
REVIEW DI CASISTICA CLINICA: ANALISI OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVA DI UNA COORTE PLWH IN AMBITO VACCINALE

Elena Zaninetta, Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano

RAZIONALE

- Ruolo dell'immunodeficit e infiammazione cronica
- Fattori che determinano immunogenicità della vaccinazione
- Lineeguida EACS 2023

Vaccination

- Vaccinate according to national guidelines for healthy population, preferably after having achieved suppressed viraemia and immune reconstitution (CD4 count ≥ 200 cells/ μ L or $\geq 15\%$)
- Consider repeating vaccinations performed at CD4 count < 200 cells/ μ L (or $< 15\%$) or unsuppressed viraemia once adequate immune reconstitution is achieved (HIV VL undetectable and CD4 count ≥ 200 cells/ μ L or $\geq 15\%$)
- As vaccine responses may be significantly lower in persons with HIV (i.e. lower seroconversion rates, faster titre decline), do not use rapid schedules (e.g. rabies, tick-borne encephalitis, HAV/HBV) and consider antibody titres to assess their effectiveness if vaccinated at CD4 count < 200 cells/ μ L ($< 15\%$) or unsuppressed viraemia (e.g. rabies, tick-borne encephalitis, HAV, meningococci). Be attentive to observe boosters and all post-exposure measures (particularly after potential rabies exposure)
- Avoid polysaccharide vaccination
- For background data, see www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx and www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf

For attenuated live vaccines⁽¹⁾
(in addition to restrictions for general population):

- **Varicella, measles, mumps, rubella, yellow fever**
Contraindicated if CD4 count < 200 cells/ μ L ($< 15\%$) and/or AIDS. Impaired protection after vaccination with unsuppressed viraemia. Administer immunoglobulins if exposed and not yet vaccinated
- **Oral live typhoid**
Preferred if CD4 count ≥ 200 cells/ μ L ($\geq 15\%$). Contraindicated if CD4 count < 200 cells/ μ L ($< 15\%$): then give inactivated parenteral polysaccharide vaccine
- **Mpox (Jynneos, Imvamune[®] or Imvanex[®])**
This live but attenuated non-replicating modified vaccinia Ankara (MVA) strain vaccine is safe in persons with HIV, although effectiveness may be lower if CD4 count < 200 cells/ μ L ($< 15\%$) and/or people living with unsuppressed HIV

Infection	Vaccination rationale	Comment
Influenza Virus	Higher rate of pneumonia. Explicitly recommended in all persons with HIV	Yearly, use 4-valent vaccine if available
Human Papilloma Virus (HPV)	Shared risk with HIV of contracting infection. Higher rate of cervical and anal cancer	Vaccinate with 3 doses between ages 9 and 45 (health insurance coverage differs by country according to age, sex, sexual orientation). Use 9-valent vaccine if available. Persons treated for high grade dysplasia could benefit from a full course vaccination for secondary prevention
Hepatitis B Virus (HBV)	Shared risk with HIV of contracting infection. Untreated HIV accelerates progression of liver disease	Vaccinate if seronegative. Repeat doses until anti-HBs antibodies ≥ 10 IU/L / ≥ 100 IU/L according to national Guidelines. In order to reach ≥ 100 IU/L in non-responders repeat 3 doses if anti-HBs < 10 IU/L, 1 dose if anti-HBs < 100 IU; ⁽ⁱⁱ⁾ consider double dose (40 μ g) or use more immunogenic vaccines in particular with low CD4 count and high HIV VL. No benefit for intradermal application. See page 127
Hepatitis A Virus (HAV)	According to risk profile (travel, close contact with children, MSM, IVDU, active hepatitis B or C infection, chronic liver disease)	Vaccinate if seronegative. Consider checking antibody titres in persons at high risk. Weaker immune response expected with HAV/HBV co-vaccine. See page 127
<i>Neisseria meningitidis</i>	According to risk profile (travel, close contact with children, MSM)	Use conjugated ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 4-valent vaccine (for serotypes A, C, W-135, Y; 2 doses 1-2 months apart) if available. Booster every five years if exposure continues. Polysaccharide vaccine no longer recommended. Vaccinate against Meningococcus serotype B according to national guidelines
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Higher rate and severity of invasive disease. Vaccine explicitly recommended for all persons with HIV	One dose of a conjugated vaccine: PCV-13, PCV-15 or PCV-20a for all persons according to availability and national guidelines, also if pre-vaccinated with PPV-23 polysaccharide vaccine. For patients vaccinated with PCV-13 or PCV-15, one dose of PPV-23 at least 2 months after the conjugate vaccine may be considered in some national guidelines for all persons with HIV
Varicella Zoster Virus (VZV)	Higher rate and severity of both chicken-pox and zoster	Perform serology if exposure history negative. Vaccinate if seronegative. For contraindications, see*. To prevent shingles, preferably use adjuvant recombinant sub-unit vaccine over live-attenuated vaccine according to national guidelines
Yellow Fever Virus	Mandatory for travel to selected countries	Contraindicated if past or current haematological neoplasia or thymus

		national guidelines
Yellow Fever Virus	Mandatory for travel to selected countries (provide exemption letter if no true risk of exposure)	Contraindicated if past or current haematological neoplasia or thymus affection (thymoma, resection/radiation) For other contraindications, see*. Booster every 10 years
Rabies		If pre-exposure rabies vaccination is administered in persons with CD4 $\geq$ 200 cells/ μ L, 2-dose (days 0 and 7) IM schedule is recommended. For persons with CD4 count <200 cells/ μ L or detectable viremia, consider pre-exposure vaccination with 3 doses (0, 7, 21 or 28 days) and antibody titre measurement 14 days later. In case of rabies postexposure prophylaxis (PEP) in unvaccinated persons, perform immediate wound cleaning, infiltration of human rabies immunoglobulin (HRIG) within and around the wound and days 0, 3, 7 and 14 IM administration of rabies vaccine in people with HIV with CD4 $\geq$ 200 cells/ μ L. In people with HIV with CD4 <200 cells/ μ L or detectable viremia, PEP should comprise a 5-dose vaccination regimen (days 0, 3, 7, 14, and 28), with one dose of HRIG and additional vaccine dose is recommended if rabies serology demonstrates inadequate titers during the follow-up (antibody levels <0.5 IU/mL). In vaccinated people with HIV, the PEP recommendation for a 2/3-dose vaccination series has not changed

Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2)	Low CD4 count and non-suppressed HIV VL may increase the risk of acquiring SARS-CoV-2 infection and/or progressing to severe COVID-19	In a pandemic situation, all persons with HIV should be vaccinated according to the national guidelines irrespective of CD4 count and HIV VL. Advanced HIV infection (CD4 count < 200 cells/ μ L) and persons with detectable HIV viraemia have poorer humoral immune responses and are candidates for COVID-19 booster doses. Bivalent COVID-19 vaccines are authorized for use only in people with HIV who have received at least primary vaccination against COVID-19
Mpox, See Management of Mpox in persons with HIV	Mpox can be a life-threatening opportunistic infection in people with HIV with CD4 count <200 cells/ μ L (<15%) and/or detectable HIV viraemia	Two doses administered 28 days (4 weeks) apart by subcutaneous (0.5 mL) route. Intradermal route also effective using one fifth of the standard dose. Primary mpox vaccination should be offered to all people using HIV PrEP and people with HIV at high-risk for mpox exposure ^(iv) . In case of vaccine shortage, people with HIV with advanced disease (CD4 T-cells<350/uL) or detectable HIV viraemia should be prioritised, according to the WHO and CDC guidelines. Post-exposure prophylaxis with mpox vaccination should be given as soon as possible and ideally within four days of exposure. Administration 4 to 14 days after exposure may still provide some protection. People with HIV with advanced disease (CD4 T-cells<350/uL or detectable HIV viraemia) should be prioritised for post-exposure vaccination (if available) according to local and international WHO, CDC guidelines

- i Administer live vaccines simultaneously or with an interval of 4 weeks
- ii In case of non-response, ART should contain TDF or TAF
- iii Conjugated vaccines are more immunogenic, induce memory cells, respond to boosting and reduce mucosal colonisation
- iv Gay, bisexual, and other men who have sex with men, and transgender or nonbinary people (including adolescents who fall into any of the aforementioned categories) who in the past 6 months have had:
 - A new diagnosis of one or more sexually transmitted diseases (e.g., chlamydia, gonorrhea, syphilis); or
 - More than one sexual partner; or
 - People who have had any of the following in the past 6 months:
 - Sex at a commercial sex venue; or
 - Sex in association with a large public event in a geographic area where mpox transmission is occurring; or
 - Sexual partners of people with the above risks; or
 - People with HIV or other causes of immunosuppression who have had recent or anticipate potential mpox exposure

OBIETTIVI DELL'ANALISI

- 1) VALUTAZIONE DI *UPTAKE* E *COMPLETENESS* VACCINALI IN UNA COORTE DI PLWH
 - 2) VALUTAZIONE DELL'**ANDAMENTO** DELL'*UPTAKE* IN RELAZIONE ALLA PANDEMIA DA SARS-CoV2: pre-pandemia vs pandemia vs post-pandemia
 - 3) VALUTAZIONE DEI **FATTORI ASSOCIATI** A *UPTAKE* E *COMPLETENESS*
 - 4) VALUTAZIONE E IDENTIFICAZIONE DEI DETERMINANTI DELL'**ESITAZIONE VACCINALE**: questionari *Vaccine Hesitancy Scale*
-

MATERIALI E METODI

- Studio retrospettivo osservazionale, Clinica di Malattie Infettive HSP, Milano (2018 al 2023)
 - Reclutamento di PLWH a cui è stata proposta almeno una vaccinazione tra le seguenti: HAV, HBV, HPV, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e Herpes Zoster, SARS-CoV-2, influenza
 - Finestra temporale compresa tra 3 periodi: gennaio 2018 – dicembre 2019 (periodo pre-pandemico) vs gennaio 2020 – marzo 2022 (periodo pandemico) vs aprile 2022 – dicembre 2023 (periodo post-pandemico).
 - Questionario Vaccine Hesitancy Scale: gennaio- giugno 2024 in PLWH.
-

DEFINIZIONI

- ***UPTAKE VACCINALE***: SOMMINISTRAZIONE DI ALMENO UNA DELLE DOSI PREVISTE PER UNA QUALSIASI VACCINAZIONI PROPOSTE SUL TOTALE DEI PAZIENTI A CUI SONO STATE PROPOSTE LE VACCINAZIONI
 - ***COMPLETENESS VACCINALE***: ADERENZA COMPLETA AL CICLO VACCINALE CON TUTTE LE DOSI PREVISTE PER UNA VACCINAZIONE SUL TOTALE DEI PAZIENTI CHE HA RICEVUTO ALMENO UNA DOSE
 - ***ESITAZIONE VACCINALE***: RITARDO NELL'ADESIONE O RIFIUTO DELLA VACCINAZIONE, NONOSTANTE LA DISPONIBILITÀ DI SERVIZI VACCINALI
-

ORGANIZZAZIONE AMBULATORIALE

- 1) Visita infettivologica di presa in carico/follow-up
 - 2) Revisione del certificato vaccinale con priorità secondo fattori di rischio/età
 - 3) Appuntamento presso Ambulatorio Vaccini, con medico e infermiere: consenso informato -> somministrazione di vaccino -> registrazione della/e vaccinazione/i eseguita/e. Indicazione a autogestione per effetti collaterali locali / sistemici
 - 4) Contestuale prenotazioni appuntamento successivo
 - 5) Attesa di circa 20 minuti post-somministrazione
-

VACCINAZIONI SOMMINISTRATE

S. pneumoniae

PREVENAR 20®: 1 dose, polisaccaridico coniugato

APEXXNAR®: 1 dose, polisaccaridico coniugato

N. meningitidis

TRUMENBA® (MenB): 2 dosi (T0 e T1), rDNA

NIMENRIX® (MenACYW135): 1 dose, polisaccaridico coniugato

Papillomavirus (HPV)

GARDASIL 9®: 3 dosi (T0, T2 e T6), rDNA

Influenza: Vaxigrip Tetra®, inattivato annuale

Virus dell'Epatite B:

FENDRIX®: 4 dosi (T0, T1, T2 e T6), rDNA adiuvato

HBVAXPRO®: 3 dosi (T0, T2, e T6), rDNA

Virus dell'epatite A (HAV)

HAVRIX®: 2 dosi (T0 e T6), inattivato

AVAXIM®: 2 dosi (T0 e T6), inattivato

Herpes Zoster

SHINGRIX®: 2 dosi (T0 e T2), rDNA adiuvato

SARS-CoV-2: Comirnaty Pfizer-BioNTech®, vaccino mRNA, annuale

DATI EPIDEMIOLOGICI E CLINICI

- DATI DEMOGAFICI
 - ETÀ, SESSO, ETNIA
 - PARAMETRI HIV-RELATI
 - AIDS-defining conditions
 - fattori di rischio per la trasmissione di HIV
 - CONTA DI CELLULE T CD4+, HIV-RNA, SIEROLOGIE PER HCV (Ab anti-HCV), HBV (HBsAG, HBsAB, HBcAB) E HAV (Ab anti-HAV)
 - COMORBIDITÀ (ipertensione, patologie congenite, IMA, ACC), PATOLOGIE POLMONARI (asma severa, BPCO, displasia polmonare e fibrosi cistica), PATOLOGIE ONCOLOGICHE, DIABETE MELLITO, IRC, EPATOPATIE CRONICHE
-

QUESTIONARIO VACCINE HESITANCY SCALE

Vaccine Hesitancy Scale (italian version)

Quanto sei d'accordo con ciascuna delle seguenti affermazioni riguardo ai vaccini?

	Completamente d'accordo	D'accordo	Incerto	In disaccordo	In completo disaccordo
1. I vaccini sono importanti per la mia salute	5	4	3	2	1
2. I vaccini sono efficaci	5	4	3	2	1
3. Essere vaccinati è importante per la salute degli altri della mia comunità	5	4	3	2	1
4. Tutte le vaccinazioni di routine raccomandate dal Ministero sono utili	5	4	3	2	1
5. I nuovi vaccini comportano più rischi dei vecchi vaccini	1	2	3	4	5
6. Le informazioni che ricevo sui vaccini dal CDC sono affidabili e degne di fiducia	5	4	3	2	1
7. Accedere ai vaccini è un buon modo per proteggermi dalle malattie	5	4	3	2	1
8. Generalmente, seguo le indicazioni del mio medico curante riguardo ai vaccini	5	4	3	2	1
9. Sono preoccupato per i gravi effetti avversi dei vaccini	1	2	3	4	5
10. Non ho bisogno di vaccini per malattie che non sono più comuni	1	2	3	4	5

RISULTATI

PARAMETRI	N=1411
Età, anni; mediana (IQR)	53 (44-59)
Età categoria; n(%):	
≤50 anni	623 (44,1%)
51-65anni	654 (46,4%)
>65 anni	134 (9,5%)
Sesso, uomini; n(%)	1082 (76,7%)
Etnia; n (%):	
Caucasica	1139 (80,7%)
Africana	121 (8,6%)
Latinoamericana	143 (10,1%)
Asiatica	8 (0,6%)
>1 comorbidità*, n(%):	154/832 (26,6%)
FDR per HIV; n(%):	
Eterosessuale	414 (29,3%)
MSM	524 (37,1%)
IVDU	203 (14,4%)
Altro/sconosciuto	270 (19,1%)
AIDS def conditions, n(%):	236 (16,7%)

Dati immunovirologici e sierologici	
HIV-RNA 1° accesso, n(%):	
<50 cp/mL	1196 (84,8%)
51-199 cp/mL	36 (2,6%)
CD4+ 1° accesso, mediana	653 (457-850)
CD4+ 1° accesso, n(%)	
<200 cell/μL	57 (4%)
200-499 cell/μL	328 (23,2%)
≥500 cell/μL	892 (63,2%)
Non noto	134 (9,5%)
Sierologie	
HCV Ab neg	1014 (71,9%)
HCV Ab pos	262 (18,6%)
Non noto	135 (9,6%)
HBsAg neg HBcAb neg	616 (43,7%)
HBsAg neg HBcAb pos	322 (22,8%)
HBsAg pos	28 (2%)
Non noto	445 (31,5%)
HAV Ab pos	345 (24,5%)
HAV Ab neg	518 (36,7%)
Non noto	548 (38,8%)

RISULTATI: UPTAKE E COMPLETENESS

Parametro	Uptake 2018-19	Uptake 2020-21	Uptake 2022-23	Uptake	Completeness
Globale	-	-	-	1317/1411 (93.3%)	997/1317 (75.7%)
Pneumococco	464/527 (88%)	116/165 (70.3%)	169/225 (75.1%)	863/977 (88.3%)	-
Herpes Zoster	-	-	258/317 (81.4%)	258/317 (81,4%)	160/258 (62%)
HPV	125/135 (92.6%)	139/155 (89.7%)	145/170 (85.3%)	365/411 (88.8%)	266/365 (72.9%)
HAV	128/136 (94.1%)	102/113 (90.3%)	60/76 (78.9%)	289/323 (89.5%)	246/289 (85.1%)
HBV	88/96 (91.7%)	80/81 (98.8%)	82/85 (96.5%)	433/445 (97.3%)	373/433 (86.1%)
MenB	210/238 (88.2%)	133/159 (83.6%)	59/83 (71.1%)	438/503 (87.1%)	360/438 (82.2%)
MenACYW135	532/541 (98.3%)	105/109 (96.3%)	334/363 (92%)	1128/1161 (97.2%)	-

FATTORI ASSOCIATI AD UPTAKE

Uptake	OR	95% IC	p	aOR	95% IC	p
Eta, ogni nuovo anno coi precedenti	0,938	0,921-0,956	<0,001	0,942	0,912-0,973	<0,001
Sesso, F vs M	0,995	0,607-1,631	0,983			
Etnia, caucasica vs altre	0,595	0,320-1,107	0,101			
AIDS, Non AIDS vs AIDS	1 0,865		0,418 0,612	1 0,938		
Fattori di rischio, eterosessuali, MSM, IVDU, altro	1 1,013 0,746 1,434		0,387 0,959 0,351 0,296			
HCV, Ab negativi Ab positivi	1 1,193					
Comorbidità, almeno una vs nessuna	0,504	0,264-0,961	0,037	0,824	0,394-1,724	0,608
HIV-RNA primo accesso, cp/ml <50 vs >=50	0,162	0,022-1,176	0,072	0,726	0,084-6,292	0,772
Cellule T CD4+ primo accesso, ogni cells/mmc	1,000	1,000-1,001	0,333			
Cellule T CD4+ primo accesso, cells/mmc, >=200 vs <200	0,869	0,551-1,368	0,544	0,949	0,455-1,980	0,889
cART, triplice vs duplice	1,885	0,930-3,820	0,079			
cART, NNRTI vs INSTI vs PI	1 1,455 1,516		0,327 0,620 0,588			

FATTORI ESPLORATI ALL'UNIVARIATA: età, sesso, etnia, AIDS, FDR, HCV, comorbidità, HIV-RNA e CD4+ al 1° accesso, cART

FATTORI ASSOCIATI AD UPTAKE

Uptake	OR	95% IC	p	aOR	95% IC	p
Età, ogni nuovo anno coi precedenti	0,938	0,921-0,956	<0,001	0,942	0,912-0,973	<0,001
Sesso, F vs M	0,995	0,607-1,631	0,983			
Etnia, caucasica vs altre	0,595	0,320-1,107	0,101			

FATTORI ASSOCIATI AD UPTAKE VACCINALE: ETA'

cART, NNRTI vs	1		0,327
INSTI vs	1,455	0,330-6,403	0,620
PI	1,516	0,336-6,834	0,588

FATTORI ESPLORATI ALL'UNIVARIATA: età, sesso, etnia, AIDS, FDR, HCV, comorbidità, HIV-RNA e CD4+ al 1° accesso, cART

FATTORI ASSOCIATI A COMPLETENESS

Uptake	OR	95% IC	p	aOR	95% IC	p
Età, ogni nuovo anno coi precedenti	0,992	0,981-1,003	0,140	0,996	0,971-1,022	0,777
Sesso, F vs M	1,114	0,823-1,507	0,485			
Etnia, caucasica vs altre	1,189	0,874-1,619	0,271			
AIDS, Non AIDS vs AIDS	1 1,242	0,862-1,792	0,245	1 1,653	0,903-3,025	0,103
Fattori di rischio, eterosessuali						
MSM	1		0,697			
IVDU	0,873	0,639-1,192	0,392			
altro	0,855 1,028	0,570-1,283 0,706-1,498	0,450 0,885			
HCV, Ab negativi Ab positivi	1 0,857	0,623-1,179	0,344			
Comorbidità, almeno una vs nessuna	1,173	0,737-1,866	0,500	1,005	0,561-1,801	0,986
HIV-RNA primo accesso, cp/ml <50 vs >=50	0,854	0,507-1,438	0,553	0,793	0,248-2,537	0,696
Cellule T CD4+ primo accesso, ogni cells/mm3	1,000	1,000-1,001	0,382			
Cellule T CD4+, primo accesso cells/mm3, >=200 vs <200	0,932	0,700-1,240	0,628	0,768	0,440-1,341	0,354
cART, triplice vs duplice	0,909	0,526-1,572	0,733			
cART, NNRTI vs INSTI vs PI	1 1,088 0,896	0,747-1,583 0,339-2,379	0,872 0,660 0,825			

FATTORI ASSOCIATI A COMPLETENESS

Uptake	OR	95% IC	p	aOR	95% IC	p
Età, ogni nuovo anno coi precedenti	0,992	0,981-1,003	0,140	0,996	0,971-1,022	0,777
Sesso, F vs M	1,114	0,823-1,507	0,485			

NON RISULTANO ESSERCI FATTORI ASSOCIATI ALLA COMPLETENESS TRA QUELLI ESPLORATI

>=200 vs <200			
cART, triplice vs duplice	0,909	0,526-1,572	0,733
cART, NNRTI vs INSTI vs PI	1 1,088 0,896	0,747-1,583 0,339-2,379	0,872 0,660 0,825

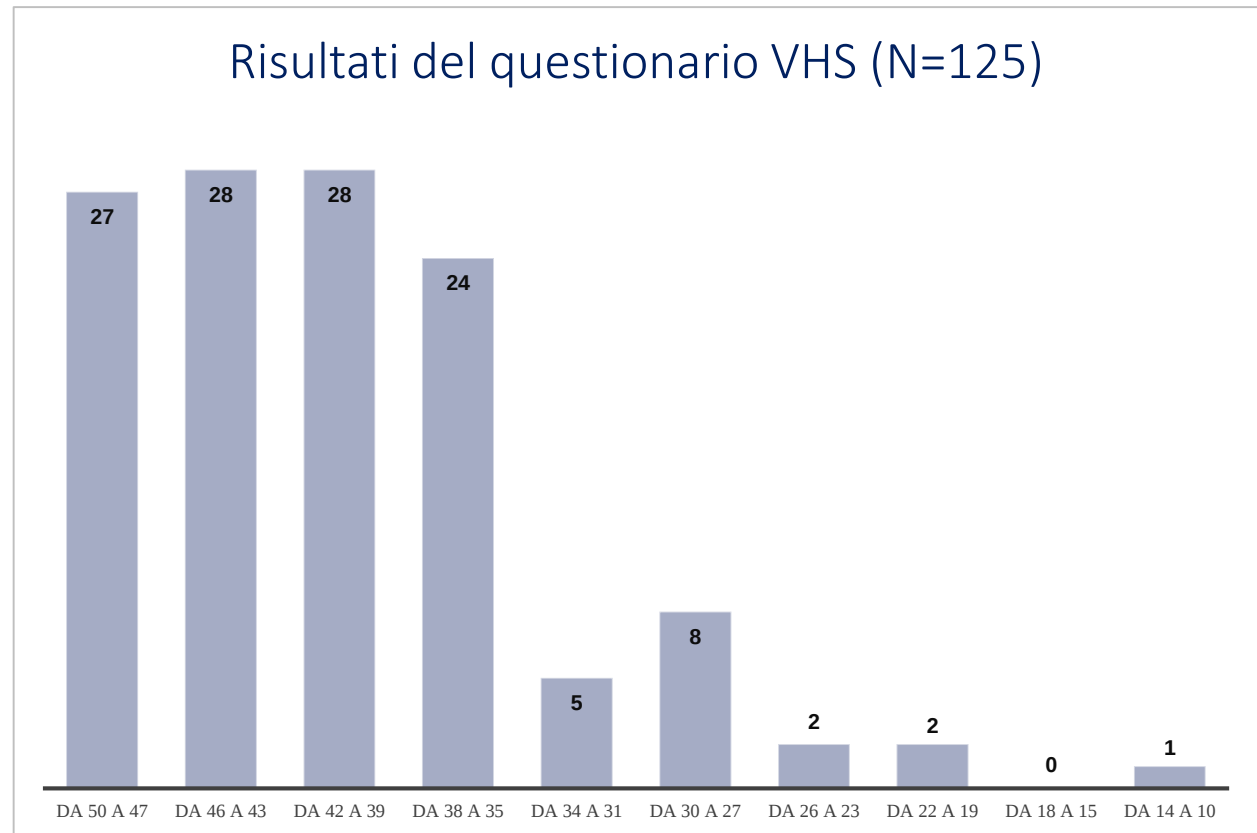
QUESTIONARI

- SONO STATI SOMMINISTRATI 125 QUESTIONARI
- I PUNTEGGI RISULTANTI CON MEDIANA 41 (IQR 37-46)
- MEDIA DEI PUNTEGGI PER OGNI ITEM PERMETTE DI INDAGARE ALCUNI DETERMINANTI

QUESTIONARI

Q1, Q2, Q3, Q7: consapevolezza, fiducia, necessità delle vaccinazioni
Q8: rapporto di fiducia verso il proprio Medico Curante in ambito vaccinale

N=61	Media	DS
Q1	4,62	0,75
Q2	4,46	0,97
Q3	4,67	0,92
Q4	4,13	1,09
Q5	3,22	1,31
Q6	4,11	1,17
Q7	4,62	0,85
Q8	4,49	1,00
Q9	3,47	1,40
Q10	3,54	1,51



Q5, Q9 : la percezione del paziente verso i vaccini di nuova introduzione e
la percezione in merito gravi effetti avversi dei vaccini

CONCLUSIONI

- Presente esitazione vaccinale: uptake (93,3%) e completeness (75,7%), associati ai risultati dei questionari (10% esitazione elevata o totale) lo confermano
 - Età fattore associato a ridotto uptake (medicalizzazione?)
 - Dati di uptake e completeness per singola vaccinazione sono in linea con la letteratura (salvo meningococco e pneumococco).
 - Uptake e completeness di vaccini percepiti come «nuovi» (HPV) e meno utilizzati anche nel resto della popolazione devono essere migliorati (item Q5 e Q9) : è necessario un miglior counseling.
 - Strategie per ridurre l'esitazione vaccinale: efficacia del setting con ambulatori specifici, via preferenziale per PLWH, comunicazione diretta e fiducia nel medico di riferimento
-

In collaborazione con Riccardo Ligresti, Maria Ronconi, Elisa Suardi e Camilla Tincati

GRAZIE PER L'ATTENZIONE
