

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



TASK FORCE PER LE MALATTIE  
AUTOIMMUNI/AUTOINFIAMMATORIE E IMMUNODEFICIENZE  
PRIMITIVE E SECONDARIE

DOCUMENTO SULLA VACCINAZIONE ANTI-COVID-19

LA TASK FORCE

Prof. Enrico Maggi, coordinatore, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Prof. Raffaele D'Amelio, coordinatore, Sapienza Università di Roma, AOU S. Andrea (in  
quiescenza)

Prof. Bruno Laganà

Sapienza Università di Roma, AOU S. Andrea

Prof. Claudio Lunardi

Università degli studi di Verona

Prof. Paola Migliorini

Università degli studi di Pisa

Prof. Paola Parronchi

Università degli studi di Firenze

Prof. Isabella Quinti

Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



Prof. Vito Racanelli

Università degli studi di Bari

Prof. Angelo Vacca

Università degli studi di Bari

(Data del Documento: 21 Maggio 2021)

Con questo documento la TASK FORCE intende dare Linee di Indirizzo agli specialisti di Immuno-allergologia e discipline affini per quanto riguarda la vaccinazione anti-COVID-19 nei pazienti con patologie immuno-mediate. La Task force puntualizza quanto segue:

1. Le vaccinazioni sono uno strumento sicuro ed efficace per la prevenzione e il controllo delle malattie infettive, in particolare nei soggetti con malattie autoimmuni/autoinfiammatorie (MAA) e con Immunodeficienze Primitive (IDP) e Secondarie (IDS), che hanno un aumentato rischio di infezione e nei quali la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia delle vaccinazioni tradizionali e le controindicazioni sono state ampiamente studiate [1-9].
2. La vaccinazione anti-COVID-19 è un dovere a livello individuale e collettivo, in quanto, impedendo lo sviluppo della malattia, può consentire di raggiungere l'immunità di popolazione, necessaria per bloccare la pandemia.
3. Il vaccino è maggiormente efficace quanto più basso è il livello di immunosoppressione; tuttavia il rischio di una ripresa di malattia per la sospensione di un farmaco immunosoppressore è reale e quindi, in generale, non è consigliabile alcuna variazione della terapia in atto durante e dopo la vaccinazione. I risultati di uno studio preliminare monocentrico sembrano supportare questa affermazione [10]. Altri due studi pubblicati molto recentemente confermano che la terapia immunosoppressiva non interferisce significativamente sulla risposta immunitaria, la cui riduzione deve essere attribuita alla malattia e non alla terapia [11], ad eccezione dell'anti-CD20 Rituximab [12].
4. La sospensione preventiva di una terapia immunosoppressiva non è utile per la vaccinazione anti-COVID-19; in casi particolari, a seconda del quadro clinico e

**Con il patrocinio di:**



dei farmaci utilizzati, modifiche o sospensioni della terapia in corso devono essere concordate con lo specialista di riferimento.

5. In generale i vaccini con virus uccisi o contenenti sequenze non infettanti di virus possono essere somministrati ai pazienti con MAA, IDP e IDS in fase di remissione clinica di malattia [1-9]. I vaccini anti-COVID-19 composti da proteina ricombinante Spike e adiuvanti [13], analoghi a quelli tradizionali, per i quali esiste una maggiore letteratura e sperimentazione clinica, potrebbero essere prioritariamente indicati nei pazienti con MAA, IDP e IDS, ma non sono ancora disponibili (Tab. 1).
6. I vaccini che impiegano vettori virali viventi non replicanti, come quelli anti-COVID-19 AstraZeneca e Janssen/Johnson & Johnson (Tab. 1) [14-17], sono innovativi. Un problema di questo tipo di vaccini è la pregressa e valida risposta immunitaria nei confronti del vettore virale che può rendere inefficace il vaccino: questo problema riguarda comunque tutta la popolazione generale e non vale in caso di utilizzo di vettori virali di primati (adenovirus di primate). Malgrado negli studi registrativi sia stata osservata una sostanziale sicurezza di questi vaccini [14], la mancanza di pazienti con MAA, IDP e IDS in questi studi non ha consentito di avere dati sufficienti per una analisi definitiva sull'efficacia e la sicurezza nei pazienti con MAA, IDP e IDS.
7. I vaccini anti-COVID-19 che impiegano RNA messaggero (mRNA), come quelli sviluppati da Pfizer/BioNTech [18] e Moderna [19], già registrati, e CureVac AG [20,21], non ancora registrato, sono innovativi e i primi ad essere autorizzati e utilizzati su vasta scala (Tab. 1). Il mRNA che codifica per la proteina Spike di SARS-CoV-2 è inserito in nanoparticelle lipidiche che lo proteggono dalla degradazione delle RNAsi circolanti, favorendone l'ingresso nella cellula [22,23]. Questa nuova categoria di vaccini, costituiti da acidi nucleici e liposomi, viene somministrata in assenza di adiuvanti o vettori. I dati pubblicati sui due vaccini attualmente registrati, riguardano una popolazione non infetta di oltre 37.000 o 30.000 soggetti, trattati con due dosi di vaccino (30 e 100 µg, rispettivamente) o di placebo. Dopo 4 mesi di osservazione i gruppi trattati con i due vaccini hanno mostrato un'efficacia, intesa come riduzione dei casi di malattia, pari al 95% e

**Con il patrocinio di:**



94,1% rispetto al gruppo placebo, a fronte di un profilo di sicurezza giudicato ottimale (Tab. 1) [18,19]. Questi risultati così simili sono di grande importanza scientifica perché sono stati ottenuti su due popolazioni distinte vaccinate con 2 vaccini diversi, ma che sfruttano la stessa tecnologia. Malgrado negli studi registrativi non siano stati forniti dettagli sulla possibile presenza nella popolazione studiata di pazienti con MAA, recentemente è stato pubblicato uno studio nel quale sono stati arruolati 325 pazienti con MAA che avevano ricevuto la prima dose dei due vaccini a mRNA attualmente approvati (51% Pfizer e 49% Moderna). Non sono stati osservati effetti collaterali più numerosi e/o più gravi di quelli osservati nella popolazione generale degli studi registrativi [24], né una ripresa di malattia. I vaccini a mRNA hanno dimostrato di essere sicuri ed immunogenici anche in uno studio preliminare su 10 pazienti con IDP, ad eccezione dell'unico caso di agammaglobulinemia di Bruton, in cui, come previsto, non si è osservata la comparsa post-vaccinale di anticorpi anti-proteina S di COVID-19 [25]. Occorre precisare che per gli studi registrativi il periodo di osservazione degli effetti collaterali a distanza è relativamente breve. Inoltre, come detto in precedenza, nel campione di soggetti vaccinati non risultano MAA e IDP e solo una percentuale molto bassa di IDS, delle quali non sono stati resi noti i dati clinici. Saranno necessari ulteriori studi su casistiche più ampie di queste patologie che valutino un periodo di osservazione più lungo e l'impiego di terapie con farmaci diversi. Malgrado questo impedisca al momento di formulare raccomandazioni definitive, lo studio sopra citato, ancorché preliminare, ribadisce che i vaccini a mRNA sembrano ben tollerati nei pazienti con MAA. Anche nella popolazione generale i vaccini a mRNA, malgrado siano gravati da eventi collaterali lievi paragonabili o anche più frequenti di quelli dei vaccini a vettore virale, presentano una frequenza di eventi collaterali gravi molto bassa e inferiore a questi ultimi.

8. In relazione ai criteri di priorità con cui i pazienti affetti da MAA, IDP e IDS devono essere sottoposti alla vaccinazione anti-COVID-19, non vi è accordo sul rischio effettivo di contrarre la malattia o di avere un decorso clinico più aggressivo ed una prognosi peggiore, soprattutto se i pazienti sono sottoposti a terapia

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



marcatamente immunosoppressiva. Un'ampia meta-analisi su oltre 300.000 pazienti ha mostrato che il rischio di contrarre COVID-19 è significativamente aumentato, legato soprattutto alla precedente assunzione di steroidi. Tuttavia la prognosi del COVID-19 non sembra peggiore di quella della popolazione generale [26], anche se singoli studi riportano una maggiore gravità [27]. IDP [28-31] e IDS [32-34] non presentano un aumento del rischio di contrarre COVID-19 e non hanno una mortalità aumentata rispetto alla popolazione generale, con l'eccezione di rare forme di difetto congenito di produzione di interferone. Pertanto, il criterio migliore per giudicare il livello di priorità di accesso al vaccino in questi pazienti è quello clinico [35]; nei pazienti con MAA con storia di infezioni ricorrenti e gravi che necessitano di farmaci immunosoppressori a dosaggio elevato, lo specialista immunologo fisserà il criterio di priorità, in armonia alle Raccomandazioni *ad interim* sui gruppi *target* della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 (GURI 24.3.2021). La Task Force non ritiene opportuno interrompere/ridurre la terapia immunosoppressiva, ad eccezione dei corticosteroidi a dosaggio elevato ( $\geq 10$  mg/die Prednisone-equivalente [36]) e dei farmaci anti-CD20 [36-37] (Tabella 2). Inoltre, nel caso di Methotrexate (MTX) [37], Abatacept [37] e inibitori di chinasi [37], lo specialista Immunologo valuterà l'eventuale sospensione, sulla base delle caratteristiche cliniche dei pazienti. Il criterio clinico sarà adottato anche per i pazienti con IDS e IDP. Per tutti questi pazienti è indicata anche la vaccinazione dei conviventi. Per quanto attiene alle IDP si devono seguire le stesse indicazioni della storia clinica di infezioni e della gravità dell'immunodeficienza, ma rispetto alle precedenti condizioni morbose, il rischio di una non-risposta al vaccino deve essere attentamente valutato, soprattutto nei gravi difetti combinati ed in quelli dell'immunità umorale. Nel caso di non risposta un trattamento di immunoterapia passiva va attentamente preso in considerazione.

9. In qualsiasi momento il paziente potrà confrontarsi con lo specialista di riferimento per valutare i livelli di rischio della vaccinazione (attività di malattia e immunosoppressione determinato dalla terapia in atto). Lo specialista fornirà

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



tutte le informazioni di come gestire il trattamento nella prospettiva della vaccinazione.

10. In analogia con l'attività di AIFA volta ad informare tutta la popolazione, le Società Immuno-allergologiche Italiane (SII) assicurano di rendere disponibili tutti i dati che emergeranno dagli studi su popolazioni vaccinate con la maggiore tempestività possibile sui siti o nei canali di comunicazione tradizionali a tutti i soci e alle Associazioni dei Pazienti.

**Tutte le informazioni qui riportate si basano sulle conoscenze scientifiche note al momento della stesura del documento. Sono disponibili FAQ generiche di AIFA sulla vaccinazione mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer) anti-SARS-CoV2 e FAQ, "Reviews", "Commentary" e Ricerche aggiornate sul sito dedicato della rivista scientifica *New England Journal of Medicine*.**

**Il presente documento verrà periodicamente aggiornato dalla Task Force**

**Tabella 1.** Caratteristiche dei vaccini anti-COVID-19 disponibili o in fase avanzata di approvazione

Vaccini	Composizione/Dose	Immunità Cellulare	Anticorpi Neutralizzanti	Somministrazioni	Protezione	Referenze
Pfizer	30 µg mRNA Spike	Sì	Sì	2 a 3 settimane*	95%	18
Moderna	100 µg mRNA Spike	Sì	Sì	2 a 4 settimane*	94.1%	19
AstraZeneca	Vettore Virale Spike	Sì	Sì	2 a 6-12 settimane	70%	14,15
Janssen (J&J)	Vettore Virale Spike	Sì	Sì	1	73% e 82% a 14 e 28 giorni	16,17
CureVac	12 µg mRNA Spike		Sì			20,21
Novavax	Spike ric.+ Adjuvante	Sì	Sì	2 a 3 settimane		13

\*attualmente questo intervallo è stato portato a 5 e 6 settimane

**Tabella 2.** Guida all'utilizzo della vaccinazione anti-COVID-19 in pazienti con MAA in trattamento immunosoppressivo [da ref. 34 modificata]

Farmaco	Modifica della terapia	Modifica della terapia in relazione alla vaccinazione
Idrossiclorochina	NO	
Apremilast	NO	
IVIG	NO	
Glucocorticoidi	NO	

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



Prednisone-equival. < 10 mg/die.		
Glucocorticoidi Prednisone-equival. > 10 mg/die.	NO	Ridurre la dose fino a < 10 mg/die, ove possibile, prima di ciascuna dose di vaccino
Sulfasalazina	NO	
Leflunomide	NO	
Micofenolato mofetile	NO	
Azatioprina	NO	
Ciclofosfamide (Orale)	NO	
Anticorpi anti-TNF- $\alpha$ (Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab)	NO	
Anticorpi anti-IL-6R (Tocilizumab)	NO	
Anticorpi anti-IL-1 $\square$ (Canakinumab)	NO	
Anticorpi anti-IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab)	NO	
Anticorpi anti-IL-12/23 (Ustekinumab)	NO	
Anticorpi anti-IL-23 (Tildrakizumab, Guselkumab, Risankizumab)	NO	
Anticorpi anti-Blys (Belimumab)	NO	
Inibitori della calcineurina (orale)	NO	
Methotrexate		Ritardare la dose, se superiore a 20 mg/settimana, di 1 settimana per ciascuna dose di vaccino, se la malattia è stabile*
Inibitori di JAK		Ritardare la dose di 1 settimana per ciascuna dose di vaccino*
Abatacept sc		Sospendere 1 settimana prima e 1 dopo la somministrazione della prima dose di vaccino. Lo stesso comportamento deve essere tenuto per la seconda dose di vaccino*
Abatacept ev		La prima dose di vaccino deve cadere 4 settimane dopo l'infusione del farmaco e postporre la successiva dose di una settimana. Lo stesso comportamento deve essere tenuto per la seconda dose di vaccino*
Ciclofosfamide ev		L'infusione del farmaco deve essere eseguita dopo 1 settimana dal vaccino*
Anticorpi anti-CD20 (Rituximab)		La prima dose di vaccino va eseguita 4 settimane prima del successivo ciclo. Dopo la seconda dose di vaccino il farmaco va somministrato dopo almeno 3 settimane, se la malattia lo consente.

\*La valutazione costo-beneficio dell'eventuale sospensione sarà fatta dallo specialista di riferimento sulla base del quadro clinico

**DOMANDE FREQUENTI DA PARTE DEGLI SPECIALISTI E MMG**

**Con il patrocinio di:**



## **SICUREZZA**

### **1. Il vaccino presenta problemi di sicurezza?**

Finora non sono emersi. Sia in fase pre-registrativa che nell'esperienza vaccinale, soprattutto negli USA, l'evento avverso grave più frequente è la reazione simil-anafilattica, che risulta circa 10 volte superiore a quanto osservato con i vaccini tradizionali, non sempre associata ad una storia di patologie allergiche [23] (cfr. anche Risposta Doc AIFA N°. 6). Il terzo rapporto AIFA, relativo ai vaccini Pfizer, Moderna e AstraZeneca, segnala cumulativamente 510 eventi avversi per 100.000 dosi somministrate. Gli eventi avversi (EA) sono stati 81% per Pfizer, 17% per AstraZeneca e 2% per Moderna, in relazione al diverso numero di dosi somministrate. Per tutti i vaccini gli eventi avversi in ordine di frequenza sono: febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore in sede di iniezione, brividi e nausea, nell'87.3% dei casi insorgenti nelle prime 24-48 ore. Le donne hanno un tasso di segnalazione maggiore degli uomini (645 vs 299, rispettivamente). Gli EA non gravi si sono verificati nel 92.7% e quelli gravi nel 7.1% del totale. Questi ultimi sono stati maggiori per vaccini a vettore virale (AstraZeneca (50/100.000 somministrazioni) che per vaccini a mRNA (Pfizer e Moderna, 33 e 22/100.000 somministrazioni, rispettivamente). Per il vaccino Pfizer sono state riportate meno frequenti reazioni allergiche. Complessivamente ci sono 102 segnalazioni di decesso, attualmente in fase di studio (1.1/100.000 dosi, età media 81.4 anni). Non sono descritti casi di decesso a seguito di shock anafilattico. Un EA grave e molto raro, sospettato di essere collegato ai vaccini a vettore virale inattivato (AstraZeneca, Janssen/Johnson & Johnson), riguarda le trombosi dei seni venosi intracranici e le trombosi multiple in sedi atipiche, associate alla coagulazione intravascolare disseminata, e alla piastrinopenia: questo quadro viene definito "vaccine-induced immune thrombocytopenia (VIIT), la cui patogenesi sembra essere analoga a quella di una analoga sindrome indotta da eparina, dovuta alla comparsa di anticorpi anti-Pf4 [38]. Riguardo ai pazienti con MAA, lo studio preliminare già citato [24] non ha mostrato una frequenza ed una gravità di EA maggiore rispetto alla popolazione generale.

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



2. C'è rischio infettivo con i vaccini a RNA?

No.

3. C'è il rischio col vaccino di riattivare la MAA di base?

Apparentemente no, anche se attualmente, esiste un solo studio al riguardo [24]. È stata recentemente descritta la comparsa di herpes zoster in 6/491(1.2%) casi di MAA dopo vaccino a mRNA [39].

## **TIPO DI VACCINO**

1. È meglio un vaccino a mRNA o con vettori virali innocui non replicanti?

Non sono disponibili studi comparativi. I dati forniti dai lavori scientifici pubblicati e dai *reports* degli enti autorizzativi indicano una protezione più elevata per i vaccini a mRNA. Anche per quanto attiene alla sicurezza, i vaccini a vettori virali viventi non replicanti hanno mostrato di essere maggiormente gravati da EA gravi, con il quadro di una VIIT (trombosi trombocitopenica venosa e/o arteriosa, a livello cerebrale e/o addominale), talvolta ad esito letale. Inoltre, nei pazienti con MAA lo studio preliminare sopra citato [24] ha mostrato che i vaccini a mRNA possono essere somministrati in sicurezza. Anche nei pazienti con IDP lo studio preliminare citato [25] ha mostrato che i vaccini a mRNA sembrano sicuri nei 10 casi testati. Sulla base delle attuali conoscenze, la Task Force ritiene che i vaccini a mRNA siano da preferire a quelli a vettore virale nei pazienti con patologie del sistema immunitario.

2. Ci si può vaccinare con due vaccini diversi in momenti diversi?

No, fino ad oggi non sono disponibili dati che consentano di poter affermare che la prima e la seconda dose del vaccino possano essere di vaccini fra loro diversi, anche se si sta discutendo questa problematica, soprattutto in relazione a coloro che hanno ricevuto una prima dose di vaccino AstraZeneca, per la possibilità di effettuare la seconda dose con un vaccino a mRNA. La somministrazione di vaccini diversi per la prima e la seconda dose è comunque già stata testata con successo per altri vaccini [40] e, a livello sperimentale, anche per quello anti-COVID-19 [41]. Pertanto non sembrano esserci controindicazioni all'uso di vaccini diversi a livello immunologico generale. Uno studio preliminare su una

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



popolazione di 830 soggetti in cui sono stati analizzati gli EA di soggetti che ricevevano 2 somministrazioni diverse di vaccini Pfizer e AstraZeneca, rispetto a coloro che ricevevano due somministrazioni dello stesso vaccino, ha mostrato una maggiore reattività a breve termine quando si usavano 2 somministrazioni fra loro diverse [42]. Qualora studi successivi dovessero dimostrare che questa strategia vaccinale non comporta una riduzione significativa della risposta immunitaria e della reattività al vaccino, questa indicazione potrebbe essere valida anche in caso di eventuali dosi successive che dovessero rendersi necessarie, in conseguenza dell'emergenza di possibili varianti scarsamente intercettate dai vaccini attuali e del conseguente passaggio della pandemia ad uno stato endemico al pari dell'influenza.

**PATOLOGIE**

1. Ci sono controindicazioni di patologia per pazienti con MAA (oltre alle note comorbilità)? Apparentemente no, anche se mancano studi in proposito.
2. Ci sono controindicazioni per pazienti con IDP e IDS?  
Apparentemente no, anche se mancano studi in proposito. L'unica controindicazione è la presenza di un'infezione in atto.
3. Ci sono controindicazioni per alcune particolari IDP?  
Apparentemente no. Comunque è necessario che lo specialista consideri caso per caso in base al deficit e alle infezioni intercorrenti.
4. Si possono vaccinare i soggetti guariti dall'infezione?  
La vaccinazione è apparentemente sicura, ma a bassa priorità ed è preferibile una sola somministrazione (cfr anche Risposta Doc AIFA N°. 18)
5. Ci sono controindicazioni al vaccino per patologie autoimmuni organo-specifiche?  
Apparentemente no, anche se mancano studi in proposito.
6. Ci sono controindicazioni al vaccino per deficit anticorpali primitivi dell'adulto (Deficit selettivo di IgA o di Sottoclassi IgG, IDCV, Agammaglobulinemia tipo Bruton)?

**Con il patrocinio di:**



No dal punto di vista della sicurezza. Il problema principale consiste nell'immunogenicità [25], ma la risposta T-cellulare è stata dimostrata nei vaccini a mRNA disponibili [18,19]. Comunque mancano studi in proposito.

7. Ci sono controindicazioni al vaccino per una pregressa neutropenia, e/o linfopenia, e/o anemia e/o piastrinopenia da IDP?

Apparentemente no, anche se mancano studi in proposito. Per quanto attiene alla trombocitopenia, primitiva o associata a IDP, la situazione è ancora non chiara. A seguito dei vaccini Pfizer e Moderna, sono stati recentemente descritti 20 casi di trombocitopenia negli USA [43], per 17 dei quali non era dimostrata una precedente trombocitopenia. Il rapporto con la vaccinazione non è stato dimostrato con sicurezza, anche se in 19 casi la trombocitopenia si è manifestata dopo la prima somministrazione di vaccino. Per i vaccini a vettori virali non replicanti (AstraZeneca e Janssen/Johnson & Johnson), il quadro di VIIT (trombosi, cerebrali e/o addominali o diffuse, con trombocitopenia), molto rara e non prevedibile, risulta frequentemente ad esito infausto (mortalità circa 50% in Europa con AstraZeneca, circa 25% in USA con Janssen/Johnson & Johnson [44]), soprattutto in donne <60 anni, si caratterizza per la comparsa di anticorpi anti-Pf4, come l'analogia forma associata ad eparina [38]. Analogamente alle trombocitopenie post-vaccinazioni con Pfizer e Moderna, che non si accompagnano a trombosi ed hanno una prognosi molto migliore, anche le trombosi trombocitopeniche compaiono generalmente in persone sane senza trombocitopenia pre-vaccinale. Pertanto, i soggetti con piastrinopenia pre-vaccinale primitiva o associata a IDP devono essere vaccinati contro il COVID-19, ma, come gli altri pazienti con MAA, IDP e IDS, non devono ricevere vaccini a vettori virali non replicanti. Lo stesso vale per i pazienti con sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi primitiva o secondaria che ovviamente, devono essere in fase di assoluta remissione di malattia. In entrambi i casi i pazienti devono essere strettamente monitorati nella fase post-vaccinale.

8. Ci sono controindicazioni al vaccino per MAA in remissione (anche in trattamento con farmaci biologici)?

No

**Con il patrocinio di:**



9. Ci sono controindicazioni al vaccino per vasculiti sistemiche in remissione?

Apparentemente no, anche se mancano studi in proposito.

10. Ci sono controindicazioni al vaccino per MAA con linfocitopenia?

No, c'è il rischio di indurre una risposta immunologica incompleta e parzialmente protettiva. I limiti della linfocitopenia sono: lieve  $< 1500 > 1000$ ; moderata  $< 1000 > 500$ ; grave  $< 500$  cellule/ $\mu$ l [45-47].

11. Ci sono controindicazioni in caso di MAA in fase attiva?

È necessario stabilizzare il quadro clinico per avere una migliore risposta immunologica al vaccino e una maggiore sicurezza. Comunque, la valutazione costo-beneficio dovrà essere effettuata dallo specialista di riferimento su base individuale.

12. Ci sono controindicazioni in caso di vasculiti in fase attiva?

È necessario stabilizzare il quadro clinico per avere una migliore risposta immunologica al vaccino e maggiore sicurezza. Comunque, la valutazione costo-beneficio dovrà essere effettuata dallo specialista di riferimento su base individuale.

13. Ci sono controindicazioni in caso di citopenie autoimmuni in fase attiva?

È necessario stabilizzare il quadro clinico per avere una migliore risposta immunologica al vaccino e maggiore sicurezza. Comunque, la valutazione costo-beneficio dovrà essere effettuata dallo specialista di riferimento su base individuale.

14. Ci sono controindicazioni al vaccino nei soggetti con auto-anticorpi positivi in assenza di sintomi?

Anche se mancano studi in proposito, non sussistono controindicazioni alla esecuzione del vaccino.

## **TERAPIA IN CORSO**

1. Vi sono controindicazioni generali all'uso dei vaccini per pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori?

**Con il patrocinio di:**



No, molti *reports* indicano che il trattamento con questi farmaci potrebbe al contrario bloccare l'evoluzione verso la fase di "cytokine release syndrome" (CRS) [48].

2. L'uso di farmaci immunosoppressori interferisce con la risposta immune indotta dal vaccino?

Sulla base di quanto osservato con i vaccini tradizionali [1-9], può interferire in maniera parziale riducendo la risposta immunologica al vaccino: vi è accordo fra la *European League against Rheumatism* (EULAR) e l'*American College of Rheumatology* (ACR) che il trattamento con corticosteroidi ed anti-CD20 compromettono in maniera marcata la risposta immunitaria umorale. Quindi il trattamento con corticosteroidi deve essere ridotto al più basso livello compatibile con il mantenimento dello stato di remissione/bassa attività di malattia (comunque <20 mg/die di prednisone-equivalente per ACR, <10 mg/die per EULAR). Anche gli anticorpi anti-CD20 devono essere somministrati a distanza dalla vaccinazione (se le condizioni cliniche lo consentono, la vaccinazione dovrebbe essere praticata 4 settimane prima del successivo ciclo di Rituximab e l'inizio di questo ciclo dovrebbe essere ritardato di 2-4 settimane dalla seconda dose della vaccinazione). Per gli altri immunosoppressori la posizione dei due enti è più articolata. In particolare, EULAR non contempla altre possibili sospensioni del trattamento immunosoppressivo, mentre ACR raccomanda la sospensione di MTX per 1 settimana dopo ciascuna dose di vaccino e di Abatacept sottocute per 1 settimana prima ed una dopo la prima dose del vaccino. Per Abatacept endovena la prima somministrazione del vaccino dovrebbe essere praticata, se possibile, 4 settimane dopo l'infusione del farmaco, la cui successiva infusione dovrebbe essere ritardata di 1 settimana (qualora la clinica lo consenta). Gli inibitori delle chinasi, dovrebbero essere sospesi per 1 settimana dopo ciascuna dose di vaccino. Comunque i dati relativi alle limitazioni d'impiego degli immunosoppressori sono basati su pochi o singoli lavori, bilanciati da un numero generalmente superiore di lavori che non mostrano interferenza negativa sulle vaccinazioni tradizionali; il monitoraggio di alcune vaccinazioni tradizionali, come quella anti-pneumococcica, è stato effettuato solo su pochi antigeni

**Con il patrocinio di:**



polisaccaridici, mentre i dati relativi all'analisi di tutti gli antigeni polisaccaridici dello pneumococco contenuti nel vaccino coniugato 13-valente non confermano l'effetto inibitorio del MTX riscontrato negli studi precedenti [49]; anche per quanto attiene all'effetto inibitorio del MTX sulla vaccinazione anti-influenzale, l'utilizzo di vaccini con adiuvanti, come in corso di pandemia influenzale [50], ha permesso di osservare l'assenza di attività inibitoria del MTX sulla risposta immunitaria. Considerato che i vaccini anti-COVID-19 a mRNA si comportano come adiuvanti naturali, non si dovrebbe osservare alcun effetto inibitorio; inoltre, non dobbiamo dimenticare che alcuni studi dimostrano un effetto protettivo sull'infezione da SARS-CoV2 di questi trattamenti immunosoppressivi. Da qui discende la diversa valutazione delle varie Istituzioni (EULAR [36], ACR [37], *Korean College of Rheumatology* [51], che ha una posizione intermedia alle prime due, *British Society for Immunology* [52], che ha l'approccio più restrittivo), mentre appaiono concordare sull'effetto inibitorio degli steroidi e degli anticorpi anti-CD20 [53], isolati o in combinazione [54]. Deve comunque essere sottolineato che, nelle MAA, i dosaggi dei farmaci immunosoppressori nei pazienti clinicamente stabilizzati generalmente sono al di sotto della soglia dell'immunosoppressione di alto livello [4]. In questi soggetti è da preferirsi una risposta protettiva parziale che attenua i sintomi ed evita le forme più severe di COVID-19 rispetto a nessuna protezione. La posizione della Task Force riguardo ai tempi di somministrazione del vaccino in corso di terapia immunosoppressiva è riassunta nella Tabella 2.

3. L'uso di quali farmaci biologici controindica il vaccino?

Vi è attualmente accordo pressoché unanime sulla necessità che i farmaci anti-CD20 non debbano essere contemporaneamente somministrati con la vaccinazione COVID-19. Ciò malgrado sia dimostrato che nell'infezione da SARS-CoV2 il ruolo protettivo è svolto sia dall'immunità adattativa T-cellulare che dagli anticorpi [55] e che tutti i vaccini approvati o vicini all'approvazione sono in grado di stimolare un'adeguata risposta cellulare T protettiva (Tab.1). Inoltre, in pazienti con artrite reumatoide trattati con Rituximab, la risposta anticorpale al vaccino anti-influenzale risulta marcatamente ridotta, mentre sembra rimanere

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



indenne quella cellulare [56]. La posizione della Task Force riguardo ai tempi di somministrazione del vaccino in corso di terapia con farmaci biologici è riassunta nella Tabella 2.

4. Se il trattamento con Rituximab è recente ed i linfociti B circolanti della memoria immunologica sono ridotti o assenti ci sono controindicazioni?

Come già riportato, anche se la risposta anticorpale risultasse marcatamente ridotta, come osservato con i vaccini tradizionali [57], la risposta cellulare T nei vaccini anti-COVID19 dovrebbe essere conservata [56].

5. Ci sono controindicazioni alla vaccinazione in corso di terapia con FANS/DMARDs? Apparentemente No.

6. Ci sono controindicazioni al vaccino quando vengono usati immunosoppressori tradizionali (CCS ad alte dosi, CSA, Ciclofosfamide per os, MTX, Azatioprina, Micofenolato Mofetile, etc)?

La posizione della Task Force riguardo ai tempi di somministrazione del vaccino in corso di terapia immunosoppressiva tradizionale è riassunta nella Tabella 2.

7. Ci sono controindicazioni al vaccino quando vengono usati inibitori di Janus chinasi e inibitori di fosfodiesterasi 4?

Apparentemente no, anche se mancano studi in proposito. La posizione della Task Force riguardo ai tempi di somministrazione del vaccino in corso di terapia con questi farmaci è riassunta nella Tabella 2.

8. I farmaci vanno sospesi dopo il vaccino ed eventualmente quali?

Gli steroidi devono essere ridotti al più basso dosaggio compatibile con il controllo della malattia ed i farmaci anti-CD20 devono essere opportunamente separati dalla vaccinazione, secondo le indicazioni dell'ACR. Per MTX, Abatacept ed inibitori di chinasi la decisione è demandata allo specialista di riferimento, sulla base della gravità del quadro clinico e l'eventuale rischio di interruzione, anche temporanea, del trattamento immunosoppressivo. La posizione della Task Force riguardo ai tempi di somministrazione del vaccino in corso di terapia immunosoppressiva è riassunta nella Tabella 2.

9. È prevista una sospensione nel giorno della vaccinazione?

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



Generalmente no, ma laddove possibile (in base alle condizioni cliniche e al tipo di farmaco) è un'opzione che sarà valutata dallo specialista di riferimento.

10. I soggetti in trattamento con anti-coagulanti, quale eparina, possono continuare il trattamento?

Sì, nel caso debbano ricevere vaccini a mRNA. Nel caso in cui debbano ricevere il vaccino a vettore virale, anche se non ci sono evidenze che l'eparina possa facilitare la comparsa di trombosi trombocitopeniche (i pochi casi descritti di questa sindrome riconoscono una patogenesi identica a quella indotta da eparina con auto-anticorpi anti Pf4) appare prudente astenersi da anti-coagulanti tipo eparina [38] e sostituirli con anti-coagulanti non eparino-simili.

11. I soggetti con sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi o con sola positività di anticorpi anti-cardiolipina/fosfolipidi/ $\beta$ 2-glicoproteina-1 possono essere vaccinati?

Sì, non sono riportate limitazioni, ma, come per tutti i pazienti con MAA, IDP e IDS, i vaccini da preferire sono quelli a mRNA.

12. I pazienti con piastrinopenia primitiva o associata a IDP possono essere vaccinati? La risposta è sì ed è stata già riportata nella domanda 7 del paragrafo Sicurezza.

13. Quanto dura la protezione nei confronti del virus indotta dal vaccino?

Gli studi registrativi prevedono solo 4 mesi di osservazione. Tuttavia le conoscenze sugli altri tipi di coronavirus (SARS-Cov-1) indicano che l'immunità umorale scompare nei primi 2-3 anni, mentre quella cellulare si mantiene molto più a lungo [58-62]. Recentemente è stato pubblicato uno studio sulla durata post-malattia degli anticorpi neutralizzanti anti-COVID-19 e si è osservato che nella maggioranza dei soggetti, indipendentemente dall'età, gli anticorpi neutralizzanti si mantenevano a livello protettivo fino a 8 mesi [63].

## **EVENTI AVVERSI**

1. Vi sono maggiori probabilità di EA da vaccino nei pazienti con MAA?

Non sono descritti: occorre avviare una ricerca al riguardo sui soggetti vaccinati. Comunque, dati preliminari su un piccolo campione di 325 pazienti sembrano escludere questa possibilità [24].

### Con il patrocinio di:



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



2. Vi sono maggiori probabilità di EA da vaccino nei pazienti con IDP o IDS?  
Non sono descritti: occorre avviare una ricerca al riguardo sui soggetti vaccinati.
3. Il vaccino può dare EA in particolari malattie nell'ambito delle MAA o IDP o IDS?  
Non ci sono studi al riguardo per questi tipi di vaccino.
4. Quali sono gli eventi avversi del vaccino più e meno frequenti?  
Gli EA più frequenti sono: rossore, edema, rossore e prurito nella sede di inoculazione. Meno frequenti: Febbre, cefalea e linfadenopatia consensuale (cavo ascellare, latero-cervicale). Rari o rarissimi: Orticaria/Angioedema e Anafilassi (cfr anche Risposte Doc AIFA N° 13 e 14) e VIIT. I dati in dettaglio, desunti dal terzo rapporto AIFA, sono stati riportati sopra, nella risposta alla domanda 1 del paragrafo sicurezza.
5. Il vaccino può dare effetti avversi a tempi lunghi?  
Non vi sono dati per questo tipo di vaccini: solo un *follow-up* a distanza potrà fornire una risposta sicura.

### **MONITORAGGIO DEL VACCINO**

1. Occorre fare il tampone molecolare prima del vaccino?  
No, salvo i casi che abbiano avuto recenti contatti a rischio o che abbiano sintomatologia suggestiva di COVID-19.
2. Sarebbe bene avere una valutazione dei livelli di anticorpi anti-SARS-CoV2 prima e dopo il vaccino?  
No, in considerazione del fatto che non sono ancora stabiliti con certezza i livelli di protezione anticorpale, pertanto la valutazione degli anticorpi specifici dovrebbe attualmente essere solo mantenuta nell'ambito di studi clinici [37]. È bene precisare che recentemente i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hanno preso posizione sulla eliminazione dell'uso delle mascherine nei soggetti vaccinati. La Task Force tuttavia ritiene di sottolineare che la vaccinazione non deve associarsi ad un falso senso di sicurezza, ma che occorre continuare ad adottare le norme comportamentali in grado di prevenire il contagio (*mascherina, social distancing, lavaggio delle mani*). Ovviamente, nel caso di immunodeficienze combinate e anticorpali il monitoraggio della risposta

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



immunitaria post-vaccinale è indicato, poiché, in caso di non risposta, può essere valutata l'opportunità di immunoterapia passiva con anticorpi monoclonali, qualora la quantità di anticorpi anti-SARS-CoV-2 contenuti nelle Ig policlonali utilizzate in terapia sostitutiva risultino non adeguatamente rappresentate.

**DOMANDE GENERICHE**

1. I pazienti con MAA dovrebbero avere una priorità alta per la campagna vaccinale?  
Essendo malati cronici spesso con patologie multiorgano, soggetti a *relapse* e che utilizzano farmaci immunosoppressori, la priorità è stata riconosciuta come molto alta. Questo aspetto è stato riportato in dettaglio al punto 8 della parte generale di questo documento.
2. E la priorità dei pazienti con MAA e comorbidità?  
Le comorbidità come diabete, età avanzata, ipertensione, obesità e malattie cardiovascolari costituiscono di per sé elementi di rischio importante e quindi incrementano la priorità alla vaccinazione delle MAA.
3. Chi decide le eventuali controindicazioni alla vaccinazione?  
Lo specialista di riferimento.
4. I vaccinati possono diffondere il contagio in caso siano infettati dopo il vaccino?  
Non è noto dalla letteratura, ma è tra le ricerche prioritarie da eseguire sui soggetti vaccinati (secondo alcuni studi su primati e *reports* non pubblicati nell'uomo i soggetti vaccinati non saprebbero produrre i dimeri delle IgA specifiche che proteggono le mucose: questo non pregiudicherebbe la protezione dell'individuo vaccinato, ma non bloccherebbe la diffusione del virus [64]).
5. Possono le varianti del virus ridurre o annullare l'efficacia del vaccino?  
Teoricamente sì, anche se appare molto difficile in quanto la risposta immunitaria è rivolta verso un'intera glicoproteina, non verso un singolo aminoacido: i controlli eseguiti sui sieri dei soggetti vaccinati indicano che la risposta immunitaria è rivolta anche verso le varianti del virus recentemente comparse. Comunque, dati pubblicati indicano una sensibile minore capacità neutralizzante nei confronti della variante Sud-Africana B.1.351 di ben 2/3 del vaccino Pfizer [65] e di 1/6 del vaccino Moderna [66]. La stessa cosa è stata descritta con il

**Con il patrocinio di:**



vaccino AstraZeneca, che ha interrotto la sperimentazione in Sud-Africa. Si deve sottolineare, in ogni caso, che ad oggi non abbiamo ancora un'indicazione chiara sui livelli protettivi degli anticorpi neutralizzanti. Inoltre, l'immunità cellulare potrebbe coprire quanto non risultasse coperto da quella anticorpale [67]. Pertanto è prematuro affermare che alcune varianti, come quella Sud-Africana, potrebbero essere insufficientemente inattivate dai vaccini oggi registrati ed inoltre vaccini ancora non registrati sembrano avere una maggiore attività [68]; una situazione quindi in divenire. A conferma di quanto affermato, il vaccino Pfizer in Qatar, dove il 50% dei casi di infezione da COVID-19 era dovuto alla variante Sud-Africana e 44.5% alla variante B.1.1.7. (cosiddetta Inglese), ha mostrato una protezione contro l'infezione della variante Inglese dell'89.5% a 2 settimane dalla seconda dose e del 75% contro l'infezione della variante Sud-Africana, ma il 100% di protezione contro la malattia grave di entrambe le varianti [69]. Comunque, sulla base dei dati epidemiologici relativi alla eventuale prevalente ricircolazione di varianti scarsamente intercettate dai vaccini attuali (variante indiana), si sta ipotizzando una possibile terza somministrazione di un vaccino opportunamente modificato per intercettare le varianti prevalenti. Gli attuali vaccini consentono una rapida modifica della preparazione allo scopo di essere adattati alle eventuali varianti. Dato che i virus a mRNA hanno una tendenza alle mutazioni non è da escludere che occorrerà vaccinarsi negli anni prossimi per la variante in quel momento maggiormente diffusa (come per il virus Influenzale).

6. Quali sono i motivi dei tempi rapidi (più che per altri vaccini) che ha portato alla realizzazione dei vaccini anti-COVID-19?

Energie e risorse di molte compagnie orientate allo scopo; disponibilità di moltissimi pazienti per la sperimentazione; esperienza con tecnologie impiegate con vaccini precedenti (infezione da MERS o anti-tumorali); "rolling review" e non "step by step" per i procedimenti autorizzativi e per la catena produttiva.

7. Quanto tempo deve passare tra una vaccinazione (es. anti-influenza) e la vaccinazione anti-SARS-CoV2?

**Con il patrocinio di:**



Non si hanno dati al riguardo, anche se teoricamente non si hanno elementi per sospettare che vi possa essere una reciproca interferenza.

**DOMANDE FREQUENTI DA PARTE DEI PAZIENTI**

1. Le MAA o IDP o IDS presentano un maggior rischio infettivo e/o sviluppano una malattia più grave?

I dati della letteratura sono generalmente rassicuranti, anche se ci sono studi che indicano un rischio di infezione e di gravità maggiore che nella popolazione generale. Questo aspetto è comunque stato riportato in dettaglio al punto 8 della parte generale di questo documento.

2. È indispensabile o soltanto consigliato vaccinare i soggetti con MAA, IDP e IDS?  
Indispensabile.
3. I vaccini attualmente autorizzati possono attivare o peggiorare la mia malattia?  
No, perché sono vaccini a mRNA e non con virus vivo attenuato. Inoltre, i pazienti con MAA devono essere vaccinati in condizioni di malattia stabilizzata; quindi è lecito ipotizzare che la reazione al vaccino sia non molto dissimile da quella della popolazione generale. L'unica pubblicazione preliminare al momento disponibile è coerente con questa interpretazione [24].
4. Può la terapia immunosoppressiva aumentare il rischio di un'infezione più severa?  
I dati della letteratura corrente lo escludono; sembra che il soggetto con MAA in fase di stabilità di malattia con terapia intercorrente sia quasi più protetto [48].
5. Chi occorre consultare prima del vaccino: il MMG o lo Specialista?  
Lo specialista di riferimento.
6. Che cosa occorre fare in caso di effetti collaterali di bassa/media gravità a precedenti vaccini?  
Rivolgersi allo specialista di riferimento e comunicarlo all'operatore che dovrà vaccinarla.
7. Come bisogna comportarsi in corso di ricaduta della malattia?  
Rivolgersi allo specialista di riferimento il quale provvederà a stabilizzare il quadro clinico prima di fare il vaccino.
8. Quali dati occorre fornire ai medici prima di vaccinarsi?

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



Allergie gravi/anafilassi (con vaccini, farmaci, mezzi di contrasto, alimenti, veleni di imenotteri, da esercizio fisico o idiopatica) pregresse, mastocitosi, tipo di patologia immuno-mediata (MAA/IDP/IDS, con particolare attenzione alle trombocitopenie autoimmuni e alla sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi), tipo di trattamento e comorbilità.

9. A chi occorre comunicare un EA ritardato al vaccino?

Al MMG, allo specialista di riferimento e, soprattutto, all'operatore che dovrà farle la seconda dose.

10. Quali sono i tempi per una completa protezione dovuta al vaccino?

Almeno 1-2 settimane dopo la iniezione di richiamo, se prevista. Nel caso del vaccino Janssen/Johnson & Johnson è stato osservato che la popolazione vaccinata risultava protetta al 73% e all'82% a 14 e 28 giorni, rispettivamente, dall'unica somministrazione di vaccino prevista [17].

11. I vaccini a mRNA potrebbero modificare il DNA della cellula (teoria genotossica)?

Costituisce un non-senso scientifico: il vaccino è costituito da RNA messaggero (capace di far produrre la glicoproteina S del virus alla cellula ospite) molecola labile, che rimane nel citoplasma della cellula senza arrivare nel nucleo, che si degrada e si distrugge in tempi brevi. Non ci sono possibilità di inserzione di queste sequenze nel DNA della cellula. È una delle *fake news* che ha maggiore seguito (cfr anche Risposte Doc AIFA N°3, 5, 6, 7).

12. Conviene vaccinare tutti i componenti del nucleo familiare?

Possibilmente sì, compatibilmente con l'età e le comorbilità presentate dai congiunti.

13. Il vaccino va fatto annualmente come quello per l'Influenza?

Non abbiamo dati certi al riguardo. Dipende dagli eventi mutageni del virus nelle sequenze (RBD) maggiormente implicate nella risposta protettiva e dalla durata dell'immunità protettiva.

14. La gravidanza è una controindicazione?

Nella scheda tecnica dei vaccini Pfizer e Moderna accettati dalla FDA e BDA la gravidanza è riportata come controindicazione; tuttavia è in corso una revisione critica al riguardo. EMA sembra orientata a togliere tale controindicazione. Uno

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



studio preliminare appena pubblicato non mostra rilevanti problemi di sicurezza [70] ed anche l'immunogenicità appare adeguata [71], con la comparsa di anticorpi indotti dal vaccino, che transitano anche nel cordone ombelicale e nel latte materno.

15. L'allattamento è una controindicazione?

No, i dati recenti dimostrano un buon profilo di sicurezza ed immunogenicità. Due settimane dopo la vaccinazione, IgA secretorie sono già presenti nel latte materno e rimangono, insieme ad IgG, per circa sei settimane [72]. La rilevanza delle IgA secretorie nella neutralizzazione di SARS-CoV-2 è stata recentemente sottolineata [73].

16. Il vaccino può essere somministrato in età pediatrica?

I vaccini sono stati approvati solo per soggetti sopra i 16 anni (Pfizer) e 18 anni (Moderna). A breve verranno resi noti i dati del trial su soggetti pediatrici di età tra 12 e 16 anni, che consentiranno la vaccinazione anche in questa fascia d'età.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Salemi S, D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol*. 2010;29(3):270-314. doi: 10.3109/08830185.2010.483028
2. Kochar B, Herfarth HH. Vaccinations in Adult Patients with Inflammatory Bowel Diseases in the West. *Inflamm Intest Dis*. 2018 Nov;3(1):11-15. doi: 10.1159/000491752.
3. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, et al. Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol*. 2019 Aug 7;10:1883. doi: 10.3389/fimmu.2019.01883.

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



4. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
5. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019 Sep 9;5(2):e001035. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001035.
6. Martire B, Azzari C, Badolato R, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine.* 2018 Jun 7;36(24):3541-3554. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.061.
7. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy.* 2015;7(12):1273-92. doi: 10.2217/IMT.15.74.
8. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816.
9. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2(2):CD008983. doi: 10.1002/14651858.CD008983.pub3.
10. Geisen UM, Berner DK, Tran F, 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. *Ann Rheum Dis.* 2021 Mar 24:annrheumdis-2021-220272. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272
11. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, Atreya R, Leppkes M, Kremer AE, Ramming A, Pachowsky ML, Schuch F, Ronneberger M, Kleinert S, Hueber AJ, Manger K, Manger B, Berking C, Sticherling M, Neurath MF, Schett G. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 6:annrheumdis-2021-220461. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220461.
12. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021 May 11:annrheumdis-2021-220604. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220604.
13. Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2320-2332. doi: 10.1056/NEJMoa2026920.
14. Ramasamy MN, Minassian AM, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2021 Dec 19;396(10267):1979-1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
15. C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Epub 2020 Dec 8.
16. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA.* 2021 Apr 20;325(15):1535-1544. doi: 10.1001/jama.2021.3645.
17. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 21. doi: 10.1056/NEJMoa2101544. Epub ahead of print.
18. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



19. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30;NEJMoa2035389. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
20. Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus-neutralising antibodies and mediates protection in rodents. *NPJ Vaccines*. 2021 Apr 16;6(1):57. doi: 10.1038/s41541-021-00311-w.
21. Kremsner P, Mann P, Bosch J. et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. *MedRxiv* Posted November 09 2020 doi:org/10.1101/2020.11.09.20228551
22. Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol*. 2020 Nov;202(2):162-192. doi: 10.1111/cei.13517
23. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med*. 2020 Dec30: NEJMra 2035343. doi: 10.1056/NEJMra2035343
24. Connolly CM, Ruddy JA, Boyarsky BJ, Avery RK, Werbel WA, Segev DL, Garonzik-Wang J, Paik JJ. Safety of the first dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccines in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar 19;annrheumdis-2021-220231. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220231
25. Squire J, Joshi DA. Seroconversion Following COVID-19 Vaccination in Immune Deficient Patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 May 19:S1081-1206(21)00362-8. doi: 10.1016/j.anai.2021.05.015.
26. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 13;annrheumdis-2020-218946. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218946.
27. Druyan A, Lidar M, Brodavka M, et al. The risk for severe COVID 19 in patients with autoimmune and/or inflammatory diseases: First wave lessons. *Dermatol Ther*. 2020 Dec 5:e14627. doi: 10.1111/dth.14627.
28. Quinti I, Mezzaroma I, Milito C. Clinical management of patients with primary immunodeficiencies during the COVID-19 pandemic. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Jan 15:1-6. doi: 10.1080/1744666X.2021.1873767.
29. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):211-213.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.013
30. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep 24:S0091-6749(20)31320-8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010
31. Shields AM, Burns SO, Savic S, et al. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: the United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.620>.
32. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis*2020; Online ahead of print DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217615
33. Michelena X, Borrell H, López-Corbeto M, et al. Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*2020; 50: 564-570 [DOI10.1016/j.semarthrit.2020.05.001]
34. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis Rheumatol*2020; Online ahead of print [DOI: 10.1002/art.41301]

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



35. Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M, et al. (2021) How to Manage COVID-19 Vaccination in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: An Expert Opinion by IMIDs Study Group. *Front. Immunol.* 12:656362. doi: 10.3389/fimmu.2021.656362
36. Bijlsma JWJ. EULAR December 2020 View points on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs. *Ann Rheum Dis* 2021 Feb 9;80(4):411-412. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219773
37. American College of Rheumatology. COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Developed by the ACR COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Task Force. This draft summary was approved by the ACR Board of Directors on February 8, 2021, and updated on March 4, 2021. A full manuscript is pending journal peer review.
38. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. Epub ahead of print
39. Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 12:keab345. doi: 10.1093/rheumatology/keab345. Epub ahead of print
40. Kardani K, Bolhassani A, Shahbazi S. Prime-boost vaccine strategy against viral infections: Mechanisms and benefits. *Vaccine*. 2016 Jan 20;34(4):413-423. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.062.
41. He Q, Mao Q, An C, Zhang J, Gao F, Bian L, Li C, Liang Z, Xu M, Wang J. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):629-637. doi: 10.1080/22221751.2021.1902245.
42. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet* 2021 12 May, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6) Epub ahead of print
43. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, Semple JW, Arnold DM, Godeau B, Lambert MP, Bussel JB. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol.* 2021 May 1;96(5):534-537. doi: 10.1002/ajh.26132. Epub 2021 Mar 9
44. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, Streiff MB, Rao AK, Wheeler AP, Beavers SF, Durbin AP, Edwards K, Miller E, Harrington TA, Mba-Jonas A, Nair N, Nguyen DT, Talaat KR, Urrutia VC, Walker SC, Creech CB, Clark TA, DeStefano F, Broder KR. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021 Apr 30:e217517. doi: 10.1001/jama.2021.7517. Epub ahead of print.
45. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, et al. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med* 2018;15(11): e1002685. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002685>
46. Martina M., Guffroya A., Argemi X., Martina, T. Systemic lupus erythematosus and lymphopenia: Clinical and pathophysiological features. *Rev Med Int* 2017;38:603-13
47. Carli L., MD, Tani C., Vagnani S, et al. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact—A systematic literature review. *Sem Arthritis Rheum* 2015;45:190-4
48. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337-342.
49. Caporuscio S, Ieraci R, Valesini G, et al. Anti-polysaccharide and anti-diphtheria protective antibodies after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in rheumatoid arthritis patients under immunosuppressive therapy. *Clin Immunol.* 2018;195:18-27. doi: 10.1016/j.clim.2018.07.010.

**Con il patrocinio di:**



50. Milanetti F, Germano V, Nisini R, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, Ferlito C, Cappella A, Crialesi D, Caporuscio S, Biselli R, Rossi F, Salemi S, D'Amelio R. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuvanted 2009 pandemic and plain 2009-10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol.* 2014 Jul;177(1):287-94. doi: 10.1111/cei.12292.
51. Park JK, Lee EB, Shin K, Sung YK, Kim TH, Kwon SR, Lee MS, Hong SJ, Choi BY, Lee SS, Back HJ; Korean College of Rheumatology Task Force for COVID-19 Vaccine Guidance for Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. COVID-19 Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases: Clinical Guidance of the Korean College of Rheumatology. *J Korean Med Sci.* 2021 Mar 29;36(12):e95. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e95.
52. Price E, MacPhie E, Kay L, Lanyon P, Griffiths B, Holroyd C, Abhishek A, Youngstein T, Bailey K, Clinch J, Shaikh M, Rivett A. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin Med (Lond).* 2020 May 1:clinmed.2020-0160. doi: 10.7861/clinmed.2020-0160. Epub ahead of print.
53. Deepak P, Kim W, Paley MA, et al. Glucocorticoids and B Cell Depleting Agents Substantially Impair Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2. *medRxiv [Preprint].* 2021 Apr 9:2021.04.05.21254656. doi: 10.1101/2021.04.05.21254656.
54. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- $\alpha$  antagonists. *J Transl Med.* 2014;12:77. doi: 10.1186/1479-5876-12-77.
55. Lukacs NW, Malinczak CA. Harnessing cellular immunity for vaccination against respiratory viruses. *Vaccines* 2020; 8:783
56. Arad U, Tzadok S, Amir S, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine.* 2011 Feb 11;29(8):1643-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.072.
57. Baker D, Roberts CAK, Pryce G, et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(2):149-161. doi: 10.1111/cei.13495.
58. Corbett, K.S., Flynn, B., Foulds, K.E., et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *New Engl J Med* 2020;383;1544–1555;
59. Doremalen, N. van, Lambe, T., Spencer, A., et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 2020; 586:578–582.
60. Guebre-Xabier, M., Patel, N., Tian, et al. (2020). NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Biorxiv* 2020.08.18.256578
61. Ng OW, Chia A, Tan AT, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine* 2016; 34(17): 2008–2014
62. Yang L, Peng H, Zhu Z, et al. Persistent memory CD4+ and CD8+ T-cell responses in recovered severe acute respiratory syndrome (SARS) patients to SARS coronavirus M antigen. *J Gen Virol* 2007; 88(Pt 10): 2740–2748
63. Dispinseri S, Secchi M, Pirillo MF, Tolazzi M, Borghi M, Brigatti C, De Angelis ML, Baratella M, Bazzigaluppi E, Venturi G, Sironi F, Canitano A, Marzinotto I, Tresoldi C, Ciceri F, Piemonti L, Negri D, Cara A, Lampasona V, Scarlatti G. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival. *Nat Commun.* 2021 May 11;12(1):2670. doi: 10.1038/s41467-021-22958-8.
64. Prévost J, Gasser R, Beaudoin-Bussièrès G, et al. Cross-Sectional Evaluation of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike. *Cell Rep Med.* 2020 Oct 20;1(7):100126. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100126
65. Liu Y, Liu J, Xia H, Zhang X, Fontes-Garfias CR, Swanson KA, Cai H, Sarkar R, Chen W, Cutler M, Cooper D, Weaver SC, Muik A, Sahin U, Jansen KU, Xie X, Dormitzer PR, Shi PY. Neutralizing

**Con il patrocinio di:**



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica



- Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med.* 2021 Mar 8. doi: 10.1056/NEJMc2102017. Epub ahead of print
66. Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, Colpitts T, Bennett H, Boyoglu-Barnum S, Shi W, Moliva JI, Sullivan NJ, Graham BS, Carfi A, Corbett KS, Seder RA, Edwards DK. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2102179. Epub ahead of print
67. Woldemeskel BA, Garliss CC, Blankson JN. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce broad CD4+ T cell responses that recognize SARS-CoV-2 variants and HCoV-NL63. *J Clin Invest.* 2021; 131(10):2149335. Doi.org/10.1172/JCI149335.
68. Rubin R. COVID-19 Vaccines vs Variants—Determining How Much Immunity Is Enough. *JAMA.* 2021;325(13):1241-1243. doi:10.1001/jama.2021.3370
69. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med.* 2021 May 5. doi: 10.1056/NEJMc2104974.
70. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med.* 2021 Apr 21. doi: 10.1056/NEJMoa2104983. Epub ahead of print.
71. Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, Chandrashekar A, Patel S, Apraku Bondzie E, Sellers D, Barrett J, Sanborn O, Wan H, Chang A, Anioke T, Nkolola J, Bradshaw C, Jacob-Dolan C, Feldman J, Gebre M, Borducchi EN, Liu J, Schmidt AG, Suscovich T, Linde C, Alter G, Hacker MR, Barouch DH. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA.* 2021 May 13. doi: 10.1001/jama.2021.7563. Epub ahead of print.
72. Perl SH, Uzan-Yulzari A, Klainer H, Asiskovich L, Youngster M, Rinott E, Youngster I. SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Breast Milk After COVID-19 Vaccination of Breastfeeding Women. *JAMA.* 2021 Apr 12:e215782. doi: 10.1001/jama.2021.5782. Epub ahead of print.
73. Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, et al. Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Sci Transl Med.* 2021 Jan 20;13(577):eabf1555. doi: 10.1126/scitranslmed.abf1555.