Istituto Superiore di Sanità

Ministero della Salute

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

INAIL ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO

Rapporto ISS COVID-19 • n. 4/2021

Indicazioni *ad interim* sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti-COVID-19

Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni

Versione del 13 marzo 2021

Indicazioni *ad interim* sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti-COVID-19

Versione del 13 marzo 2021

Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni

Fortunato "Paolo" D'ANCONA, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Antonella AGODI, Università degli Studi di Catania, Catania
Paolo DURANDO, Università degli Studi di Genova, Genova
Roberto MONACO, Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri, Roma
Maria MONGARDI, Università degli Studi di Verona, Verona
Maria Luisa MORO, Agenzia sanitaria e sociale regionale Emilia-Romagna, Bologna
Angelo PAN, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Cremona, Cremona
Annalisa PANTOSTI, Roma
Nicola PETROSILLO, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive, Roma
Gaetano PRIVITERA, Università degli Studi di Pisa, Pisa

con la collaborazione di

Benedetta ALLEGRANZI, World Health Organization, Ginevra, Svizzera
Adriana AMMASSARI, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma
Anna CARAGLIA, Ministero della Salute, Roma
Alessandro CASSINI, World Health Organization, Ginevra, Svizzera
Alessia D'ALISERA, Ministero della salute, Roma
Diana GAGLIARDI, Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro, Roma
Donato GRECO, Comitato Scientifico per la Sorveglianza dei Vaccini Covid-19, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma
Antonietta FILIA, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Sergio IAVICOLI, Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro, Roma
Jessica IERA, Ministero della Salute, Roma
Alessia MAMMONE, Ministero della Salute, Roma
Alberto MATEO URDIALES, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Maria Cristina ROTA, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Monica Sane SCHEPISI, Ministero della Salute, Roma
Paola STEFANELLI, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Istituto Superiore di Sanità
Indicazioni *ad interim* sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti COVID-19. Versione del 13 marzo 2021.
Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni
2021, 14 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 4/2021

Il documento risponde a diversi quesiti sulle misure farmacologiche e non farmacologiche nell'area di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 sorti con il progredire della campagna di vaccinazione contro COVID-19 e la comparsa delle varianti VOC di SARS-CoV-2.

Istituto Superiore di Sanità
Interim guidance on measures for the prevention and control of SARS-CoV-2 infections in terms of variants and vaccination against COVID-19. Version of March 13, 2021.
ISS Infection Prevention and Control Working Group
2021, 14 p. Rapporto ISS COVID-19 n. 4/2021 (in Italian)

The document answers several questions about pharmacological and non-pharmacological measures in the area of prevention and control of SARS-CoV-2 infections that arose as the vaccination campaign against COVID-19 progresses and the appearance of VOC variants of SARS-CoV-2.

Per informazioni su questo documento scrivere a: paolo.dancona@iss.it

Citare questo documento come segue:

Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-CoV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti COVID-19. Versione del 13 marzo 2021.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 4/ 2021)

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Redazione e grafica a cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Sandra Salinetti e Paola De Castro)

© Istituto Superiore di Sanità 2021
viale Regina Elena, 299 –00161 Roma

Indice

Introduzione 1

1. Misure di prevenzione e controllo non farmacologiche 2

1.1. La circolazione delle varianti richiede una modifica delle misure di prevenzione e protezione non farmacologiche (distanziamento fisico, mascherine, igiene delle mani) in ambito comunitario e assistenziale? 2

1.2. Test diagnostici e varianti 4

2. Misure di prevenzione e controllo farmacologiche (vaccinazione) 5

2.1. I lavoratori vaccinati, inclusi gli operatori sanitari, devono mantenere l'uso dei DPI e dei dispositivi medici, l'igiene delle mani, il distanziamento fisico e le altre precauzioni sul luogo di lavoro? 6

2.2. Una persona vaccinata, al di fuori dell'ambiente di lavoro, deve continuare a rispettare le misure di prevenzione per la trasmissione del virus (distanziamento fisico, mascherine, igiene delle mani)? 7

2.3. Se una persona vaccinata con una o due dosi viene identificata come contatto stretto di un caso positivo, bisogna adottare le misure previste per i contatti stretti? 8

2.4. Quali casi sono da considerarsi fallimenti vaccinali? 9

2.5. I programmi di screening dell'infezione degli operatori sanitari, inclusi quelli delle strutture residenziali socioassistenziali e sociosanitarie, devono essere modificati dopo l'introduzione della vaccinazione? 10

2.6. Opportunità e tempistiche di rilevazione del titolo di anticorpi diretti verso la proteina *spike* (S) ed eventuale sorveglianza nel tempo nei soggetti vaccinati 11

2.7. I contatti stretti di un caso di COVID-19 quando possono essere vaccinati? 12

2.8. Chi ha avuto il COVID-19 deve comunque vaccinarsi? È a rischio di avere delle reazioni avverse più frequenti o gravi al vaccino? 13

Introduzione

La circolazione prolungata di SARS-Cov-2 e il meccanismo naturale di accumulo di errori durante la replicazione virale generano la comparsa di varianti virali di cui solo alcune destano preoccupazione per la salute pubblica (*Variant Of Concern*, VOC), essenzialmente per la presenza di mutazioni che possono conferire al virus SARS-CoV-2 un'aumentata capacità diffusiva, così come la potenziale resistenza a trattamenti terapeutici (es. anticorpi monoclonali) e la capacità di eludere la risposta protettiva evocata dalla vaccinazione.[1, 2] Sebbene sia ancora in corso di valutazione se alcune VOC siano associate ad un quadro clinico più grave o se colpiscano maggiormente alcune specifiche fasce di popolazione, è noto, invece, che l'aumentata circolazione, per esempio, della variante VOC 202012/01 (denominata anche B.1.1.7), identificata per la prima volta nel Regno Unito e caratterizzata da una maggiore capacità diffusiva, può determinare un incremento significativo del numero di ospedalizzazioni, con conseguente impatto sui sistemi sanitari.

Al febbraio 2020, sono state segnalate tre varianti che destano particolare preoccupazione, la già menzionata VOC 202012/01 identificata per la prima volta nel Regno Unito, la 501Y. V2 (denominata anche B.1.351) identificata in Sudafrica e la P1 con origine in Brasile.

Mentre in Italia si stanno attuando indagini per accertare la presenza e la diffusione di queste varianti [3,4] e la campagna vaccinale anti-COVID-19 è attualmente in corso,[5] sono sorti diversi quesiti sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni sostenute da varianti di SARS-CoV-2 sia di tipo non farmacologico sia di tipo farmacologico. Infatti, in generale, si può affermare che una drastica riduzione della circolazione virale nella popolazione sia in grado di prevenire la diffusione delle VOC già note e il potenziale sviluppo di ulteriori nuove varianti. Nonostante le conoscenze sulle nuove varianti virali siano ancora in via di consolidamento, si è ritenuto necessario fornire specifiche indicazioni che, basate sulle evidenze ad oggi disponibili, possano essere di riferimento per l'implementazione delle strategie di prevenzione e controllo dei casi di COVID-19 sostenuti da queste varianti virali.

Parallelamente, con il progredire della campagna di vaccinazione anti-COVID-19, sono sorti diversi quesiti su come comportarsi nei confronti delle persone vaccinate. E', quindi, sembrato utile in questo documento affrontare anche tali temi.

---

1 European Centre for Disease Prevention and Control. *SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update – 15 February 2021*. ECDC: Stockholm; 2021.

2 European Centre for Disease Prevention and Control. *Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update – 21 January 2021*. ECDC: Stockholm; 2021.

3 Circolare del Ministero della Salute 08/02/2021. Ulteriori indicazioni operative relative al rischio di diffusione di nuove varianti SARS-CoV-2: integrazione dei dati di genotipizzazione e indagine rapida per la valutazione della prevalenza della variante SARS-CoV-2 VOC202012/01.

4 ISS FBK Ministero della Salute. Prevalenza delle varianti VOC 202012/01 (lineage B.1.1.7), P.1, e 501.V2 (lineage B.1.351) in Italia. Indagine del 18 febbraio 2021.

5 Circolare del Ministero della Salute 09/02/2021 Aggiornamento vaccini disponibili contro SARS-CoV-2/COVID-19 e chiarimenti sul consenso informato

1. Misure di prevenzione e controllo non farmacologiche

1.1. La circolazione delle varianti richiede una modifica delle misure di prevenzione e protezione non farmacologiche (distanziamento fisico, mascherine, igiene delle mani) in ambito comunitario e assistenziale?

No, non è indicato modificare le misure di prevenzione e protezione basate sul distanziamento fisico, sull'uso delle mascherine e sull'igiene delle mani; al contrario, si ritiene necessaria una applicazione estremamente attenta e rigorosa di queste misure.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) continua a monitorare la comparsa e la circolazione delle varianti SARS-CoV-2 che destano preoccupazione al fine di determinare se sia necessario modificare le raccomandazioni relative alle misure non farmacologiche attualmente in vigore[6]. Sulla base delle evidenze fornite da numerosi Stati membri, non è stato registrato un cambiamento nelle modalità di trasmissione delle infezioni sostenute da varianti virali, mentre è stata dimostrata una loro maggiore diffusibilità.

Sulla base del parere degli esperti convocati il 28 febbraio 2021 nell'ambito del WHO *Global Multi-Disciplinary Discussion Forum on Transmission of SARS-CoV-2 Variants of Concern* e sul consenso degli esperti del gruppo di sviluppo delle raccomandazioni per le misure di prevenzione e controllo delle infezioni (*Infection Prevention and Control*, IPC) anti-COVID-19, la WHO non ha modificato, al momento, le raccomandazioni sull'uso dei DPI (Dispositivi di Protezione Individuali), dispositivi medici e altre misure di prevenzione e controllo e di salute pubblica.[6] Anche i *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) di Atlanta (USA), sino a oggi, non hanno cambiato le loro indicazioni di prevenzione e controllo delle infezioni, non avendo ipotizzato per le varianti virali un diverso meccanismo di trasmissione dell'infezione.[7,8.]

Anche se non vi sono attualmente evidenze scientifiche della necessità di un isolamento in stanza singola di pazienti con infezioni da varianti virali, tuttavia, in presenza di diagnosi sospetta o certa di infezione da varianti 501Y.V2 o P1 di SARS-CoV-2, o di nuove VOC non ancora significativamente diffuse nella popolazione, si suggerisce, laddove possibile, di adottare l'isolamento in stanza singola o strategie di *cohorting* di pazienti infetti da una stessa variante. La decisione di isolare i pazienti infetti da VOC in stanze singole o coorte con quelli infetti dallo stesso *lineage*, deve essere presa a seconda dell'epidemiologia locale, della prevalenza delle VOC e della capacità di rilevamento e isolamento locale; in ogni caso, la necessità di mantenere elevati standard di pratica IPC è essenziale per ridurre al minimo qualsiasi potenziale rischio di infezione incrociata.

---

6 Weekly epidemiological update - 23 February 2021 https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---23-february-2021

7 CDC. Infection Control Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). Updated June 3, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html

8 CDC. New Variants of the Virus that Causes COVID-19 Updated Feb. 12, 2021 https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html

La conoscenza della situazione epidemiologica circa la circolazione delle varianti virali e il monitoraggio delle stesse costituiscono elementi fondamentali per la valutazione del rischio e per il rafforzamento delle misure di prevenzione, protezione e controllo.

Lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), nel documento del 15 febbraio 2021, ha valutato il rischio di trasmissione associato all'introduzione e alla diffusione nella comunità delle varianti di SARS-CoV-2 come alto/molto alto per tutta la popolazione e molto alto per gli individui vulnerabili. Di conseguenza, è necessaria un'applicazione più rigorosa delle misure non farmacologiche per ridurre la diffusione dell'infezione e alleviare la pressione sui sistemi sanitari.[1,2]

Coerentemente con il documento del 18 e del 20 gennaio 2021 dell'*Haut Conseil de la Santé Publique* (HCSP) francese,[9] non è possibile identificare clinicamente tutti i pazienti che sono infetti / portatori delle nuove varianti virali e, pertanto, le misure di prevenzione e cura devono rimanere invariate. Tuttavia, sono state identificate alcune condizioni che si associano a un aumentato rischio di contagio e relativa infezione con una nuova variante virale:

- contatto con un caso confermato COVID-19 da variante sospetta/confermata;
- arrivo da zona o paese in cui sia nota la circolazione di nuove varianti;
- presenza di un *cluster* costituito da un caso iniziale di COVID-19 e numerosi casi secondari tali da suggerire un'aumentata trasmissione virale.

Sulla base delle evidenze epidemiologiche relative a SARS-CoV-2 sino a oggi note, appare evidente che l'individuazione delle zone geografiche in cui sia documentata la circolazione delle varianti diventerà presto inefficace per il contenimento della trasmissione vista la rapidità con cui in genere avviene la sostituzione del virus circolante con la nuova variante virale.[10] Infatti, anche alla luce della rapida diffusione all'interno e all'esterno del territorio francese delle varianti virali, l'HCSP sottolinea che il rafforzamento delle misure di prevenzione per essere efficace deve essere immediato.[7]

Lo stesso documento, afferma che le prime evidenze scientifiche sembrano mostrare una maggiore carica virale nelle vie aeree superiori delle persone infettate da queste nuove varianti, tuttavia, non è ancora noto per quanto tempo il virus persista in forma capace di cicli vitali in questi soggetti. Pertanto, in base alle informazioni e ai documenti istituzionali disponibili è indispensabile rafforzare, attraverso campagne di comunicazione, il rispetto di tutte le misure di controllo non farmacologiche, oltre a evitare gli spazi chiusi e, nel caso di lavoratori, rispettare tutte le ulteriori misure di prevenzione eventualmente prescritte.

Relativamente al distanziamento fisico, non vi sono evidenze scientifiche che dimostrino la necessità di un incremento della distanza di sicurezza a seguito della comparsa delle nuove varianti virali; tuttavia, si ritiene che un metro rimanga la distanza minima da adottare e che sarebbe opportuno aumentare il distanziamento fisico fino a due metri, laddove possibile e specialmente in tutte le situazioni nelle quali venga rimossa la protezione respiratoria (come, ad esempio, in occasione del consumo di bevande e cibo).

---

9 Haut Conseil de la santé publique. Avis complémentaire à l'avis du 14 janvier relatif aux mesures de contrôle et de prévention de la diffusion des nouveaux variants du SARS-CoV-2 18 et 20 janvier 2021, http://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/doc/hcsp-prevention-nouveaux-variants-18et200121.pdf

10 European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple *spike* protein mutations observed in the United Kingdom – 20 December 2020. ECDC: Stockholm; 2020 https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-*spike*-protein-mutations-United-Kingdom.pdf

1.2. Test diagnostici e varianti

Per garantire la diagnosi d'infezione sostenuta da varianti virali con mutazioni nella proteina *spike*, i test diagnostici molecolari real-time PCR devono essere multi-target.

Per i test diagnostici molecolari si raccomanda di utilizzare come sistema di diagnosi in *real-time* PCR un test *multi-target* ovvero capace di rilevare più geni del virus e non solo il gene *spike* (S) che potrebbe dare risultati negativi in caso di variante con delezione all'interno del gene S,[11,12] quale la variante VOC 202012/01 (denominata anche B.1.1.7) identificata per la prima volta nel Regno Unito.

[11] European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update – 21 January 2021. ECDC: Stockholm; 2021

[12] Penarrubia L, Ruiz M, Porco R: In Response to: Multiple assays in a real-time RT-PCR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) panel can mitigate the risk of loss of sensitivity by new genomic variants during the COVID-19 outbreak. *International Journal of Infectious Diseases* (Journal Pre-proof) https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.049

2. Misure di prevenzione e controllo farmacologiche (vaccinazione)

Al momento sono tre i vaccini approvati dalla *European Medicines Agency* (EMA) e autorizzati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel nostro Paese. Tutti e tre i vaccini sono indicati per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia COVID-19 sintomatica nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, a eccezione del vaccino Comirnaty che è autorizzato anche per i soggetti con età pari o superiore a 16 anni.

Sulla base dei dati delle procedure autorizzative, Il vaccino Comirnaty della BioNtech/Pfizer protegge al meglio dalla malattia COVID-19 sintomatica a partire da circa una settimana dopo la somministrazione della seconda dose di vaccino, che deve essere somministrata a distanza di 3 settimane (21 giorni) dalla prima dose.

Tuttavia, le evidenze mostrano una certa protezione anche dopo una decina di giorni dalla prima dose.[13] Per quanto riguarda il vaccino Moderna, la vaccinazione prevede due dosi a distanza di 4 settimane l'una dall'altra (28 giorni) e la protezione risulta ottimale a partire da due settimane dopo la seconda dose. Infine, per quanto riguarda il vaccino prodotto da AstraZeneca, la protezione inizia circa 3 settimane dopo la somministrazione della prima dose e persiste fino alla dodicesima settimana, quando deve essere somministrata la seconda dose di vaccino.

Gli studi clinici condotti finora hanno permesso di dimostrare l'efficacia dei vaccini nella prevenzione delle forme clinicamente manifeste di COVID-19, anche se la protezione, come per molti altri vaccini, non è del 100%. Inoltre, non è ancora noto quanto i vaccini proteggano le persone vaccinate anche dall'acquisizione dell'infezione. È possibile, infatti, che la vaccinazione non protegga altrettanto bene nei confronti della malattia asintomatica (infezione) e che, quindi, i soggetti vaccinati possano ancora acquisire SARS-CoV-2, non presentare sintomi e trasmettere l'infezione ad altri soggetti. Ciononostante, è noto che la capacità di trasmissione da parte di soggetti asintomatici è inferiore rispetto a quella di soggetti con sintomi, in particolare se di tipo respiratorio.[14, 15]

Al momento ci sono dati piuttosto frammentari sulla capacità neutralizzante nei confronti delle VOC di sieri ottenuti dopo vaccinazione con i preparati al momento autorizzati.

Studi preliminari *in vitro* condotti sulla risposta immunologica (umorale e cellulare) evocata dai due vaccini a mRNA, BioNtech/Pfizer e Moderna, hanno evidenziato una ridotta attività neutralizzante da parte del siero dei soggetti vaccinati nei confronti della variante sud-africana e della variante brasiliana.

---

13 Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *The Lancet* 2021 doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00448-7, https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00448-7/fulltext

14 Petter E, Mor O, Zuckerman N, Oz-Levi D, Younger A, Aran D, *et al.* Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2. [Preprint]. 7 February 2021; https://github.com/ellapetter/COVID19/blob/main/Initial%20real%20world%20evidence%20for%20lower%20transmissibility%20of%20individuals%20who%20have%20been%20vaccinated%20by%20BNT162b2.pdf

15 Levine-Tiefenbrun M, *et al.* Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. Preprint at medRxiv https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21251283 (2021)

Inoltre, secondo uno studio in *preprint*, l'efficacia del vaccino AstraZeneca risulterebbe bassa per prevenire forme di malattia di grado lieve o moderato nel contesto epidemico sud-africano, a dimostrare la capacità della variante di eludere parzialmente la risposta immunitaria evocata dal vaccino.[16,17,18]

Non è ancora noto quale sia l'impatto delle varianti per la protezione nei confronti delle forme di malattia severa, con ospedalizzazione ed esito letale. La WHO afferma che lo studio ha un campione troppo limitato per una valutazione sulla malattia severa ma che evidenze indirette mostrano una protezione contro questa forma; alla luce di ciò, la WHO raccomanda attualmente l'uso del vaccino AZD1222 di AstraZeneca secondo la già stabilita *roadmap* nazionale di definizione delle priorità, anche se sono presenti varianti in un Paese.[19]

Per nessuno dei vaccini in utilizzo è nota al momento la durata della protezione ottenuta con la vaccinazione. Gli studi che attualmente sono in corso forniranno in futuro utili informazioni a tale riguardo.

2.1. I lavoratori vaccinati, inclusi gli operatori sanitari, devono mantenere l'uso dei DPI e dei dispositivi medici, l'igiene delle mani, il distanziamento fisico e le altre precauzioni sul luogo di lavoro?

Tutti i lavoratori, inclusi gli operatori sanitari, devono continuare a utilizzare rigorosamente i DPI, i dispositivi medici prescritti, l'igiene delle mani, il distanziamento fisico e le altre precauzioni secondo la valutazione del rischio, indipendentemente dallo stato di vaccinazione e aderire a eventuali programmi di screening dell'infezione.

È noto che i vaccini anti-COVID-19 riducono significativamente la probabilità di sviluppare la malattia clinicamente sintomatica. D'altro canto, si ribadisce che nessun vaccino anti-COVID-19 conferisce un livello di protezione del 100%, la durata della protezione vaccinale non è ancora stata stabilita, la risposta protettiva al vaccino può variare da individuo a individuo e, al momento, non è noto se i vaccini impediscano completamente la trasmissione di SARS-CoV-2 (infezioni asintomatiche). Quindi, seppur diminuito, non è possibile al momento escludere un rischio di contagio anche in coloro che sono stati vaccinati.

Questo è coerente con quanto ribadito dall'ECDC che riporta come, al momento, non vi siano prove sufficienti dell'effetto della vaccinazione sull'infezione asintomatica, e, quindi, sulla possibilità di trasmissione del virus da parte di soggetti vaccinati. Pertanto, i lavoratori/operatori sanitari nonostante siano stati sottoposti a vaccinazione devono essere considerati potenzialmente in grado di infettarsi con SARS-CoV-2 e di trasmettere il virus ad altri.[20]

---

16 Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *MedRxiv* 2021.02.10.21251247; doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.10.21251247

17 Wu K, Werner AP, Koch M, *et al.* Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine — Preliminary Report. DOI: 10.1056/NEJMc2102179

18 Liu Y, *et al.* Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum — Preliminary Report, DOI: 10.1056/NEJMc2102017

19 WHO. Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S [recombinant]) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. Interim guidance. 10 February 2021.

20 European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings – Sixth update. 9 February 2021. ECDC: Stockholm; 2021

La WHO, anche a causa della emergenza di VOC, sottolinea l'importanza per chiunque, compresi coloro che hanno avuto l'infezione o che sono stati vaccinati, di aderire rigorosamente alle misure di prevenzione e controllo sanitarie e socio-comportamentali.[21]

Queste raccomandazioni sono state riprese dalla Circolare del Ministero della Salute sulla diffusione a livello globale delle nuove varianti SARS-CoV-2 e sulla valutazione del rischio e misure di controllo.[22]

In conclusione, ogni lavoratore, inclusi gli operatori sanitari, anche se ha completato il ciclo vaccinale, per proteggere sé stesso, gli eventuali pazienti assistiti, i colleghi, nonché i contatti in ambito familiare e comunitario, dovrà continuare a mantenere le stesse misure di prevenzione, protezione e precauzione valide per i soggetti non vaccinati, in particolare osservare il distanziamento fisico (laddove possibile), indossare un'appropriata protezione respiratoria, igienizzarsi o lavarsi le mani secondo procedure consolidate.[23,24] Gli operatori sanitari, così facendo, proteggeranno anche soggetti particolarmente fragili, quali i pazienti o gli assistiti nelle strutture sanitarie. È evidente che tutte le misure di prevenzione, protezione e precauzione devono essere applicate in maniera scrupolosa anche al di fuori dell'orario lavorativo. Inoltre, ogni lavoratore/operatore sanitario dovrà, comunque, seguire scrupolosamente le indicazioni del proprio datore di lavoro e continuare a aderire a eventuali programmi di screening dell'infezione.

Si ricorda che, oltre alle precauzioni aggiuntive specifiche per COVID-19, devono essere mantenuti in essere i programmi per l'implementazione delle precauzioni standard e aggiuntive (da contatto, *droplet* e aerea) validi per la prevenzione e il controllo di tutte le infezioni correlate all'assistenza.

2.2. Una persona vaccinata, al di fuori dell'ambiente di lavoro, deve continuare a rispettare le misure di prevenzione per la trasmissione del virus (distanziamento fisico, mascherine, igiene delle mani)?

Una persona vaccinata con una o due dosi deve continuare a osservare tutte le misure di prevenzione quali il distanziamento fisico, l'uso delle mascherine e l'igiene delle mani, poiché, come sopra riportato, non è ancora noto se la vaccinazione sia efficace anche nella prevenzione dell'acquisizione dell'infezione e/o della sua trasmissione ad altre persone.

Questo ancor più alla luce dell'attuale situazione epidemiologica che vede la comparsa e la circolazione di nuove varianti virali, che appaiono più diffusive rispetto al virus circolante nella prima fase della pandemia e per le quali la protezione vaccinale potrebbe essere inferiore a quella esercitata rispetto al ceppo virale originario.

---

21 Weekly epidemiological update - 23 February 2021 https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---23-february-2021

22 Circolare del Ministero della Salute 31/01/2021 Aggiornamento sulla diffusione a livello globale delle nuove varianti SARS-CoV2, valutazione del rischio e misure di controllo

23 INAIL Documento tecnico sulla possibile rimodulazione delle misure di contenimento del contagio da SARS-CoV-2 nei luoghi di lavoro e strategie di prevenzione. Aprile 2020

24 Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-COV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da covid-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 10 maggio 2020.Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/ 2020 Rev. 2).

2.3. Se una persona vaccinata con una o due dosi viene identificata come contatto stretto di un caso positivo, bisogna adottare le misure previste per i contatti stretti?

Se una persona viene in contatto stretto con un caso positivo per SARS-CoV-2, secondo le definizioni previste dalle Circolari del Ministero della Salute, questa deve essere considerata un contatto stretto anche se vaccinata, e devono, pertanto, essere adottate tutte le disposizioni prescritte dalle Autorità sanitarie. Si mantiene la deroga alla quarantena per il personale sanitario, con il rispetto delle misure di prevenzione e protezione dell'infezione, fino a un'eventuale positività ai test di monitoraggio per SARS-CoV-2 o alla comparsa di sintomatologia compatibile con COVID-19.

Per "contatto stretto" si intende l'esposizione ad alto rischio a un caso probabile o confermato; tale condizione è definita, in linea generale, dalle seguenti situazioni: una persona che vive nella stessa casa di un caso COVID-19, una persona che ha avuto un contatto fisico diretto con un caso COVID-19 (per esempio la stretta di mano), una persona che ha avuto un contatto diretto (faccia a faccia) con un caso COVID-19, a distanza minore di 2 metri e di almeno 15 minuti, una persona che si è trovata in un ambiente chiuso (es. aula, sala riunioni, sala d'attesa dell'ospedale) con un caso COVID-19 in assenza di DPI (es. FFP2, FFP3, guanti) e dispositivi medici appropriati (es. mascherine chirurgiche).[25, 26]

La vaccinazione anti-COVID-19 è efficace nella prevenzione della malattia sintomatica, ma la protezione non raggiunge mai il 100%. Inoltre, non è ancora noto se le persone vaccinate possano comunque acquisire l'infezione da SARS-CoV-2 ed eventualmente trasmetterla ad altri soggetti. Infine, è verosimile che alcune VOC possano eludere la risposta immunitaria evocata dalla vaccinazione, e, quindi, infettare i soggetti vaccinati. Segnalazioni preliminari suggeriscono una ridotta attività neutralizzante degli anticorpi di campioni biologici ottenuti da soggetti vaccinati con i vaccini a mRNA nei confronti di alcune VOC, come quella Sud-africana,[27,28] e un livello di efficacia basso del vaccino di AstraZeneca nel prevenire la malattia di grado lieve o moderato nel contesto epidemico sud-africano.[29] Pertanto, in base alle informazioni attualmente disponibili, una persona, anche se vaccinata anti-COVID-19, dopo un'esposizione definibile ad alto rischio e considerata "contatto stretto" di un caso COVID-19, deve adottare le stesse indicazioni preventive valide per una persona non sottoposta a vaccinazione.

A prescindere dal tipo di vaccino ricevuto, dal numero di dosi e dal tempo intercorso dalla vaccinazione, in generale, la persona vaccinata considerata "contatto stretto" deve osservare, purché sempre asintomatica, un periodo di quarantena di 10 giorni dall'ultima esposizione con un test antigenico o molecolare negativo effettuato in decima giornata o di 14 giorni dall'ultima esposizione al caso, come da indicazioni contenute nella Circolare n. 32850 del 12/10/2020.

---

25 Per la definizione di contatto ad alto rischio (contatto stretto) si rimanda alla circolare del Ministero della salute n. 18584 del 29/05/2020

26 Ministero della Salute, Cosa sapere su test, tracciamento, quarantena. Data ultima verifica: 10 novembre 2020, data ultima consultazione 21/02/2021 http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=244#:~:text=Qual%20%C3%A8%20la%20definizione%20di,esempio%20la%20stretta%20di%20mano

27 Wu K, *et al.* Serum neutralizing activity elicited by mRNA-1273 Vaccine — Preliminary Report, DOI: 10.1056/NEJMc2102179

28 Liu Y *et al.* Neutralizing activity of BNT162b2-Elicited Serum — Preliminary Report, DOI: 10.1056/NEJMc2102017

29 Madhi SA, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa, medRxiv 2021.02.10.21251247; doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.10.21251247

Al fine di limitare la diffusione di nuove varianti virali, per i contatti di caso COVID-19 sospetto/confermato con infezione sostenuti da variante, la quarantena non può essere interrotta al decimo giorno e deve essere effettuato un test molecolare al 14° giorno di quarantena.[30,31]

È evidente che in particolare in questi casi è necessario comunicare al contatto l'importanza di osservare rigorosamente le misure di distanziamento fisico, l'igiene delle mani, di indossare la mascherina e, in caso di comparsa di sintomi compatibili con COVID-19, di isolarsi e contattare immediatamente il medico curante.

I contatti che siano operatori sanitari o altre persone che forniscano assistenza diretta a un caso COVID-19 oppure personale di laboratorio addetto alla manipolazione di campioni di un caso COVID-19, se provvisti dei DPI e dispositivi medici prescritti, vengono equiparati a soggetti "a basso rischio"; in questi soggetti non si applica la misura della quarantena.[32] In caso di comparsa di sintomatologia compatibile e/o positività al test antigenico o molecolare per SARS-CoV-2 devono essere adottate le indicazioni di isolamento contenute nella circolare del Ministero della salute del 12 ottobre 2020 [33] e del 31 gennaio 2021 (n. 3787).

2.4. Quali casi sono da considerarsi fallimenti vaccinali?

Anche i soggetti vaccinati, seppur con rischio ridotto, possono andare incontro a infezione da SARS-CoV-2 poiché nessun vaccino è efficace al 100% e la risposta immunitaria alla vaccinazione può variare da soggetto a soggetto. Inoltre, la durata della protezione non è stata ancora definita.

Il fallimento vaccinale primario si riferisce all'incapacità di sviluppare una risposta immunitaria protettiva dopo la vaccinazione.[34]

Come per altre vaccinazioni anche per i vaccini COVID-19 la risposta immunitaria al vaccino può variare da soggetto a soggetto anche in base alle caratteristiche individuali della persona (es. età anagrafica) oppure a condizioni cliniche concomitanti (es. immunodeficienza, specifiche comorbosità).

Pertanto, anche dopo un ciclo di vaccinazione completo, alcuni soggetti potrebbero non sviluppare una risposta immunitaria protettiva tale da impedire l'acquisizione dell'infezione e la malattia COVID-19.

Va specificato che i vaccini anti-COVID-19 attualmente disponibili, come riportato nelle rispettive schede tecniche, sono autorizzati per la prevenzione di malattia COVID-19 sintomatica e non per la prevenzione dell'infezione asintomatica (e di conseguenza la possibilità di avere un risultato positivo al tampone

30 Circolare del Ministero della salute n. 0003787 del 31/01/2021

31 Tale raccomandazione non è conforme con le linee guida della WHO sul termine della quarantena https://www.who.int/publications/i/item/considerations-for-quarantine-of-individuals-in-the-context-of-containment-for-coronavirus-disease-(covid-19)

32 Art. 14 del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, convertito dalla legge 24 aprile 2020, n. 27 e dell'art. 1, comma 2, lett d), decreto-legge 25 marzo 2020, n. 19, convertito dalla legge 22 maggio 2020, n. 35.

33 COVID-19: indicazioni per la durata ed il termine dell'isolamento e della quarantena. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=76613&parte=1%20&serie=null

34 La World Health Organization in *COVID-19 vaccines: safety surveillance manual* del 2020 definisce il fallimento vaccinale come: "Vaccination failure can be defined based on clinical endpoints or immunological criteria, where correlates or surrogate markers for disease protection exist. Primary failure (e.g. lack of sero-conversion or sero-protection) needs to be distinguished from secondary failure (waning immunity). Vaccination failure can be due to (i) failure to vaccinate, i.e. an indicated vaccine was not administered appropriately for any reason or (ii) because the vaccine did not produce its intended effect".

molecolare): pertanto, la definizione di fallimento vaccinale deve essere ancora standardizzata per la malattia asintomatica alla luce degli studi autorizzativi mirati alla sola malattia COVID-19 in forma sintomatica.

Oltre a quanto riportato, deve essere considerato il fatto che, poiché lo sviluppo dei vaccini anti-COVID-19 è stato molto rapido, non sono ancora state acquisite informazioni sulla durata a lungo termine della protezione successiva alla vaccinazione.

Sulla base di quanto noto per l'immunità naturale dopo infezione da altri coronavirus[35] e per altre vaccinazioni, è possibile che, nelle persone che abbiano sviluppato una risposta immunitaria post-vaccinale, si verifichi una graduale perdita dell'immunità nel corso dei mesi o anni dopo la vaccinazione (fallimento vaccinale secondario).

Oltre alle situazioni sopra descritte, possono verificarsi altre condizioni in cui una persona può risultare positiva a SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione anti-COVID-19 senza che per questo debba essere preso in considerazione un fallimento vaccinale. In particolare, si distinguono due situazioni:

1. Una persona può infettarsi nei giorni immediatamente successivi alla vaccinazione, in quanto l'organismo necessita di un tempo minimo per sviluppare una completa risposta immunitaria protettiva. Nella maggioranza della popolazione vaccinata, la prima dose di vaccino evoca un'iniziale risposta immunitaria che conferisce una protezione solo parziale. Questa inizia, a seconda del tipo di vaccino, per quelli a mRNA dopo circa 2 settimane dalla prima dose, mentre per il vaccino AstraZeneca la protezione inizia da circa 3 settimane dopo la somministrazione della prima dose. Per tutti i vaccini al momento in uso in Italia è necessaria la somministrazione della seconda dose di vaccino al fine di ottenere una protezione ottimale.
2. Una persona, al momento della vaccinazione, potrebbe essersi già infettata con SARS-CoV-2 e trovarsi senza saperlo in fase di incubazione. In questi casi, l'infezione può manifestarsi dopo la vaccinazione e prima dello sviluppo di una risposta protettiva completa. Il Ministero della Salute raccomanda di sequenziare i campioni positivi di individui vaccinati anti-COVID-19 al fine di verificare l'eventuale occorrenza di un'infezione da nuova variante virale.

2.5. I programmi di screening dell'infezione degli operatori sanitari, inclusi quelli delle strutture residenziali socioassistenziali e sociosanitarie, devono essere modificati dopo l'introduzione della vaccinazione?

Alla luce delle conoscenze acquisite, non si ritiene, al momento, di dovere modificare i programmi di screening dell'infezione da SARS-CoV-2 in atto per gli operatori sanitari mantenendo inalterata la frequenza dei test.

Programmi di screening in strutture di assistenza sanitaria e in strutture residenziali sono applicati in maniera diffusa sia per il personale sia per i degenti/residenti/utenti. Sono anche raccomandati da diversi

[35] Dan JM, *et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021. DOI: 10.1126/science.abf4063

documenti tecnici [36,37,38,39,40,41] per identificare precocemente possibili nuove fonti d'infezione che possano determinare focolai epidemici non sempre facilmente controllabili. Attualmente non esiste uno standard a livello nazionale e internazionale sulle modalità di effettuazione dei suddetti screening e la loro periodicità varia anche in base alla situazione epidemiologica e alla disponibilità dei test molecolari o antigenici rapidi.

Le strategie di screening dovrebbero essere flessibili e rapidamente adattabili alle necessità, a seconda dell'andamento epidemiologico locale, dell'entità della trasmissione, delle dinamiche della popolazione, dei test e delle risorse disponibili. La rapidità di effettuazione dei test e di comunicazione dei risultati ai soggetti coinvolti e alle Autorità sanitarie è fondamentale per potere isolare i casi incidenti e avviare attività di tracciamento dei contatti, nonché le altre misure per la prevenzione e il controllo dell'infezione.[42]

Alla luce di quanto riportato, in questo momento di rapida evoluzione delle conoscenze si suggerisce di non modificare i programmi di screening riducendo la frequenza dei test. Allo stesso tempo è necessario verificare che le caratteristiche del test diagnostico prescelto siano adeguate all'ottenimento dei risultati che si vogliono raggiungere, in termini di sensibilità e specificità, e che siano in grado di fornire diagnosi corretta anche in presenza d'infezioni sostenute dalle nuove varianti virali (vedi sezione 1.2 Test diagnostici e varianti)

2.6. Opportunità e tempistiche di rilevazione del titolo di anticorpi diretti verso la proteina *spike* (S) ed eventuale sorveglianza nel tempo nei soggetti vaccinati.

La valutazione e il monitoraggio del titolo anticorpale dopo la vaccinazione anti-COVID-19 non è indicato nella pratica clinica se non nell'ambito di studi scientifici/epidemiologici.

Alla luce dell'uso di vaccini con meccanismi d'azione diversi, della circolazione di varianti virali e dell'assenza di un correlato di protezione immunologico standardizzato, non ci sono al momento indicazioni che nelle pratiche di assistenza sanitaria sia utile la valutazione e il monitoraggio del titolo degli anticorpi diretti contro la proteina *spike* (S) di SARS-CoV-2.

---

36 Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni – COVID-19. Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-COV-2 in strutture residenziali sociosanitarie e socioassistenziali. Versione del 24 agosto 2020.Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n.4/ 2020 Rev 2.

37 Tavolo per il monitoraggio e implementazione del Piano Nazionale delle Demenze. Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno alle persone con demenza nell'attuale scenario della pandemia di COVID-19. Versione del 23 ottobre 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 61/2020).

38 *Prevenzione e risposta a COVID-19: evoluzione della strategia e pianificazione nella fase di transizione per il periodo autunno-invernale.* Roma: Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità; 2020.

39 Circolare del Ministero Salute 8 gennaio 2021 - Aggiornamento della definizione di caso COVID-19 e strategie di testing

40 WHO. Prevention, identification and management of health worker infection in the context of COVID-19. 30 October 2020 https://www.who.int/publications/i/item/10665-336265

41 WHO. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19 update. Interim guidance. 8 January 2021https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC_long_term_care-2021.1

42 European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 testing strategies and objectives. 15 September 2020. ECDC: Stockholm; 2020.

Poiché, al momento, è impossibile correlare in modo preciso il titolo di anticorpi con il livello di protezione, la presenza di anticorpi all'esame sierologico non esime la persona dall'uso dei DPI e dispositivi medici, nonché dal seguire tutte le precauzioni standard e specifiche per impedire la trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2. La valutazione e il monitoraggio della risposta immunologica riveste, al momento, solo un aspetto di carattere scientifico ed epidemiologico.

L'identificazione del titolo di anticorpi capace di attività neutralizzante sia nei sieri di pazienti in convalescenza a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2 sia in sieri di individui vaccinati è tuttora in corso per le varianti virali note. Tuttavia, è necessaria la standardizzazione dei test, valutando lo stato immunitario in seguito a infezione naturale e a vaccinazione con i diversi vaccini disponibili e utilizzando le diverse varianti di SARS-CoV-2 identificate[43].

I risultati di studi epidemiologici multicentrici a livello europeo, in fase di avvio specialmente negli operatori sanitari, che prevedono anche il monitoraggio nel tempo dell'evoluzione della risposta anticorpale, consentiranno di fornire prove scientifiche utili a definire ulteriormente il livello e la durata della protezione ottenuta a seguito della malattia COVID-19 e della vaccinazione anti COVID-19.

2.7. I contatti stretti di un caso di COVID-19 quando possono essere vaccinati?

I contatti stretti di COVID-19 dovrebbero terminare la quarantena di 10-14 giorni secondo quanto previsto dalle normative ministeriali vigenti prima di potere essere sottoposti a vaccinazione

Per alcune malattie (es. morbillo), la vaccinazione è efficace nel prevenire l'infezione se somministrata in tempi rapidi dopo l'esposizione all'agente eziologico. Per COVID-19, attualmente non ci sono dati a supporto per l'uso dei vaccini disponibili con finalità di profilassi post-esposizione. Essendo il periodo di incubazione per COVID-19 in media di circa 5 giorni, è poco probabile che il vaccino possa indurre una risposta immunitaria sufficientemente rapida da impedire l'infezione/malattia.

Di conseguenza, le persone esposte ad un caso noto di COVID-19, identificate come contatti stretti, non devono possono recarsi presso i centri vaccinali (anche per non rischiare di esporre a SARS-CoV-2 le persone nei mezzi pubblici, il personale sanitario deputato alle vaccinazioni, le altre persone presenti nel centro vaccinale, ecc.), ma devono terminare la quarantena di 10-14 giorni, secondo quanto previsto dalle normative ministeriali vigenti, prima di potere essere vaccinate.

[43] European Centre for Disease Prevention and Control. *Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA, first update – 21 January 2021*. ECDC: Stockholm; 2021

2.8. Chi ha avuto il COVID-19 deve comunque vaccinarsi? È a rischio di avere delle reazioni avverse più frequenti o gravi al vaccino?

La vaccinazione anti-COVID-19 si è dimostrata sicura anche in soggetti con precedente infezione da SARS-CoV-2, e, pertanto, può essere offerta indipendentemente da una pregressa infezione sintomatica o asintomatica da SARS-CoV-2. Ai fini della vaccinazione, non è indicato eseguire test diagnostici per accertare una pregressa infezione. È possibile considerare la somministrazione di un'unica dose di vaccino anti-COVID-19 nei soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 (decorsa in maniera sintomatica o asintomatica), purché la vaccinazione venga eseguita ad almeno 3 mesi di distanza dalla documentata infezione e, preferibilmente, entro i 6 mesi dalla stessa. Fanno eccezione i soggetti che presentino condizioni di immunodeficienza, primitiva o secondaria a trattamenti farmacologici, i quali, pur con pregressa infezione da SARS-CoV-2, devono essere vaccinati quanto prima e con un ciclo vaccinale di due dosi.

Il SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization*) della WHO e i CDC statunitensi riportano che la vaccinazione deve essere offerta indipendentemente da una pregressa infezione sintomatica o asintomatica da SARS-CoV-2. I test di laboratorio per identificare una precedente l'infezione non sono raccomandati ai fini del processo decisionale sulla vaccinazione.

Alcune recenti pubblicazioni concordano sul fatto che nelle persone con pregressa infezione da SARS-CoV-2 la risposta immunitaria evocata dalla prima dose di vaccino a mRNA è robusta e paragonabile o persino superiore a quella ottenuta con due dosi nei soggetti sieronegativi al momento della vaccinazione.[44,45,46,47,48] Evidenze preliminari suggeriscono che ci sia una correlazione tra la risposta anticorpale alla prima dose di vaccino e il livello di IgG al basale o la sintomatologia durante COVID-19. Infine, sulla base di dati molto preliminari è ipotizzabile che la risposta immunitaria alla seconda dose nei soggetti con pregressa infezione possa essere irrilevante o persino controproducente[45 46]. Sebbene questi dati si riferiscano ai vaccini a mRNA, è ragionevole assumere che non vi siano differenze per altre tipologie di vaccini.[49]

In merito al profilo di sicurezza dei vaccini anti-COVID-19, non sembrano esserci differenze significative tra i soggetti positivi per SARS-CoV-2 e quelli negativi. Questo è stato evidenziato negli studi registrativi dei tre vaccini COVID-19, anche se la numerosità dei soggetti con pregressa infezione era molto limitata (circa 2-2,5% dei partecipanti negli studi). Contrariamente a ciò, qualche recente segnalazione mostra una reattogenicità sistemica (reazioni avverse attese di natura sistemica, come febbre, brividi debolezza, mal di

---

44 Krammer F, *et al.* Robust *spike* antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a 2 single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. https://doi.org/10.1101/2021.01.29.21250653

45 Levi R, *et al.* A cautionary note on recall vaccination in ex-COVID-19 subjects doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.01.21250923

46 Samanovic MI, *et al.* Poor antigen-specific responses to the second BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2-experienced individuals. doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.07.21251311

47 Stamatatos L, *et al.* Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS-CoV-1 doi: https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251182

48 Saadat S, *et al.* Single dose vaccination in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2. doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.30.21250843

49 Wise J. Covid-19: People who have had infection might only need one dose of mRNA vaccine. *BMJ* 2021;372. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n308 (Published 02 February 2021)

testa, ecc.) più frequente nei soggetti con pregressa infezione rispetto a coloro che sono risultati sieronegativi.

Il rischio di reinfezione da SARS-CoV-2 è stato valutato in uno studio multicentrico di coorte condotto su oltre 6.600 operatori sanitari nel Regno Unito. I risultati mostrano che nei soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 la probabilità di reinfezione sintomatica o asintomatica è ridotta dell'83% e che la durata dell'effetto protettivo dell'infezione precedente ha una mediana di 5 mesi.[50]

La *Haute Autoritè de Santè* (HAS) francese afferma che sulla base delle evidenze disponibili le persone immunocompetenti guarite dalla malattia COVID-19 devono essere considerate protette dall'immunità post-infezione per almeno 3 mesi e che la prima dose del vaccino debba essere somministrata dopo il 3° e preferibilmente al 6° mese dalla guarigione.[51] Inoltre, è indicato che le persone guarite da COVID-19 debbano ricevere una sola dose di vaccino, che funzionerà da *booster* (richiamo). Anche la STIKO tedesca posticipa la prima dose di vaccino al 6° mese dopo la pregressa infezione.

Sulla base di queste considerazioni, le persone con pregressa infezione da SARS-CoV-2 confermata da test molecolare, indipendentemente se con COVID-19 sintomatico o meno, dovrebbero essere vaccinate. È possibile considerare la somministrazione di un'unica dose di vaccino anti-COVID-19 nei soggetti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 (decorsa in maniera sintomatica o asintomatica), purché la vaccinazione venga eseguita ad almeno 3 mesi di distanza dalla documentata infezione e preferibilmente entro i 6 mesi dalla stessa.[52] Fanno eccezione le persone che presentino condizioni di immunodeficienza, primitiva o secondaria a trattamenti farmacologici, che, anche se con pregressa infezione da SARS-CoV-2, devono essere vaccinate quanto prima e con un ciclo vaccinale di due dosi.

Inoltre, pazienti COVID-19 trattati con anticorpi monoclonali o con plasma di pazienti convalescenti dovrebbero attendere 90 giorni prima di ricevere il vaccino COVID-19 (CDC 2021, https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html).

Infine, si ribadisce che l'esecuzione di test diagnostici prima della vaccinazione non è indicata e che queste indicazioni potrebbero essere riviste sulla base di ulteriori evidenze scientifiche sulla durata dell'immunità *vs.* SARS-CoV-2 acquisita a seguito dell'infezione naturale.

---

50 Hall V, *et al.* Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: June to November 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642

51 Haute Autorité de Santé (HAS). Une seule dose de vaccin pour les personnes ayant déjà été infectées par le SARS-CoV-2 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237456/fr/une-seule-dose-de-vaccin-pour-les-personnes-ayant-deja-ete-infectees-par-le-sars-cov-2.

52 Circolare del Ministero della Salute n. 8284 del 03/03/2021. Vaccinazione dei soggetti che hanno avuto un'infezione da SARS-CoV.2

Rapporti ISS COVID-19

Accessibili da **https://www.iss.it/rapporti-covid-19**

2021

1. Fabiani M, Onder G, Boros S, Spuri M, Minelli G, Urdiales AM, Andrianou X, Riccardo F, Del Manso M, Petrone D, Palmieri L, Vescio MF, Bella A, Pezzotti P. *Il case fatality rate dell'infezione SARS-CoV-2 a livello regionale e attraverso le differenti fasi dell'epidemia in Italia. Versione del 20 gennaio 2021.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 1/2021).
2. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Corsi E, Preziosi J, Sampaolo L, Pizzi E, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Chapin EM, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi di 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Aggiornamento del Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020. Versione 5 febbraio 2021.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 2/2021).
3. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Aspetti di etica nella sperimentazione di vaccini anti-COVID-19. Versione del 18 febbraio 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 3/2021).
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. Indicazioni ad interim sulle misure di prevenzione e controllo delle infezioni da SARS-COV-2 in tema di varianti e vaccinazione anti COVID-19. *Versione dell'13 marzo 2021*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 4/ 2021)

2020

1. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per l'effettuazione dell'isolamento e della assistenza sanitaria domiciliare nell'attuale contesto COVID-19.* Versione del 24 luglio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 1/2020 Rev.)
2. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni* ad interim *per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2.* Versione del 10 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 2/2020 Rev. 2)
3. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Gestione dei Rifiuti. *Indicazioni* ad interim *per la gestione dei rifiuti urbani in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2.* Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 3/2020 Rev. 2)
4. Gruppo di lavoro ISS Prevenzione e controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali sociosanitarie e socioassistenziali.* Versione del 24 agosto 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 4/2020 Rev. 2)
5. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria *indoor*. *Indicazioni ad per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2.* Versione del 25 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/2020 Rev. 2).
6. Gruppo di lavoro ISS Cause di morte COVID-19. *Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2.* Versione del 23 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 6/2020).
7. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19 e Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Rifiuti COVID-19. *Raccomandazioni per la disinfezione di ambienti esterni e superfici stradali per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2.* Versione del 29 marzo 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 7/2020).

8. Osservatorio Nazionale Autismo ISS. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone nello spettro autistico nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2.* Versione del 30 aprile 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 8/2020 Rev.).
9. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente – Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim sulla gestione dei fanghi di depurazione per la prevenzione della diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 3 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 9/2020).
10. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni ad interim su acqua e servizi igienici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2 Versione del 7 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 10/2020).
11. Gruppo di Lavoro ISS Diagnostica e sorveglianza microbiologica COVID-19: aspetti di analisi molecolare e sierologica. *Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/rino-faringeo per la diagnosi di COVID-19. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 11/2020 Rev 2).
12. Gabbrielli F, Bertinato L, De Filippis G, Bonomini M, Cipolla M. *Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19. Versione del 13 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 12/2020).
13. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per raccolta, trasporto e conservazione di campioni biologici COVID-19. Versione del 15 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 13/2020).
14. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno delle persone con enzimopenia G6PD (favismo) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 14 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 14/2020).
15. Gruppo di lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Indicazioni relative ai rischi di acquisto online di farmaci per la prevenzione e terapia dell'infezione COVID-19 e alla diffusione sui social network di informazioni false sulle terapie. Versione del 16 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 15/2020).
16. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Animali da compagnia e SARS-CoV-2: cosa occorre sapere, come occorre comportarsi. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 16/2020).
17. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sull'igiene degli alimenti durante l'epidemia da virus SARS-CoV-2. Versione del 19 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 17/2020).
18. Gruppo di lavoro ISS Ricerca traslazionale COVID-19. *Raccomandazioni per la raccolta e analisi dei dati disaggregati per sesso relativi a incidenza, manifestazioni, risposta alle terapie e outcome dei pazienti COVID-19. Versione del 26 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 18/2020).
19. Gruppo di lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sui disinfettanti nell'attuale emergenza COVID-19: presidi medico-chirurgici e biocidi. Versione del 25 aprile 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 19/2020).
20. Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni. *Indicazioni ad interim per la sanificazione degli ambienti interni nel contesto sanitario e assistenziale per prevenire la trasmissione di SARS-CoV 2. Versione del 7 luglio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 20/2020 Rev. 2).
21. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Guida per la prevenzione della contaminazione da Legionella negli impianti idrici di strutture turistico recettive e altri edifici ad uso civile e industriale, non utilizzati durante la pandemia COVID-19. Versione del 3 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 21/2020).
22. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni ad interim per un appropriato supporto degli operatori sanitari e sociosanitari durante lo scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 28 maggio.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 22/2020 Rev.)
23. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19 *Indicazioni di un programma di intervento dei Dipartimenti di Salute Mentale per la gestione dell'impatto dell'epidemia COVID-19 sulla salute mentale. Versione del 6 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 23/2020).

24. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim per una appropriata gestione dell'iposurrenalismo in età pediatrica nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione del 10 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 24/2020)

25. Gruppo di Lavoro ISS Biocidi COVID-19. *Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento. Versione del 15 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 25/2020)

26. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente e Rifiuti. *Indicazioni ad interim sulla gestione e smaltimento di mascherine e guanti monouso provenienti da utilizzo domestico e non domestico. Versione del 18 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 26/2020)

27. Ricci ML, Rota MC, Scaturro M, Nardone M, Veschetti E, Lucentini L, Bonadonna L, La Mura S. *Indicazioni per la prevenzione del rischio Legionella nei riuniti odontoiatrici durante la pandemia da COVID-19. Versione del 17 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 27/2020).

28. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 1: normativa e tipologie. Versione del 18 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 28/2020)

29. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. *Indicazioni ad interim su malattia di Kawasaki e sindrome infiammatoria acuta multisistemica in età pediatrica e adolescenziale nell'attuale scenario emergenziale da infezione da SARS-CoV-2. Versione 21 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 29/2020)

30. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni sull'intervento telefonico di primo livello per l'informazione personalizzata e l'attivazione dell'empowerment della popolazione nell'emergenza COVID-19. Versione del 14 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 30/2020)

31. Gruppo di lavoro Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per il supporto psicologico telefonico di secondo livello in ambito sanitario nello scenario emergenziale COVID-19. Versione del 26 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 31/2020)

32. Gruppo di lavoro ISS Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare COVID-19. *Indicazioni ad interim sul contenimento del contagio da SARS-CoV-2 e sull'igiene degli alimenti nell'ambito della ristorazione e somministrazione di alimenti. Versione del 27 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 32/2020).

33. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sugli impianti di ventilazione/climatizzazione in strutture comunitarie non sanitarie e in ambienti domestici in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 33/2020).

34. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Sorveglianza territoriale e tutela della salute pubblica: alcuni aspetti etico-giuridici. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 34/2020)

35. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Il Medico di Medicina Generale e la pandemia di COVID-19: alcuni aspetti di etica e di organizzazione. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 35/2020)

36. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni sulle attività di balneazione, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 36/2020).

37. Gruppo di Lavoro ISS Ambiente-Rifiuti COVID-19. *Indicazioni per le piscine, di cui all'Accordo 16/1/2003 tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, in relazione alla diffusione del virus SARS-CoV-2. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 37/2020).

38. Silano M, Bertinato L, Boirivant M, Pocchiari M, Taruscio D, Corazza GR, Troncone R *Indicazioni ad interim per un'adeguata gestione delle persone affette da celiachia nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 38/2020).

39. Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19 *Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Versione del 30 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020).

40. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. *Comunicazione in emergenza nei reparti COVID-19. Aspetti di etica. Versione del 25 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 40/2020).

41. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. Indicazioni per prendersi cura delle difficoltà e dei bisogni dei familiari di pazienti ricoverati in reparti ospedalieri COVID-19. Versione del 29 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 41/2020).

42. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19. Versione del 28 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 42/2020).

43. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni ad interim per un appropriato sostegno della salute mentale nei minori di età durante la pandemia COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 43/2020)

44. Gruppo di lavoro ISS Salute mentale ed emergenza COVID-19. *Indicazioni di un programma di intervento per la gestione dell'ansia e della depressione perinatale nell'emergenza e post emergenza COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 44/2020)

45. Giusti A, Zambri F, Marchetti F, Sampaolo L, Taruscio D, Salerno P, Chiantera A, Colacurci N, Davanzo R, Mosca F, Petrini F, Ramenghi L, Vicario M, Villani A, Viora E, Zanetto F, Donati S. *Indicazioni ad interim per gravidanza, parto, allattamento e cura dei piccolissimi 0-2 anni in risposta all'emergenza COVID-19. Versione 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19 n. 45/2020)

46. Gruppo di Lavoro ISS Test Diagnostici COVID-19 e Gruppo di Lavoro ISS Dispositivi Medici COVID-19. *Dispositivi diagnostici in vitro per COVID-19. Parte 2: evoluzione del mercato e informazioni per gli stakeholder. Versione del 23 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 46/2020)

47. Gruppo di Lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici. Versione del 29 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 47/2020)

48. Gruppo di Lavoro Immunologia COVID-19. S*trategie immunologiche ad interim per la terapia e prevenzione della COVID-19. Versione del 4 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 48/2020).

49. Gruppo di Lavoro ISS Cause di morte COVID-19, Gruppo di lavoro Sovrintendenza sanitaria centrale – INAIL, ISTAT. *COVID-19: rapporto ad interim su definizione, certificazione e classificazione delle cause di morte. Versione dell'8 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 49/2020)

50. Perilli R, Grigioni M, Porta M, Cruciani F, Bandello F, Mastropasqua L, Consoli A. *Contributo dell'innovazione tecnologica alla sicurezza del paziente diabetico da sottoporre ad esame del fondo oculare in tempi di COVID-19. Versione del 24 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 50/2020 Rev.).

51. Gruppo di Lavoro ISS Farmaci COVID-19. *Integratori alimentari o farmaci? Regolamentazione e raccomandazioni per un uso consapevole in tempo di COVID-19. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 51/2020)

52. Gruppo di lavoro SISVet-ISS. *Protocollo di gestione dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2 nelle strutture veterinarie universitarie. Versione dell'11 giugno 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 52/2020)

53. Filia A, Urdiales AM, Rota MC. *Guida per la ricerca e gestione dei contatti (contact tracing) dei casi di COVID-19. Versione del 25 giugno 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 53/2020).

54. Giansanti D, D'Avenio G, Rossi M, Spurio A, Bertinato L, Grigioni M. *Tecnologie a supporto del rilevamento della prossimità: riflessioni per il cittadino, i professionisti e gli stakeholder in era COVID-19. Versione del 31 maggio 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 54/2020).

55. Cisbani E, Dini V, Grande S, Palma A, Rosi A, Tabocchini MA, Gasparrini F, Orlacchio A. *Stato dell'arte sull'impiego della diagnostica per immagini per COVID-19. Versione del 7 luglio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 55/2020)

56. Gruppo di lavoro ISS-INAIL. *Focus on: utilizzo professionale dell'ozono anche in riferimento al COVID-19. Versione del 21 luglio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 56/2020)

57. Gruppo di lavoro ISS Formazione COVID-19. *Formazione per la preparedness nell'emergenza COVID-19: il case report dell'Istituto Superiore di Sanità. Versione del 31 maggio 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 57/2020)

58. Gruppo di Lavoro ISS, Ministero della Salute, Ministero dell'Istruzione, INAIL, Fondazione Bruno Kessler, Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto, R. *Indicazioni operative per la gestione di casi e focolai di SARS-CoV-2 nelle scuole e nei servizi educativi dell'infanzia. Versione del 28 agosto 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 58/2020 Rev.)

59. Gruppo di lavoro ISS Bioetica COVID-19. *Supporto digitale al tracciamento dei contatti (contact tracing) in pandemia: considerazioni di etica e di governance. Versione del 17 settembre 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 59/2020)

60. Gabbrielli F, Capello F, Tozzi AE, Rabbone I, Caruso M, Garioni M, Taruscio D, Bertinato L, Scarpa M. *Indicazioni ad interim per servizi sanitari di telemedicina in pediatria durante e oltre la pandemia COVID-19. Versione del 10 ottobre 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 60/2020).

61. Tavolo per il monitoraggio e implementazione del Piano Nazionale delle Demenze. I*ndicazioni ad interim per un appropriato sostegno alle persone con demenza nell'attuale scenario della pandemia di COVID-19. Versione del 23 ottobre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 61/2020).

62. D'Ancona F, Isonne C, Lia L, Urdiales AM, Onder G, Vanacore N, Bellentani MD, Caraglia A, D'Alisera A, Iera J, Sabbatucci M, Spizzichino M, Benini F, Pizzuto M, Scaccabarozzi G, Pucciarelli G. *Indicazioni per la prevenzione delle infezioni da SARS-CoV-2 negli* hospice *e nelle cure palliative domiciliari. Versione del 15 dicembre 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 62/2020).

63. Rota MC, Bellino S, Vescio MF, Del Manso M, Andrianou X, Urdiales AM, Spuri M, Fabiani M, Bella A, Riccardo F, Pezzotti P. *Apertura delle scuole e andamento dei casi confermati di SARS-CoV-2: la situazione in Italia. Versione del 30 dicembre 2020*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19 n. 63/2020).