID-19 con un vaccino a mRNA durante la gravidanza confermano che i benefici della vaccinazione superano ampiamente i possibili rischi ([CDC](#); [UKHSA](#); [86, 93, 94]).

Non esiste inoltre alcuna evidenza che i vaccini anti-COVID-19 possano causare problemi di fertilità, né negli uomini né nelle donne ([CDC](#); [95–97]). 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 [95–103].

Attualmente, durante la gravidanza e l'allattamento non è raccomandata la vaccinazione con *Nuvaxovid*[®] per via dei dati sulla sicurezza tuttora insufficienti. Se una donna in gravidanza non può farsi vaccinare con 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.



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^a settimana fino a 2 mesi dopo il parto senza partecipazione ai costi). Non sono più necessari il consenso scritto della donna incinta, il certificato medico né la prescrizione del medico.



Bibliografia

- 1 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. *Euro surveillance bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2022;27(31). 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.31.2200561.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. *medRxiv* 2022. 10.1101/2022.01.11.22269045.
- 13 Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Hasan MR, Coyle P, Yassine HM et al. Protective Effect of Previous SARS-CoV-2 Infection against Omicron BA.4 and BA.5 Subvariants. *The New England journal of medicine* 2022;387(17):1620–2. 10.1056/NEJMc2209306.
- 14 Malato J, Ribeiro RM, Leite PP, Casaca P, Fernandes E, Antunes C et al. Risk of BA.5 Infection among Persons Exposed to Previous SARS-CoV-2 Variants. *The New England journal of medicine* 2022;387(10):953–4. 10.1056/NEJMc2209479.
- 15 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.
- 16 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.
 - 17 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.
 - 18 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.
 - 19 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.
 - 20 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.
 - 21 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.
 - 22 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.
 - 23 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.
 - 24 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.
 - 25 Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, Boltyansky 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.
 - 26 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.
 - 27 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.
 - 28 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.
 - 29 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.
 - 30 Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Xie F, Ackerson BK et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case-control study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 10.1016/S2213-2600(22)00101-1.



- 31 Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nature communications* 2022;13(1):3082. 10.1038/s41467-022-30895-3.
- 32 Kirsebom FCM, Andrews N, Stowe J, Toffa S, Sachdeva R, Gallagher E et al. COVID-19 vaccine effectiveness against the omicron (BA.2) variant in England. *The Lancet. Infectious diseases* 2022. 10.1016/S1473-3099(22)00309-7.
- 33 Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *The New England journal of medicine* 2022;386(11):1046–57. 10.1056/NEJMoa2116414.
- 34 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.
- 35 Tan SHX, Pung R, Wang L-F, Lye DC, Ong B, Cook AR et al. Association of Homologous and Heterologous Vaccine Boosters With COVID-19 Incidence and Severity in Singapore. *JAMA* 2022;327(12):1181–2. 10.1001/jama.2022.1922.
- 36 Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet* 2022;399(10319):36–49. 10.1016/S0140-6736(21)02718-5.
- 37 Mayr FB, Talisa VB, Shaikh O, Yende S, Butt AA. Effectiveness of Homologous or Heterologous Covid-19 Boosters in Veterans. *New England Journal of Medicine* 2022;386(14):1375–7. 10.1056/NEJMc2200415.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 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.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford, England)* 2021. 10.1093/rheumatology/keab223.
- 46 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.



- 47 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.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 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.
- 54 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.
- 55 Wong S-Y, Dixon R, Martinez Pazos V, Gnjjatic 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.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 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.
- 61 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.



- 62 Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Impfpfehlungen für Personen vor und nach Transplantation eines soliden Organs. Bull BAG 2014(8):155–8.
- 63 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen. BAG Bull 2017(50):28–31.
- 64 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit autoimmun-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Bull BAG 2014(8):146–8.
- 65 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen. Bull BAG 2012(21):363–70.
- 66 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.
- 67 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01594-4).
- 68 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983).
- 69 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](https://doi.org/10.1002/ijgo.13726).
- 70 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](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33937-y).
- 71 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](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0164).
- 72 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](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20456).
- 73 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](https://doi.org/10.1136/bmj.m3320).
- 74 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](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050).
- 75 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](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10125).
- 76 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](https://doi.org/10.1001/jama.2021.5775).
- 77 Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2020;99(7):819–22. [10.1111/aogs.13901](https://doi.org/10.1111/aogs.13901).



- 78 Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;369:m2107. 10.1136/bmj.m2107.
- 79 Vivanti AJ, Mattern J, Vauloup-Fellous C, Jani J, Rigonnot L, El Hachem L et al. Retrospective Description of Pregnant Women Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, France. *Emerging infectious diseases* 2020;26(9):2069–76. 10.3201/eid2609.202144.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier A-G, Maillart E, El Hachem L et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 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.
- 84 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.
- 85 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.
- 86 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.
- 87 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.
- 88 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.
- 89 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.
- 90 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.
- 91 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.
- 92 Collier A-RY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA* 2021;325(23):2370–80. 10.1001/jama.2021.7563.



- 93 Trostle ME, Limaye MA, Avtushka V, Lighter JL, Penfield CA, Roman AS. COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 2021;3(6):100464. 10.1016/j.ajogmf.2021.100464.
- 94 Shanes ED, Otero S, Mithal LB, Mupanomunda CA, Miller ES, Goldstein JA. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccination in Pregnancy: Measures of Immunity and Placental Histopathology. *Obstetrics and gynecology* 2021;138(2):281–3. 10.1097/AOG.0000000000004457.
- 95 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.
- 96 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.
- 97 Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafirir 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.
- 98 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.
- 99 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.
- 100Barda 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.
- 101Abd 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.
- 102Gat I, Kedem A, Dviri 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.
- 103Morris 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.