

JHA

Journal of HIV and Ageing

- Pag 55 | La gestione del paziente HIV oggi: nuovi obiettivi di salute e nuove metodologie di indagine in una patologia che cambia
| *Antonio Di Biagio*
- Pag 57 | Sfide per comprendere la qualità della vita correlata alla salute delle persone che vivono con l'HIV: una misura del 4° 90 in Italia
| *Simone Marcotullio*
- Pag 62 | Patients reported outcomes: istruzioni per l'uso
| *Antonella Cingolani*
- Pag 66 | Invecchiamento ed infezione da HIV, l'approccio dell'Ospedale Galliera: "work in progress"
| *Giovanni Cenderello*
- Pag 70 | Copertura vaccinale in pazienti adulti HIV positivi in ASL 1 Imperiese
| *Ilaria De Macina*

JHA

Journal of HIV and Ageing

RIVISTA SCIENTIFICA TRIMESTRALE
2018 Volume 3 – Numero 3 - settembre 2018

Editors-in-chief (Executive Editors)

Paolo Bonfanti, Lecco
Antonio Di Biagio, Genova
Paolo Maggi, Bari
Giuseppe De Socio, Perugia
Giordano Madeddu, Sassari

Associate Editors

Benedetto Maurizio Celesia, Catania
Giancarlo Orofino, Torino
Canio Martinelli, Firenze
Barbara Menzaghi, Busto Arsizio (VA)
Laura Ambra Nicolini, Genova
Giustino Parruti, Pescara
Tiziana Quirino, Milano
Nicola Squillace, Monza
Francesca Vichi, Firenze

Editorial Committee

Andrea Antinori, Roma
Stefano Bonora, Torino
Anna Maria Cattelan, Padova
Paola Cinque, Milano
Simona Di Giambenedetto, Roma
Cristina Gervasoni, Milano
Giuseppe Nunnari, Catania
Massimo Puoti, Milano
Teresa Bini, Milano
Michele Bombelli, Monza
Davide Croce, Castellanza
Leonardo Calza, Bologna
Andrea Gori, Monza
Stefano Mora, Milano
Giuliano Rizzardini, Milano
Vincenzo Montinaro, Bari

Editorial coordinator

Elena Ricci, Milano

Graphic designer

Andrea Benzoni, Varese

Editor

Peperosso srl
Viale Monte Santo 1/3
20100 Milano
www.peperosso.it
formazione@peperosso.it
T. +39.02.74281173
F. +39.02.29510473

Managing Director

Roberto Maestri

Editorial Coordinator

Lorenza Gulli

Graphic

Concreo Srl, Varese

Printing

AGF Spa - Sesto Ulteriano (MI)



ACID FREE

Pubblicazione registrata
presso il Tribunale di Milano
n. 314 del 17.11.2015
Sped. in abb. Postale 70% - LO/MI

ISSN 2499-3638
Journal of HIV and ageing

Il nostro impegno contro l'**HIV**

11/01/17/0001/17



LA RICERCA

- **Rispondere ai bisogni non soddisfatti** di chi vive con l'HIV in Italia e in tutto il mondo è il nostro obiettivo.
- **Ricerca e innovazione** guidano la nostra strada per sviluppare nuove cure, facilitare l'aderenza ai trattamenti, minimizzare il rischio di resistenze, consentire una gestione più semplice dell'infezione.



LA RESPONSABILITÀ SOCIALE

- Nel mondo con il programma Positive Action sosteniamo oltre **350 progetti per le comunità** collaborando con più di **230 partner**.
- In **Italia** collaboriamo al progetto EPICAL, consorzio internazionale di ricerca nell'HIV pediatrico, che coinvolge **26 istituzioni accademiche in 4 continenti**.



L'ACCESSO ALLE TERAPIE

- Per favorire l'accesso ai farmaci assicuriamo prezzi preferenziali e not for profit nei Paesi in via di sviluppo.
- Con il programma di licenze volontarie **14 molecole antiretrovirali** possono essere prodotte da aziende locali nelle aree meno sviluppate.

ViiV
Healthcare

ViiV Healthcare, unica azienda al mondo dedicata al 100% all'HIV

La gestione del paziente HIV oggi: nuovi obiettivi di salute e nuove metodologie di indagine in una patologia che cambia

The management of HIV-infected patients: new targets, essential tools in a different scenario

Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

La gestione del paziente con HIV oggi è molto differente rispetto agli anni scorsi. Le nuove sfide che attendono l'infettivologo sono eterogenee e con un diverso grado di difficoltà.

Oggi, grazie all'efficacia consolidata delle nuove terapie antiretrovirali e alla netta riduzione degli effetti collaterali a breve e lungo termine della stessa terapia, l'attenzione del medico curante si è spostata su altri obiettivi. In questo numero di JHA affronteremo quattro differenti temi, che hanno come denominatore comune il miglioramento dell'offerta sanitaria per i pazienti ed un diverso modo di approcciare la persona con infezione cronica da HIV.

Il primo articolo a firma Marcotullio et al. (1) esamina la tematica del cosiddetto quarto novanta (4° 90), ovvero la percezione di qualità della vita quando è presente l'infezione da HIV. Questo nuovo filone di ricerca nasce dalla certezza che, nella quasi totalità delle coorti europee, quindi anche italiane, il "terzo 90" proposto dalla WHO, ovvero HIV-RNA non rilevabile nel 90% dei trattati con terapia antiretrovirale efficace, è stato ampiamente raggiunto. Poco invece sappiamo di quello che succede "a valle" del terzo 90. Limitati gli strumenti a disposizione per rilevare il disagio di una cronicità, che per molti aspetti, è nuova e di conseguenza sottostimata.

Nel secondo articolo Antonella Cingolani (2) ci introduce al mondo dei Patient Reported Outcome (PRO). Un PRO viene definito come

qualsiasi indicazione di esito clinico riportata direttamente dal paziente senza l'interpretazione del dato da parte del medico o di qualsiasi altra figura professionale. La necessità di possedere nuovi strumenti è propedeutica allo studio di nuovi indicatori. Per esempio i PRO ben si adattano alla ricerca del "4° 90", ma anche alla valutazione di una popolazione che invecchia e che affronta una serie di problematiche differenti ma che possono determinare disagio.

Ancora a proposito di invecchiamento, l'articolo di Cenderello et al. (3) rappresenta un esempio concreto di collaborazione geriatrico-infettivologica. In questo caso, come in altre realtà italiane, l'integrazione di esperienza clinica e specifiche conoscenze delle due rispettive branche specialistiche consentono di validare strumenti appropriati per identificare i soggetti affetti da fragilità e misurarne il grado di severità.

Infine, un articolo originale presentato dalla Dr.ssa De Macina et al. (4) affronta un tema molto dibattuto anche sulla stampa non specializzata e sui social network, ovvero le vaccinazioni. L'importanza delle vaccinazioni nella popolazione generale, così come nelle popolazioni più fragili è fuori discussione. Tutte le azioni che determinano l'implementazione di tale strumento sono benvenute e meritevoli di diffusione: la conoscenza molto spesso abbatte barriere e modifica gli atteggiamenti più ostili. ■

**Autore
per la corrispondenza:**

Antonio Di Biagio
Clinica Malattie Infettive,
Ospedale Policlinico
San Martino, Genova
Largo R. Benzi 10,
16132 Genova

antonio.dibiagio@hsanmartino.it

Keywords:
Quality of life, patient
reported outcome, ageing,
vaccination

**Potenziali conflitti
di interesse:**
nessuno.

JHA 2018; 3(3): 55-56

DOI: 10.19198/JHA31452

BIBLIOGRAFIA

1. Marcotullio S, Osorio D, Martini M, von Schölsser F. *Challenges in understanding the health related quality of life of people living with HIV: a 4th 90 measure in Italy*. JHA 2018; 3: 57-61
2. Cingolani A. *Patients reported outcomes: istruzioni per l'uso*. JHA 2018; 3: 62-65
3. Cenderello G, Dini S, Venturini A, et al. *Invecchiamento ed infezione da HIV, l'approccio dell'Ospedale Galliera: "work in progress"*. JHA 2018; 3: 66-69
4. De Macina I, Furnari R, Zoli D, et al. *Copertura vaccinale in pazienti adulti HIV positivi in ASL 1 Imperiese*. JHA 2018; 3: 70-74

Sfide per comprendere la qualità della vita correlata alla salute delle persone che vivono con l'HIV: una misura del 4° 90 in Italia

Challenges in understanding the health related quality of life of people living with HIV: a 4th 90 measure in Italy

Simone Marcotullio, David Osorio, Mattia Martini, Filippo von Schlösser

Nadir Onlus, Rome, Italy

Riassunto

Il programma delle Nazioni Unite sulla sfida globale dell'HIV/AIDS richiede che sia diagnosticato il 90% delle persone che vivono con l'HIV ("primo 90"), che il 90% di queste inizi la terapia antiretrovirale ("secondo 90") e che il 90% di queste ultime raggiunga una carica virale non rilevabile ("terzo 90"). Recentemente, è stato proposto un ulteriore "quarto 90" e, di conseguenza, una nuova sfida: assicurarsi che il 90% delle persone con HIV e viremia non rilevabile abbia una buona Qualità della Vita Correlata alla Salute (acronimo in inglese: HRQoL). I due domini proposti da prendersi in considerazione per la sua stima sono le comorbidità e la qualità di vita auto-percepita, ma nell'articolo rimane un punto interrogativo su quali metodi e strumenti dovrebbero essere usati per la loro misura e quindi valutazione. A venti anni dalla sua costituzione, Nadir, un'associazione no profit di pazienti italiana riconosciuta, in conformità con i suoi obiettivi statutari, ha scelto un approccio pragmatico per la stima della HRQoL. In accordo con i suggerimenti dell'articolo e con l'obiettivo di valutare il divario nel raggiungimento del "quarto 90" in Italia, 407 persone con HIV e viremia non rilevabile hanno compilato un questionario *ad hoc* a risposta multipla, tra la fine del 2017 e l'inizio del 2018. Il campione comprendeva vari gruppi che riportavano le loro esperienze, dalla scoperta del loro status di HIV-positività all'inizio della terapia antiretrovirale. Nadir stima che in Italia la sfida del "quarto 90" sia stata raggiunta per il 60%. I principali fattori negativi responsabili del non raggiungimento sono la scarsa salute sessuale e mentale, il rischio di isolamento e l'assenza di serenità, lo scarso interesse per il benessere a lungo termine e la stanchezza cronica.

Abstract

United Nations Programme on HIV/AIDS global challenge demands that 90% of people living with HIV are diagnosed ("first 90"), that 90% of these are put in therapy ("second 90") and that 90% of the latter have an undetectable viral load ("third 90"). Recently, an additional "fourth 90" and consequently a new challenge have been proposed: to make sure that 90% of undetectable people with HIV have a good Health Related Quality of Life (HRQoL). Comorbidities and self-perceived quality of life are proposed domains to be taken into consideration for estimating HRQoL, but in the paper a question mark is left, concerning which methods and tools should be used for their evaluation. Twenty years following its formation, Nadir, an Italian recognized patient association, chose a pragmatic approach to estimate HRQoL, in accordance with its statutory objectives. In accordance with paper suggestions, with the aim to evaluate the gap in achieving the "fourth 90" targets in Italy, an ad hoc multiple response questionnaire was administered from the end of 2017 to the beginning of 2018 to 407 undetectable People Living with HIV (PLHIV). The sample included various groups reporting their experiences, since discovering their HIV status until the initiation of antiretroviral therapy. Nadir estimates that in Italy the "fourth 90" challenge is achieved for its 60%. The main responsible negative factors for its non-achievement are poor sexual and mental health, the risk of seclusion and the absence of serenity, poor interest about long-term well-being and chronic fatigue.

Corresponding Author:

Simone Marcotullio

Nadir Onlus Vice-President
Via Panama 88, 00198 Rome
(Italy)

simone.marcotullio@gmail.com

Keywords:

Health-Related Quality of Life (HRQoL); Fourth Ninety (4th 90); comorbidities; self-perceived quality of life (self-perceived QoL); survey (questionnaire).

Potenzial conflict

of interest: see the end of the article

JHA 2018; 3(3): 57-61

DOI: 10.19198/JHA31453

Introduction

Defining and measuring the concepts of Quality of Life (QoL) and Health-Related Quality of Life (HRQoL) have evolved over time.

A compelling narrative review was performed in

2014 by Marcel W.M. Post (1), who traced back the roots of the term "quality of life" in health care to the definition of health, given by the World Health Organization in 1948. Precisely from this date, the 2017 edition of the *Italian Guidelines*

on the use of Antiretroviral Therapy and the diagnostic-clinical management of people with HIV-1 infection (2) addresses the topic, stating that HRQoL is a multidimensional measure that refers to the subjective perception that an individual has of his/her point of view in relation to all aspects of physical health, psychological state, social role, as well as his/her ability to fulfil the tasks of daily life in a satisfactory manner. This concept is based on the 1948 definition of health of the World Health Organization, according to which health is the state of complete physical, psychological and social well-being and not merely the absence of disease. In his review, Marcel W.M. Post emphasized that the use of the word “well-being” in this definition is probably the main factor in the continuing confusion about the concept of QoL (1).

A recent paper by Jeffrey V. Lazarus (3) linked HRQoL to United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) global challenge, claiming that it is necessary to put a Fourth Ninety (“4th 90”) challenge in place. The UNAIDS global “original” challenge demands that 90% of People Living with HIV (PLWH) are diagnosed (“first 90”), that 90% of these are put in therapy (“second 90”), that 90% of the latter have undetectable viral load (“third 90”), the paper claims that an additional target be put in place. This is that 90% of the undetectable population with HIV should have a *good* HRQoL. HRQoL is closely linked to the evaluation of two domains, *comorbidities* and *self-perceived quality of life*. However, a huge question remains, what the most appropriate methods and tools are to be used for evaluating HRQoL.

How do PLWH really live? Measuring innovation today

It is well recognized that measuring HRQoL regularly and using reproducible methods could provide a better understanding of the effects of HIV and HIV-medication on the lives of PLWH. It can also favour and encourage a holistic and social approach to this disease universally labeled as chronic. *Going Beyond viro-immunological parameters* is essentially the mantra of this philosophy and, by consequence, a *good* HRQoL should be the crucial target for the care-giving system.

Meaghan Kall and colleagues understood this

target and 5 years ago initiated a study called Positive Voices (4), carried out by Public Health England (PHE), University College London and Imperial College London, financed by PHE and the pharmaceutical Gilead Sciences Inc. It began as a pilot randomized-controlled study designed to develop and evaluate the best method to deliver a cross-sectional, representative survey of PLWH. The study would need to be feasible and be implemented in clinical centers with the purpose of guaranteeing high response rates whilst requiring minimal resources to run. Recently, she presented in Edinburgh thought-provoking data at the joint British HIV Association (BHIVA) and British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) conference, concerning loneliness and isolation of English PLWH (5), data confirmed by Meredith Greene (6) in San Francisco (USA).

Introducing measuring instruments that adequately consider the reality of PLWH today should be the priority. This is true not only because robust data to identify their met and unmet needs should be ‘The Standard’ for health policy makers to plan high quality and useful HIV services, but also because we need to understand the ‘return of health’ generated by innovation.

Challenges for HRQoL to be an accountable indicator

As explained, following Lazarus’ ideas (3), the evaluation of *good* HRQoL and the challenge of measuring the 4th 90 are linked to the evaluation of two domains: *comorbidities* and *self-perceived quality of life*.

Here are some intrinsic and extrinsic criticalities:

- Both domains are closely tied to the environment, especially *the management* of comorbidities and the *self-perceived quality of life*. They are both country or even region specific.
- Considering that these two domains are not independent from one another, it means the variation of one implies the variation of the other.
- There are no universally recognized measures of these two variables and/or any particular aspects of them. In practice, it is hard to decide what can objectively be used in the creation of any sort of score/index.

- These two variables (and/or their associated functions) must in some unknown way be related and suitably weighted for estimating HRQoL.

Moreover, as the Italian Guidelines stated (2), validated tools of QoL measures are often outdated and not suitable for capturing today's needs of PLWH (7-9). Furthermore, understanding the differentiation between clinical trials by assessing Patient Reported Outcomes can have an important role concerning some aspects of QoL (10) - and in relation to the real world setting, it is crucial for truly grasping the needs of PLWH.

Nadir and HRQoL: material and methods

For all the above said, twenty years after its formation, Nadir - an Italian recognized association for PLWH- in accordance with its statutory objectives (11), felt more than entitled to choose a pragmatic approach to measure/estimate HRQoL. The aim was to evaluate the gap in achieving the 4th 90 target in Italy, which followed Lazarus' suggestions (3).

The specific questions (items) on certain aspects of life for undetectable PLWH were chosen following a focus group among Nadir members. It was decided that a linear, discrete and ascending score be used for every identified item (namely: very unsatisfactory, poor, normal, rather good, very good) and to assign "Good" (referring to *good* HRQoL) in case of 'rather good' and 'very good' choice. Percentages referring to 100% of the sample were generated. To be consistent with the 4th 90 target definition, that is achieving the status of '90% of undetectable PLWH having *good* HRQoL', percentages were transposed to 90% of the sample. Finally, these percentages (corresponding at most of the items) were renamed as 'indicators of' Health Condition (n = 4), Social Well-Being (n = 5) and Disease/Disease Management (n = 4). The indicators were then graphed and compared to the ideal percentages corresponding to the 4th 90 target attainment level. The difference between them (i.e.: real versus ideal), in any kind of chosen representation, demonstrates how far off we are from achieving the target.

The items were selected in relation to two domains: *comorbidities* and *self-perceived quality*

of life. Regarding *comorbidities*, Nadir explored the topic in several projects/surveys with the goal of evaluating HRQoL: it was decided to investigate aspects of everyday life, attempting to grasp the day to day challenges for a person with HIV dealing with comorbidities in the Italian healthcare system. On the other hand, regarding *the self-perceived quality of life*, to assess today's perception, Nadir decided to rely directly on the experiences of PLWH to point out the items. One disadvantage is the inability to make a comparison of QoL of a person living with HIV to that of the general population, but actually the real utility of this comparison remains unknown (12). As already noted, a further potential criticality is the intrinsic relationship that exists between the two domains,

Table 1. Topics, themes of the 38 multiple response questions (items) and indicators.

TOPICS	ITEMS	INDICATORS
Life context and social inclusion.	Gender, age, education, age of diagnosis, way of HIV acquisition, relationship and professional status, place of life.	Health conditions: <ul style="list-style-type: none"> • Over all • Physical • Mental • Sexual
Health conditions, comorbidities and HIV impact in life.	Physical, mental, sexual, overall health status, experienced comorbidities, concern about future comorbidities, burden of the disease, outing with close persons, limitations in planning the future, HIV stigma and discrimination, seeking for social support.	Social Well-Being: <ul style="list-style-type: none"> • Serenity • Outing • Planning the Future (Future) • Absence of Prejudice (A-Prejudice) • Absence of Seclusion/Loneliness (A-Seclusion)
Relationship with healthcare providers.	Burden of dealing with healthcare facilities/personnel and interference with daily life, quality and quantity of time spent in dealing with health facilities, parcelling of facilities and professionals.	Disease-Management/Disease Indicators <ul style="list-style-type: none"> • Absence of Burden/interference with Everyday Life (A-Burden) • Potentially Good Adherence (Adherence) • Interest about Long-Term Well-Being (Long-Term) • Absence of Fatigue (A-Fatigue)
Adherence and drugs availability, long-term health and HIV awareness.	All therapies' schedules, refill, availability, intake. Proactivity in changing therapies, optimization. Symptomatology. Topics of conversation with the doctor. Trust in the physician.	

Table 2. Positive Percentage Indicators.

INDICATORS	PERCENTAGES (%) (Already transposed to 90% of the sample)
Health conditions:	
1. Over all	57
2. Physical	63
3. Mental	54
4. Sexual	45
Social Well-Being:	
1. Serenity	42
2. Outing	59
3. Future planning (Future)	57
4. Absence of Prejudice (A-Prejudice)	57
5. Absence of Seclusion/Loneliness (A-Seclusion)	43
Disease-Management/Disease:	
1. Absence of Burden/interference with Everyday Life (A-Burden)	62
2. Potential Good Adherence (Adherence)	78
3. Interest about Long-Term Well-Being (Long-Term)	49
4. Absence of Fatigue (A-Fatigue)	47

especially when health conditions are proposed as indicators.

A questionnaire composed of 38 multiple response questions - with only one response option unless otherwise indicated - was posted for a period of 90 days (December 2017/February 2018) on Nadir website www.nadironlus.org, visited by approximately 20.000 people per month. In this period, three calls (December 17th, January 15th, February 15th) through Nadir mailing lists were sent to Nadir's networking system. Other patients' organizations and communities as well as clinicians helped Nadir in promoting the initiative. A flyer was also provided.

Topics explored were: 1. Life context and social inclusion (8 items); 2. Health conditions, comorbidities and HIV impact in life (11 items); 3. Relationship with healthcare providers (9 items); 4. Adherence and drug availability, long-term health and HIV awareness (10 items). Almost all items (listed in Table 1) contributed to form 13 indicators (also listed in Table 1). Data was analysed using descriptive statistics.

Results

407 PLWH completed the questionnaire: 327 were Males (80%), 78 Females, 2 Transgender. The mean age was 46.4 years, the geographical distribution was balanced: North of Italy 58%, Centre 29%, South and Islands 13%. Forty-two percent of compilers attended university and 44% high school, typical web surveys' figures. 31% were diagnosed with HIV before 2000, 26.5% from 2001-2010, 29% from 2011-2015, 13% after 2015; 61% declared to have acquired HIV through sexual relations with people of the same sex. Forty-five percent were single, 50% in a relationship, 59% with a stable work. Sixty-three percent described their overall health status "good" and 45% declared to be satisfied with their lives. Comorbidities were faced by 86% of the sample. Among symptoms, fatigue seemed the most reported, to such an extent that we decided to include it within the cohort of good overall health status as a symptom characteristic of the disease.

To estimate HRQoL, 13 'Positive Percentage Indicators' were acquired from the items, analysed and scored. One such example is 'absence of Seclusion/Loneliness' as opposed to 'Seclusion/Loneliness' (Table 2).

Achieving the 4th 90 goal (i.e.: 100% of the target) would mean that 90% of Italian undetectable PLWH have a *good* HRQoL. According to the sample of this survey and with all the described limits of the methodology proposed here, not one of the goal indicators' measures were achieved. In particular, Italy stands at 60% of the target (please see Figure 1). The main negative factors for its non-achievement this consists of are: 1. Sexual and Mental Health; 2. The risk of Seclusion and the absence of Serenity; 3. Poor interest about Long-Term Well-Being and Chronic Fatigue.

Conclusions

Nothing about us, without us. Nothing is truer when we talk about HRQoL. In this area of research, patients' associations and/or HIV-affected communities must have a central role, being by definition an established observatory and recognized source of information. The limitations are very well known: this observatory most likely captured some fragile or specific populations.

Therefore, we believe that our work must be considered as a pilot, and as a starting point, to be deepened and integrated together with other professional skills, to create a model structurally like that of PHE. However, institutional health sites used to collect data can result in generating strong biases in respondents' answers; furthermore, web surveys self-select the responding population: both these limitations must be overcome. Achieving the 4th 90 target, measured with concrete indicators, seems to be a “theoretical target” to aspire to. In an overall evaluation, with all the limits reported, HRQoL of undetectable PLWH in Italy is not bad. Nadir wonders how we can at the very least preserve this level considering the growing demand for attention to clinical aspects, derived from aging and from the long-term effects of inflammatory pathology. Taking this into account, will HRQoL actually start gradually diminishing?

Acknowledgments

PLWH who completed the survey; Patient associations, the affected communities and HIV physicians, which promoted the survey.

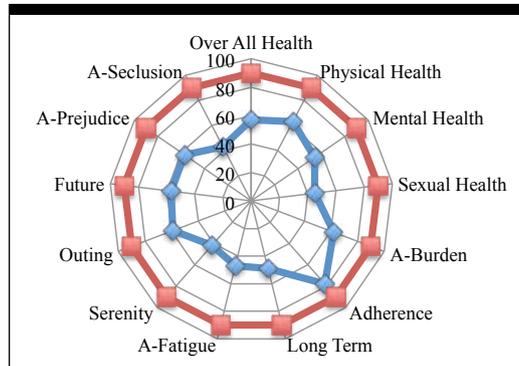


Figure 1. Indicators: survey values % versus the ideal ones. (target to be achieved).

Potential declaration of interests

We declare that the carrying out of some activities related to this project were possible thanks to the support of Gilead Sciences and ViiV Healthcare.

Note

A preliminary analysis was presented at the tenth Italian Conference on AIDS and Antiviral Research (ICAR), Rome, May 2018, abstract OC 31. ■

REFERENCES

1. Post MWM. *Definitions of Quality of Life: What Has Happened and How to Move On*. Top Spinal Cord Inj Rehabil 2014; 20: 167–80.
2. *Italian Guidelines on the use of Antiretroviral Therapy and the diagnostic-clinical management of people with HIV-1 infection*. 2017 Edition. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf.
3. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, et al. *Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier*. BMC Medicine 2016; 14: 94.
4. Kall M, Nardone A, Delpech, Gilson R, Shahmanesh M. 'Positive Voices' a survey of the behaviour, experiences, and healthcare needs of people living with HIV: A pilot study methods and respondent characteristics. HIV Medicine 2015; 16: 55-55.
5. Kall M, Kelly C, Auzenbergs M, Delpech V. *Met and unmet health, welfare and social needs of people living with HIV*. Fourth Joint Conference of the British HIV Association (BHIVA) with the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), Edinburgh, April 2018, abstract O23.
6. Greene M, Hessel NA, Perissinotto C, et al. *Loneliness in Older Adults Living with HIV*. AIDS and Behavior (2018) 22: 1475–84.
7. Cooper V, Clatworthy J, Harding R, Whetham J. *Measuring quality of life among people living with HIV: a systematic review of reviews*. Health Qual Life Outcomes 2017; 15: 220.
8. Pereira M, Martins A, Alves S, Canavaro MC. *Assessing quality of life in middle-aged and older adults with HIV: psychometric testing of the WHOQoL-HIV-Bref*. Qual Life Res. 2014; 23: 2473-9.
9. Wu AW, Hanson KA, Harding G. *Responsiveness of the MOS-HIV and EQ-5D in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapies*. Health Qual Life Outcomes 2013; 11: 42.
10. Engler K, Lessard D, Lebouché B. *A Review of HIV-Specific Patient-Reported Outcome Measures*. The Patient-Centered Outcomes Research 2017; 10: 187-202
11. Nadir Statute. <https://www.nadironlus.org/download/statutonadironlus2009.pdf>.
12. Kelly C, Kall M, Auzenbergs M, Delpech V. *Health-related quality of life of adults living with HIV in England and Wales: a utility analysis of EQ-5D-5L compared to the general population*. Fourth Joint Conference of the British HIV Association (BHIVA) with the British Association for Sexual Health and HIV (BASHH), Edinburgh, April 2018, abstract P284.

Patients reported outcomes: istruzioni per l'uso. Patients reported outcomes: instruction for use.

Antonella Cingolani

Clinica Malattie Infettive, Università Cattolica S. Cuore, Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Roma.

**Autore
per la corrispondenza:**

Antonella Cingolani
Clinica Malattie Infettive,
Università Cattolica S.
Cuore,
Fondazione Policlinico A.
Gemelli, IRCCS, Roma

antonellacingolani9@gmail.com

Keywords:

Patient-reported outcomes;
HIV; Quality of life; Health-related Quality of life

**Potenziali conflitti
di interesse:** nessuno

JHA 2018; 3(3): 62-65

DOI: 10.19198/JHA31454

Riassunto

Un *patient reported outcome* (PRO) viene definito come qualsiasi indicazione di esito clinico riportata direttamente dal paziente, senza l'interpretazione del dato da parte del medico o di qualsiasi altra figura professionale. La misurazione dei PRO riguarda qualsiasi aspetto della salute del paziente intesa come non soltanto assenza di infermità ma benessere globale, cioè fisico, mentale, sociale. Nell'ambito dell'infezione da HIV, la misurazione dei PRO si è dimostrata di notevole utilità nella gestione clinica e nei trial comparativi su differenti regimi antiretrovirali. In questo articolo si discutono i diversi strumenti proposti per la valutazione dei PRO.

Abstract

Patient-reported outcomes (PROs) have been defined as any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else. These tools enable assessment of patient-reported health status for physical, mental, and social well-being. In the context of HIV infection, PRO evaluation has been proved useful in the patients' clinical management and in clinical trials comparing different antiretroviral regimens. This article will discuss several proposed tools for PRO assessment.

Un *patient reported outcome* (PRO) viene definito come qualsiasi indicazione di esito clinico riportata direttamente dal paziente senza l'interpretazione del dato da parte del medico o di qualsiasi altra figura professionale (1). La definizione di PRO (maggiormente dettagliata in Figura 1) prende in considerazione diversi aspetti che rivestono tutti un'importanza rilevante nell'applicazione di tali outcomes nella pratica clinica. Innanzitutto la valutazione dei PRO prevede una misurazione (tramite questionari specifici) e criteri di validazione dei questionari utilizzati che possono variare per patologia. Molti strumenti validati ed utilizzati per patologie croniche come il diabete o l'ipertensione non possono essere utilizzati se non prima validati per altre patologie croniche come l'infezione da HIV. La misurazione dei PRO riguarda qualsiasi aspetto della salute del paziente intesa come non soltanto assenza di infermità ma benessere globale e cioè fisico, mentale, sociale. Gli ambiti su cui si possono utilizzare i PRO riguardano principalmente la qualità della vita, la qualità della vita correlata alla salute (HR-QoL), l'aderenza alla terapia, i sintomi, la soddisfazione con il trattamento. Gli strumenti di misurazione dei PRO possono essere utilizzati in differenti contesti clinici, come trial clinici per la valutazione

dei benefici terapeutici del prodotto farmaceutico in sviluppo, o per supportare le indicazioni prescrittive dal punto di vista del paziente o al fine di misurare l'effetto di un intervento medico su uno o più concetti come la qualità di vita, l'aderenza, i sintomi, l'aspetto funzionale, la gravità della malattia, la soddisfazione del trattamento. Un altro contesto è rappresentato da studi di "real world" (ricerche di mercato, studi di costo/efficacia, ricerche di sanità pubblica) al fine di valutare aspetti come i bisogni

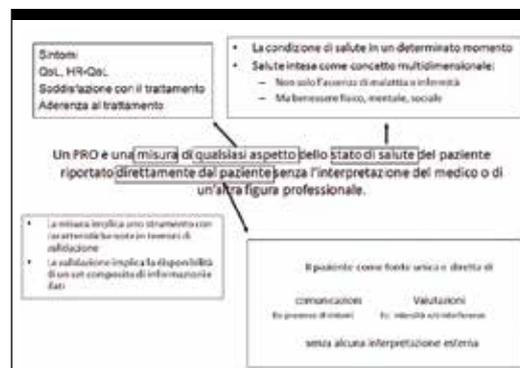


Figura 1. Definizione composta di Patient Reported Outcome (PRO).

di cura dei pazienti, l'accettabilità di prodotti farmaceutici, la preferenza dei pazienti rispetto a prodotti differenti, l'aderenza e i fattori a essa correlati. Un ulteriore contesto è rappresentato dagli studi di pratica clinica dove particolare importanza rivestono l'identificazione e il monitoraggio dei sintomi riportati dai pazienti, le difficoltà nell'assumere le terapie, i bisogni di salute non soddisfatti, tutti fattori fondamentali al fine di condividere le decisioni mediche con il paziente stesso.

In considerazione della diffusione della terapia antiretrovirale (ART), e della trasformazione della malattia da HIV in una condizione cronica, nel corso degli ultimi anni sta rivestendo sempre maggiore importanza l'impatto che tali terapie possono avere su molti aspetti della vita del paziente con infezione da HIV, spesso in precedenza sottovalutati.

La disponibilità degli attuali regimi antiretrovirali, generalmente associati a livelli di efficacia superiori all'80% nel paziente che inizia una ART, rende necessario spostare l'attenzione dai classici outcome di efficacia virologica e immunologica verso nuovi standard di efficacia, di cui i PRO rappresentano senz'altro un aspetto rilevante e innovativo.

I PRO si sono dimostrati estremamente utili nella gestione clinica dell'infezione da HIV. Rispetto ai protocolli di raccolta degli eventi avversi, essi si sono rivelati strumenti maggiormente sensibili (2,3), così come si è osservato che sintomi riportati dai pazienti, quali fatica, febbre, appetito, disturbi del sonno e dolore muscolare e articolare erano correlati più strettamente con misure di QoL, salute fisica, ospedalizzazione e sopravvivenza rispetto a quanto riportato del medico (4-6). Inoltre, è stato dimostrato come più elevati punteggi di sintomi riportati dai pazienti, dubbi riguardo possibili effetti collaterali e persistenza dei sintomi dopo l'inizio della ART siano associati a più bassi livelli di aderenza al trattamento (7,8) e a un rischio aumentato di interruzione del rapporto di fiducia con il proprio medico curante (9,10). Il valore dei PRO è inoltre stato recentemente riconosciuto negli USA dalla Food and Drug Administration, che ha lanciato l'iniziativa Patient-Focused Drug Development, con lo scopo di ottenere valutazioni specifiche dalla prospettiva del paziente su determinate patologie inclusa l'HIV/AIDS.

La misurazione dei PRO si è dimostrata di notevole utilità anche in trial comparativi su differenti regimi antiretrovirali. In particolare, i dati più rilevanti in letteratura riguardano studi di paragone tra regimi

contenenti inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e regimi contenenti inibitori delle proteasi (PI), mentre sono assai più limitati studi di paragone tra regimi contenenti farmaci all'interno della stessa classe (9).

Ma un aspetto tutt'oggi ancora da definire è quali siano vantaggi e svantaggi dei differenti strumenti di misurazione dei PRO in modo da costruire una batteria di strumenti che sia utilizzabile al meglio nei trial clinici. In una recente revisione sistematica di letteratura, si è valutato l'utilizzo dei PRO in trial clinici su NNRTI e si sono identificati 27 strumenti di valutazione (11). Tra essi, il Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV) si è dimostrato il più comunemente utilizzato (8 trial). Il 65% dei trial includeva almeno uno strumento di misurazione multidimensionale di QoL (HRQL) mentre altri strumenti validati misuravano il sonno (5 trial), la depressione (5 trial), l'ansia (4 trial), sintomi psichiatrici e valutazioni rispetto ai farmaci anti-HIV (2 trial). Nonostante ciascuno strumento di misurazione dei PRO fornisca informazioni assai rilevanti, è di cruciale importanza valutare pro e contro di ogni strumento, particolarmente in termini di sensibilità e specificità nel catturare gli aspetti legati al paziente che possano rivestire maggiore importanza.

Molto spesso strumenti derivati da quanto prodotto in termini generici sono stati applicati e normalizzati all'infezione da HIV. È il caso di strumenti di HRQL come il MOSHIV, il Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) e WHOQOL-HIV BREF, che sono stati mutuati a partire da strumenti generici come SF-20, Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) e il WHOQOL-BREF, includendo considerazioni e aspetti che derivavano direttamente da pazienti con infezione da HIV o da medici che curavano i pazienti con infezione da HIV stessa. Gli autori sono generalmente concordi nel ritenere tali strumenti specifici per l'infezione da HIV molto utili in termini di misurazioni psicometriche nella popolazione HIV, mentre rivestono meno valore rispetto ai test generici laddove si voglia andare a includere tali misurazioni in valutazioni clinico-economiche tramite health technology assessment (11).

Solo negli ultimi anni i trials clinici hanno previsto nel loro disegno originale un'analisi di valutazione dei PRO (12-14). Uno dei primi studi in cui è stata effettuata tale analisi è rappresentato dallo studio STAR, studio di confronto in pazienti naïve alla ART tra due regimi "single tablet" (rilpivirina/FTC/

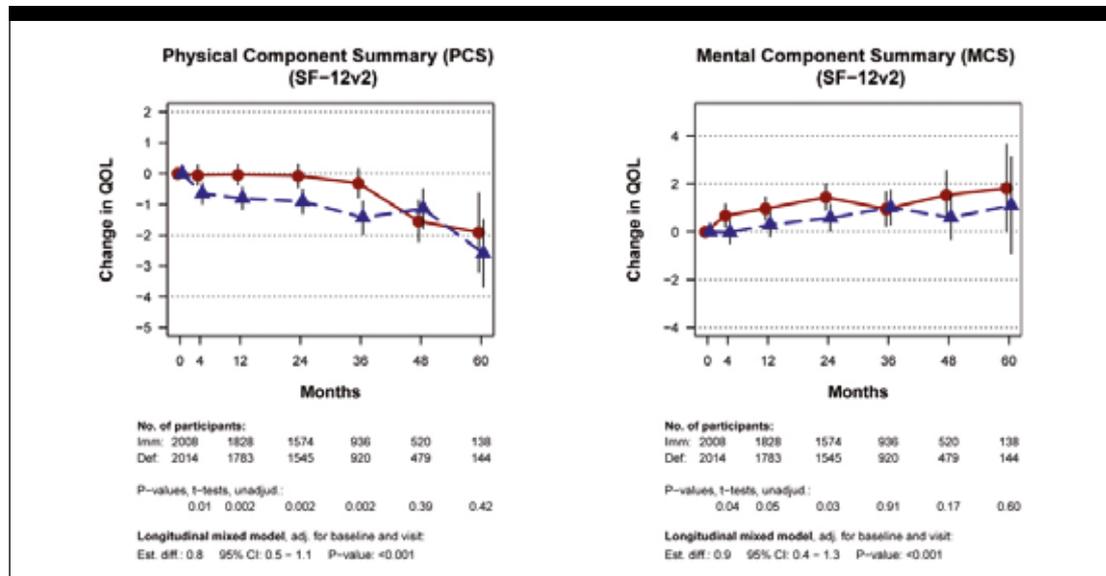


Figura 2. Miglioramento della qualità della vita dopo inizio immediato della cART nello studio STAR (Modificato da Lifson AR, et al. AIDS, 2017).

tenofovir vs efavirenz/FTC/tenofovir) (12). Complessivamente i pazienti di questo studio hanno mostrato elevati livelli di aderenza autoriporata e di soddisfazione al trattamento in entrambi i gruppi, nonché un miglioramento della qualità di vita in entrambi i gruppi in studio. Inoltre, è stata osservata una differenza in termini di tollerabilità tra i due regimi, a favore del braccio contenente rilpivirina. Il vero fattore aggiunto della strategia di trattamento single tablet, oltre alla maneggevolezza del regime, è rappresentato dall'importante riduzione dei sintomi collegati al trattamento e questo si associa a un miglioramento dell'aderenza stessa. Una bassa aderenza è stata associata a un incremento globale dei sintomi, e in particolare disturbi del sonno, fatica, ansia, così come a un peggiore outcome virologico. Nell'analisi snapshot effettuata nello studio STAR, una percentuale più elevata di pazienti nello strato di aderenza <95% nel gruppo efavirenz/FTC/tenofovir ha interrotto il trattamento per effetti collaterali, e questo suggerisce che il declino di aderenza sia un fattore sintomo-correlato. Nei pazienti dello studio, naïve al trattamento antiretrovirale, è stata dimostrata una riduzione dal baseline nella maggior parte degli item HIV Symptom Index Questionnaire (SIQ) in maniera simile nei due bracci di studio, e questo aspetto probabilmente riflette il miglioramento in termini di salute legato all'au-

mento dei linfociti CD4, a una minore replicazione virale, a una minore preoccupazione legata all'infezione da HIV dal momento che il paziente inizia la terapia. Sebbene l'applicazione dei PRO allo studio STAR presenti dei limiti legati per esempio all'effettiva completezza del questionario che può essersi ridotta nel tempo nei singoli pazienti, al fatto di essere uno studio randomizzato in aperto, cosa che potrebbe aver creato un bias nel paziente randomizzato a effettuare un regime di trattamento non "nuovo" come efavirenz/FTC/tenofovir rispetto all'altro regime "innovativo" come rilpivirina/FTC/tenofovir, o al fatto che nello studio si è creato un effetto "ceiling", con una percentuale di risposte verso l'ottimale molto alta nei due gruppi di studio che ha reso difficile differenziare i due gruppi, non riduce comunque il valore effettivo dello studio nell'aver reso i PRO un outcome indispensabile nella valutazione di trattamenti ormai giunti a livelli di efficacia estremamente elevati.

La valutazione dei PRO ha anche consentito di effettuare una comparazione tra lo stato di salute della popolazione con infezione da HIV rispetto alla popolazione con altre patologie croniche. In particolare, in uno studio cross-sectional effettuato in Olanda, si è fatta una valutazione comparativa di HRQoL mediante Medical Outcomes Study Short Form 36-item in persone con infezione da HIV in trattamento

antiretrovirale da più di 6 mesi e in persone con altre patologie croniche come il diabete mellito di tipo 1 e 2 e l'artrite reumatoide. I risultati di questo studio hanno documentato che le persone con infezione da HIV hanno una salute mentale ridotta rispetto alle altre patologie croniche, suggerendo potenziali strategie di intervento ad hoc sulla popolazione con infezione da HIV (15).

Inoltre, altro aspetto estremamente attuale, in cui sono stati analizzati i PRO come outcome specifico, è rappresentato dal timing di inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti HIV naive alla terapia. Nell'ambito dei diversi sottostudi dello studio START è stata effettuata una valutazione sulla qualità di vita nei pazienti che iniziano terapia preco-

cemente, a confronto con i pazienti che la iniziano più tardivamente. È stato utilizzato lo Short-Form 12-Item Health Survey, e i risultati hanno mostrato un incremento modesto seppur statisticamente significativo della QoL nei pazienti che iniziavano terapia antiretrovirale precocemente rispetto a chi la iniziava più tardivamente (Figura 2) (16).

In conclusione, si può affermare che la misurazione dei PRO sta diventando sempre più una valutazione essenziale per l'analisi dello stato di salute globale del paziente con patologia da HIV; sono necessari tuttavia degli studi che consentano di valutare strumenti già utilizzati per altre patologie croniche in modo da standardizzare gli strumenti a disposizione. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al. *Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis. 2004; 39: 609-29.
2. Justice AC, Rabeneck L, Hays RD, et al. *Sensitivity, specificity, reliability, and clinical validity of provider-reported symptoms: a comparison with self-reported symptoms*. Outcomes Committee of the AIDS Clinical Trials Group. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999; 21: 126-33.
3. Raboud J, Lesosky M, Sterling S, et al. *An estimate of the proportion of symptoms reported in self-administered questionnaires that are captured as adverse drug events in an observational database*. HIV Clin Trials. 2007; 8: 311-9.
4. Briongos Figuero LS, Bachiller Luque P, et al. *Assessment of factors influencing health-related quality of life in HIV-infected patients*. HIV Med. 2011; 12: 22-30.
5. Degroote S, Vogelaers D, Vandijck DM. *What determines health-related quality of life among people living with HIV: an updated review of the literature*. Arch Public Health. 2014; 72: 40.
6. Justice AC, Chang CH, Rabeneck L, Zackin R. *Clinical importance of provider-reported HIV symptoms compared with patient-report*. Med Care. 2001; 39: 397-408.
7. Preau M, Lepout C, Salmon-Ceron D, et al. *Health-related quality of life and patient-provider relationships in HIV-infected patients during the first three years after starting PI-containing antiretroviral treatment*. AIDS Care. 2004; 16: 649-61.
8. Preau M, Lepout C, Villes V, et al. *Prevalence and predictors of deterioration of a trustful patient-provider relationship among HIV-infected persons treated with antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008; 47: 467-71.
9. Cooper V, Gellaitry G, Hankins M, et al. *The influence of symptom experiences and attributions on adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a six-month prospective, follow-up study*. AIDS Care. 2009; 21: 520-8.
10. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. *Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection*. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001; 28: 445-9.
11. Simpson et al. *Health and Quality of Life Outcomes 2013*, 11: 164.
12. Cooper V, Moyle GJ, Fisher M, et al. *Beliefs about antiretroviral therapy, treatment adherence and quality of life in a 48-week randomised study of continuation of zidovudine/lamivudine or switch to tenofovir DF/emtricitabine, each with efavirenz*. AIDS Care. 2011; 23: 705-13.
13. Wilkins EL, Cohen CJ, Trottier B, et al. *Patient-reported outcomes in the single-tablet regimen (STaR) trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral treatment-naïve adults infected with HIV-1 through 48 weeks of treatment*. AIDS Care. 2016; 28: 401.
14. Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al. *Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA $\leq 100,000$ copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis*. AIDS Patient Care STDS. 2014; 28: 168-75.
15. Engelhard EAN, Smit C, van Dijk PR, Kuijper TM. *Health-related quality of life of people with HIV: an assessment of patient related factors and comparison with other chronic diseases*. AIDS. 2018; 32: 103-12.
16. Lifson AR1, Grund B, Gardner EM. *Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection*. AIDS. 2017; 31: 953-963.

Invecchiamento ed infezione da HIV, l'approccio dell'Ospedale Galliera: "work in progress".

Ageing and HIV infection: work in progress from the Galliera Hospital.

Giovanni Cenderello¹, Simone Dini², Alberto Venturini¹, Zora Sabrina², Fred Fongang¹, Giovanni Cassola¹ and Alberto Pilotto²

¹SC Malattie Infettive, EO Ospedali Galliera - ²SC Geriatria, EO Ospedali Galliera.

Autore per la corrispondenza:

Giovanni Cenderello
SC Malattie Infettive EO
Ospedali Galliera
Via Volta 8, 16128 Genova

giovanni.cenderello@galliera.it

Keywords:
HIV infection, Frailty, ageing, MPI

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2018; 3(3): 66-69

DOI: 10.19198/JHA31455

Riassunto

L'infettivologo esperto di HIV sta attraversando una delle fasi più difficili della propria vita professionale, l'invecchiamento dei pazienti. Infatti il problema cruciale ai tempi della HAART 4.0 è l'emergenza di numerose comorbidità derivate dall'invecchiamento dei nostri pazienti, quali il diabete, la bronchite cronica ostruttiva (BPCO) o l'ipertensione arteriosa. In questo scenario diviene di importanza fondamentale trovare uno strumento in grado di definire i soggetti fragili. In questa direzione, l'articolo descrive il work in progress in atto all'Ente Ospedaliero Galliera ove due differenti scores sono stati implementati: il *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) ed il *SELFY MPI* che sono utilizzati in due differenti ambienti (pazienti ricoverati e pazienti ambulatoriali rispettivamente) per cercare di identificare i pazienti più a rischio di fragilità, tra coloro che sono seguiti dal nostro servizio ambulatoriale. Lo studio è stato sviluppato grazie ad una forte collaborazione tra specialisti in Malattie Infettive e Geriatria.

Abstract

The consultant in HIV Medicine is facing today one of the most difficult challenge of his/her professional life, the ageing patients. In fact the crucial clinical problem at the time of HAART 4.0 is the emergence of several comorbidities derived from the ageing of our patients, such as diabetes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) or blood hypertension. In this scenario it is of uttermost importance to find an effective tool for identifying frail subjects. This article describes the work in progress at Ospedale Galliera, where two different scores Multidimensional Prognostic INDEX (MPI) and Selfy MPI are used in two different contexts (inpatients and outpatient service respectively), to detect frailty in patients followed in our hospital. The study has been implemented thanks to a strong collaboration between Geriatrics and Infectious Diseases departments.

Introduzione

L'esperienza quotidiana dell'infettivologo che si occupa di HIV è quella di gestire pazienti sempre più anziani e con aumento progressivo delle comorbidità quali: diabete, ipertensione, malattia cardiovascolare, bronchite cronica ostruttiva. Queste necessità cliniche lo pongono di fronte ad una nuova sfida: acquisire competenze per dare risposte pratiche ai propri malati. Negli ultimi 30 anni l'infettivologo italiano ha acquisito progressivamente sempre nuove conoscenze per poter curare al meglio i propri assistiti; dalla necessità di gestire terapie composte da un numero considerevole di compresse (aderenza era la parola ordine) di fine anni 90, all'interpretazione/gestione del rischio cardiovascolare dei primi anni 2000, fino alle patologie non AIDS correlate dell'ultimo

decennio, senza dimenticare la recente sfida della possibile eradicazione dell'infezione da HCV. Già nel 2015 Mikaela Smit (1), utilizzando i dati della coorte Olandese ATHENA, ci suggeriva il percorso culturale e clinico che avremmo dovuto seguire e le alleanze tra specialisti che avremmo dovuto stringere. Infatti, se nel 2010 i pazienti ultracinquantenni rappresentavano il 28% di tale coorte, secondo una accurata e precisa proiezione (Figura 1), i medesimi nel 2030 sarebbero giunti al 73%, con un 39% di ultrasessantenni ed un 12% di ultrasettantenni (1). Il medesimo lavoro cercava anche di definire l'impatto delle patologie non infettive correlate all'età (PNCE) e di caratterizzarle. I pazienti con almeno una PNCE sarebbero aumentati dal 29% (nel 2010) all'84% (nel 2030). Nel 2030 solo il 16% dei pazienti con malattia da HIV saran-

no scevri da complicanze legate all'invecchiamento. Il "burden" di patologie correlate all'invecchiamento per i nostri pazienti è decisamente più alto rispetto ai non affetti da HIV di pari età; infatti tra la popolazione non HIV la simulazione prevede nel 2030 che solo il 19% presenti 3 o più PNCE contro il 27% dei pazienti affetti da HIV (1). Le principali patologie che saranno responsabili di complicanze nei pazienti affetti da HIV saranno quelle dell'apparato cardiovascolare (78%), il diabete (17%) e le neoplasie (17%). Sempre secondo la medesima proiezione, nel 2030 il 54% dei pazienti in terapia antiretrovirale assumerà almeno un'altra terapia a lungo termine per patologia cronica. In questo quadro la gestione della politerapia, l'ottimizzazione delle strategie e l'approccio al paziente divengono cruciali. Differenti esperienze in Italia hanno dimostrato che la gestione della politerapia ed il management del paziente sono già oggi molto più complessi che in passato (2).

Al riguardo, diviene fondamentale disporre di strumenti che ci permettano di identificare anticipatamente, tra i nostri pazienti oggi cinquantenni, quelli che sono ad elevato rischio di un invecchiamento precoce o associato a patologie e che pertanto necessitano prima degli altri della implementazione di una rete sociale ed assistenziale che possa gestire in maniera ottimale questo processo. Il nostro gruppo da sempre attento alle necessità cliniche del paziente (3) ha cercato risposte e risorse all'interno dell'azienda.

Materiali e metodi

È proprio in questo contesto che si è creata la rete geriatrico-infettivologica all'interno del nostro Ente Ospedaliero, integrando l'esperienza clinica e le conoscenze dello specialista infettivologo con l'esperienza clinica e le conoscenze della disciplina geriatrica che, soprattutto negli anni più recenti, ha definito e validato strumenti di valutazione appropriati per identificare i soggetti affetti da fragilità e misurarne il grado di severità (4). In questo contesto il Multidimensional Prognostic Index (MPI), basato su una valutazione multidimensionale geriatrica standard, è uno strumento ampiamente validato a livello nazionale ed internazionale quale predittore di mortalità (a breve e lungo termine) e di numerosi altri outcomes negativi di salute (ospedalizzazione, istituzionalizzazione, durata di degenza, ecc.) in soggetti anziani ospe-

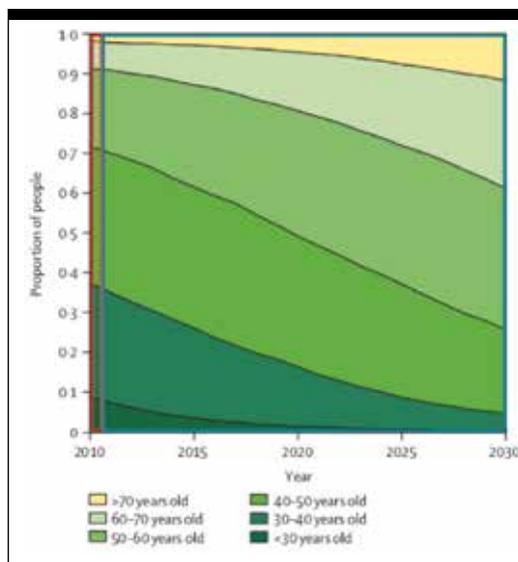


Figura 1. Proiezione della popolazione HIV della corte olandese ATHENA tra il 2010 ed il 2030. (da Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modeling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:810-818)

dalizzati, ospiti presso strutture protette (RSA) e/o residenti al proprio domicilio a livello di popolazione generale. L'MPI viene calcolato integrando le informazioni di otto differenti domini esplorati mediante scale di valutazione ampiamente diffuse e validate quali: 1) Attività basali e 2) strumentali della vita quotidiana (ADL, IADL); 3) stato cognitivo (Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ), 4) stato nutrizionale (Mini Nutritional Assessment-Short Form, MNA-SF); 5) rischio di lesioni da pressione (scala di Exton-Smith); 6) comorbidità (Cumulative Illness Rating Scale, CIRIS); 7) numero di farmaci assunti e 8) stato abitativo. Il software di esecuzione permette di esprimere il valore dell'MPI sia come numero continuo (da 0.0-rischio minimo a 1.0-rischio massimo) sia come classe di rischio: MPI-1 (rischio lieve, score 0.0-0.33), MPI-2 (rischio moderato, score 0.34-0.66) e MPI-3 (rischio elevato, score 0.67-1.0). Nel corso degli anni l'MPI è stato validato quale strumento predittivo di mortalità per ogni causa (5), e correlata a moltissime condizioni cliniche quali scompenso cardiaco (6), insufficienza renale cronica (7), infezioni respiratorie (8), emorragia digestiva, cirrosi epatica, demenza, diabete mellito. Lo stesso score è stato inoltre recentemente

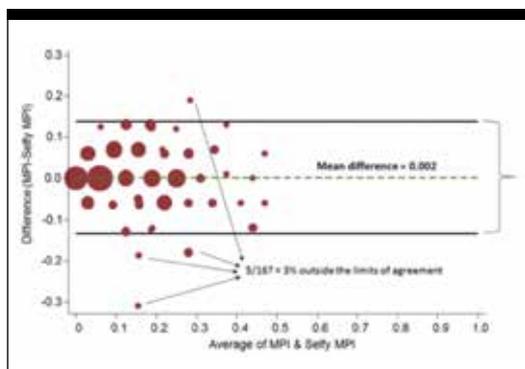


Figura 2. Corrispondenza tra MPI e SELFY MPI.

utilizzato in studi volti ad analizzare l'appropriatezza prescrittiva in diverse realtà geriatriche (9, 10). La realtà del servizio ambulatoriale della SC Malattie Infettive evidenzia che ad oggi ben il 62% (511 su 820) dei pazienti HIV in cura presenta un'età anagrafica superiore ai 50 anni, (con un periodo medio di infezione di circa 15 anni), pertanto diviene necessario applicare uno strumento che ci permetta di individuare i pazienti ad alto, medio e basso rischio di mortalità-fragilità, per poter modulare intensità assistenziali (intese globalmente come approccio socio sanitario) rispondenti alle necessità del singolo individuo.

I dati vengono raccolti utilizzando la piattaforma della rete ligure dell'HIV, già usati in diversi studi, che ha implementato il test SELFY-MPI (11,12).

Risultati attesi

In questo contesto si è deciso di utilizzare lo score MPI per i pazienti HIV ricoverati in ospedale dal 1 luglio 2018 calcolando MPI sia in ingresso che in dimissione e mantenendo i pazienti in follow-up attivo per i 12 mesi successivi, registrandone tutti gli eventi clinici (peggioramento delle condizioni

cliniche, insorgenza di nuove patologie), funzionali (perdita di autonomia) e sociali (perdita del lavoro, ricovero in casa alloggio), ai fini di validare il test in questo contesto e poterlo quindi utilizzare estensivamente. A livello ambulatoriale, si è proceduto all'impiego nei pazienti ultracinquantenni che afferiscono al servizio ambulatoriale di Malattie Infettive della versione auto-somministrata di MPI, denominato SELFY-MPI, test di screening, auto-somministrato, di più rapida esecuzione (circa 15 minuti) ma altrettanto accurato e validato (Figura 2) anche in soggetti di età giovane e adulta (13). Attraverso la somministrazione dello strumento è possibile acquisire variabili quantitative relative alla condizione clinica, funzionale e psico-sociale delle persone che convivono con il virus HIV. L'approccio multidisciplinare allo studio della persona può favorire la percezione, da parte dei pazienti, di una presa in carico olistica dei loro bisogni e contribuire a rinforzare la relazione terapeutica, strumento essenziale nella pratica clinica e nel riconoscimento precoce di cambiamenti clinici.

Discussione

Il programma prevede di testare entro Dicembre 2018 almeno 300 pazienti in terapia antiretrovirale afferenti al servizio ambulatoriale ed almeno 40 pazienti ricoverati per avere i dati necessari in un'analisi ad interim per poter definire l'utilità di questo approccio. Sicuramente questo è il primo annuncio di un work in progress che unisce le conoscenze cliniche e scientifiche di due specialità differenti ma che in maniera integrata possono contribuire ad individuare strumenti e percorsi clinico-assistenziali utili nella scelta delle intensità delle cure e dell'eventuale adozione di strategie di prevenzione delle comuni patologie geriatriche nei nostri pazienti. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. ATHENA Observational Cohort. *Future challenges for clinical care on of an ageing population infected with HIV: a modelling study.* Lancet Infect Dis 2015;15:810-8
2. Guaraldi G, Menozzi S, Zona S, et al. *Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV.* J Antimicrob Chemother 2017; 72:511-4
3. Venturini A, Cenderello G, Di Biagio A, et al. *Quality of life in an Italian cohort of people living with HIV in the era of combined antiretroviral therapy (Evidence from I.A.N.U.A. study-investigation on antiretroviral therapy).* AIDS Care 2017;29:1373-7
4. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, et al. *Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year*

mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res.* 2008; 11:151-6

5. Pilotto A, Rengo F, Marchionni N, et al. *Comparing the prognostic accuracy for all-cause mortality of frailty instruments: a multicentre 1-year follow-up in hospitalized older patients.* *PLoS One.* 2012; 7:e29090.6
6. Pilotto A, Addante F, Franceschi M,, et al. *Multidimensional Prognostic Index based on a comprehensive geriatric assessment predicts short-term mortality in older patients with heart failure.* *Circ Heart Fail.* 2010;3:14-20
7. Pilotto A, Sancarolo D, Aucella F, et al. *Addition of the multidimensional prognostic index to the estimated glomerular filtration rate improves prediction of long-term all-cause mortality in older patients with chronic kidney disease.* *Rejuvenation Res.*2012; 15.82
8. Pilotto A, Dini S, Daragjati J, Miolo M, et al. *Combined use of the multidimensional prognostic index (MPI) and procalcitonin serum levels in predicting 1-month mortality risk in older patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP): a prospective study.* *Aging Clin Exp Res.* 2018;30:193-7.
9. Grion AM, Gallo U, Tinjala DD, et al. *A New Computer-Based Tool to Reduce Potentially Inappropriate Prescriptions in Hospitalized Geriatric Patients.* *Drugs Aging* 2016; 33:267-75
10. Pilotto A, Panza F, Copetti M, et al. *MPI_AGE Project Investigators. Statin Treatment and Mortality in Community-Dwelling Frail Older Patients with Diabetes Mellitus: A Retrospective Observational Study.* *PLoS One.* 2015;10: e0130946.
11. Giannini B, Riccardi N, Cenderello G, Di Biagio A, Dentone C, Giacomini M. *From Liguria HIV Web to Liguria Infectious Diseases Network: How a Digital Platform Improved Doctors' Work and Patients' Care.* *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018; 34: 239-40.
12. Giannini B, Gazzarata R, Orcamo P, et al. *IANUA: a regional project for the determination of costs in HIV-infected patients.* *Stud Health Technol Inform.* 2015; 210: 241-5.
13. Pilotto A, Quispe Guerrero KL, Zora S, et al. *Development and validation of a self administered Multidimensional Prognostic Index (SELFY_MPI) to predict negative health outcomes in community-dwelling persons: results from the European Project EFFICHRONIC.* *Geriatric Care* 2018; 4 (s1): 18-19.

Copertura vaccinale in pazienti adulti HIV positivi in ASL 1 Imperiese

Vaccination coverage in HIV positive adult patients in ASL 1 Imperia.

Ilaria De Macina¹, Roberto Furnari², Daniela Zoli², Maria Duberti², Anna Riccio¹, Marco Mela², Chiara Dentone¹

¹S.C. Malattie Infettive, Ospedale di Sanremo - ²S.C. Igiene e Sanità Pubblica, ASL 1 Imperia

Autore per la corrispondenza:

Ilaria De Macina
Infectious Diseases Unit,
Sanremo Hospital
18038 Sanremo (IM), Italy
Tel. +39 0184536844
Fax +39 0184536928

i.demacina@asl1.liguria.it

Keywords:
HIV, Vaccination, HPV

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2018; 3(3): 70-74

DOI: 10.19198/JHA31456

Riassunto

Anche nell'era della terapia antiretrovirale altamente efficace, i pazienti con infezione da HIV sono a più alto rischio di complicazioni da malattie prevenibili con le vaccinazioni rispetto alle persone HIV negative. Le ultime Linee Guida (LG) raccomandano le vaccinazioni in pazienti adulti HIV-positivi (HIV+) in accordo alle LG vaccinali per la popolazione generale, come parte integrante dell'assistenza globale al paziente HIV+. In accordo anche con il più recente Piano in Prevenzione Vaccinale della regione Liguria, comprensivo del calendario per i pazienti HIV+, il nostro Ambulatorio Malattie Infettive dell'Ospedale di Sanremo (ASL1 Imperia), ha iniziato, in stretta collaborazione con la Struttura Complessa Igiene e Sanità Pubblica (ISP) della stessa ASL, un programma di offerta attiva vaccinale ai pazienti HIV+. A partire da Gennaio 2017, una volta al mese, un medico ed un infermiere dell'ISP si recano presso il nostro ambulatorio per offrire e somministrare i vaccini ai nostri pazienti; l'obiettivo è di migliorare la compliance e al tempo stesso garantire il rispetto della privacy del paziente HIV+. Le vaccinazioni offerte comprendono: quelli contro il meningococco (tetravalente per i ceppi ACWY e monovalente per il B), il vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* B (Hib), anti pneumococcica, l'anti-influenzale, l'anti-tetanica, i vaccini per i virus epatitici A (HAV) e B (HBV), il vaccino nonovalente per il papillomavirus (HPV), il vaccino trivalente Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR) ed il vaccino contro il virus della varicella.

Abstract

Even in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART), HIV-infected subjects are at higher risk of complications from vaccine-preventable diseases than those uninfected. The latest guidelines (GL) recommend vaccination in HIV-positive (HIV+) adults patients according to national GL for healthy population, as part of global health care for HIV+ patients. In according with the Liguria region's vaccination campaign including HIV+ patients, our Infectious Diseases (ID) Unit, in Sanremo Hospital (ASL1 Imperia), began a close cooperation with Hygiene Unit for active vaccination offer to HIV+ patients. Since January 2017, once a month, a doctor and a nurse of Hygiene Unit come to our clinic to vaccinate our patients directly in ID Unit to improve compliance and respect patient's privacy. Vaccinations are offered for meningococcal infection (B and ACWY), Haemophilus influenzae B (Hib), pneumococcal infection, influenza, tetanus, hepatitis B and A viruses (HBV, HAV), Human Papilloma Virus (HPV) with 9-valente vaccine, measles-rubella-mumps, varicella-zoster virus (VZV).

Introduzione

Le attuali terapie antiretrovirali di combinazione altamente efficaci (HAART) permettono un adeguato controllo dell'infezione da HIV mediante la soppressione virologica ed il recupero immunologico, con l'incremento dei linfociti T-CD4+, cui consegue un netto decremento di patologie severe HIV-correlate. Tuttavia, nonostante il controllo immunovirologico con la terapia, l'infezione da HIV correla con

una residua perturbazione della risposta immune cellulare sia mediata da cellule – T che cellule – B (1). È riportato in più studi che i pazienti HIV-positivi (HIV+) sono soggetti a maggior rischio di complicanze legate a infezioni prevenibili con adeguata vaccinazione, con un più alto tasso di mortalità rispetto alla popolazione HIV-negativa. In particolare è più alta la mortalità correlata a sepsi e polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* e sono più frequenti

le complicanze cardio-polmonari e di conseguenza la mortalità nell'influenza tra cui il rischio maggiore di polmonite dallo stesso *S. Pneumoniae* (2,3). Inoltre l'impatto delle infezioni prevenibili con vaccino sulla popolazione HIV+ è determinato anche dalla più alta prevalenza di alcune di queste infezioni tra questi pazienti, con anche effetti sulla morbilità e mortalità a lungo termine. Basti pensare alla più alta prevalenza di infezioni da virus dell'epatite A e B (HAV, HBV), nonché da Human Papilloma Virus (HPV), con un maggior rischio di morbilità severa e mortalità legata allo sviluppo di tumori per quanto riguarda HBV ed HPV (4-6).

Le Linee Guida (LG) sia internazionali che nazionali raccomandano pertanto le vaccinazioni nella popolazione adulta HIV+, in quanto categoria a rischio, pur con alcune indicazioni specifiche legate allo stato immunitario, al rischio di una più bassa risposta vaccinale e ad una minor durata di copertura negli anni (7-9).

Nonostante la popolazione HIV+ risulti essere una popolazione target per raccomandazione vaccinale, e vi siano indicazioni specifiche e disponibilità di preparati sicuri ed efficaci, i dati della letteratura segnalano coperture vaccinali non soddisfacenti, sia a livello nazionale sia internazionale (9). In uno studio di coorte retrospettivo condotto in UK è stato osservato che solo il 49% dei pazienti eleggibili per la vaccinazione verso HBV ha ricevuto il vaccino completo ed il 30% non ha ricevuto neanche una dose vaccinale (10). Negli USA, in uno studio di coorte osservazionale su 9131 pazienti HIV+ con analisi di 8 stagioni influenzali (1999-2008), la percentuale media di pazienti vaccinati per influenza annualmente era solo del 35% (11). Uno studio francese su una coorte di 331 pazienti HIV+ ha rilevato basse coperture delle vaccinazioni raccomandate per questi pazienti e spesso inferiori rispetto a quelle della popolazione generale; le più frequenti motivazioni riportate sono state la mancata sensibilizzazione da parte del medico curante, la convinzione di non ottenere l'efficacia attesa ed il timore di reazioni avverse di tipo immuno-virologico (12). In Italia il Piano Nazionale in Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 ha tra gli obiettivi quello di garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni nelle popolazioni a rischio e di promuovere le iniziative atte ad implementare le vaccinazioni nei gruppi difficili da raggiungere (9).

La Regione Liguria, in linea con il PNPV, ha pre-

disposto, con Delibera di Giunta Regionale del 30/11/2015, un calendario vaccinale rivolto alla popolazione adulta con infezione da HIV, ad integrazione del Piano Regionale in Prevenzione Vaccinale (PRPV) ad offerta gratuita (13).

La nostra esperienza

In linea con le LG europee e nazionali HIV ed il PRPV, il nostro Ambulatorio di Malattie Infettive, operativo presso l'Ospedale di Sanremo, ha messo in opera, in stretta collaborazione con la Struttura Complessa (SC) Igiene e Sanità Pubblica dell'ASL 1 Imperia, un piano di offerta vaccinale attiva ai pazienti HIV+. L'ambulatorio ha in carico 380 pazienti adulti HIV+.

A partire dal Gennaio 2017, una volta al mese, un medico ed un'infermiera professionale della SC di Igiene e Sanità Pubblica offrono attivamente le vaccinazioni ai pazienti HIV+ afferenti al nostro servizio presso l'ambulatorio stesso. Dopo il primo accesso, vengono concordati gli appuntamenti successivi in base alle necessità vaccinali del singolo paziente e secondo scheda vaccinale.

La scelta di portare il medico vaccinatore all'ambulatorio di Malattie Infettive piuttosto che inviare i pazienti ai tre ambulatori dedicati sul territorio dell'ASL 1 è stata dettata dall'esigenza di implementare l'aderenza ai cicli vaccinali e garantire al paziente la tutela della Privacy.

I pazienti vengono di volta in volta preliminarmente screenati per verificare lo stato sierologico delle infezioni per le quali è possibile lo screening, verificando quindi se sono suscettibili ad infezione e come tali candidabili a vaccinazione. A tal fine viene eseguito: l'esame sierologico per immunoglobuline G (IgG) per virus varicella zoster (VZV), morbillo, rosolia, parotite e markers HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb) ed HAV (HAV-Ab totali), se non già eseguiti o se precedenti a 6 mesi in caso di negatività. Viene poi compilato apposito modulo con i dati anagrafici del paziente, lo stato immuno-virologico, l'anamnesi relativa ad eventuali allergie, i risultati sierologici virali suddetti e lo stato vaccinale pre-esistente. Sul retro dello stesso modulo viene compilata la scheda vaccinale, di volta in volta con data e dosi vaccinali somministrate, da parte del medico vaccinatore.

Al paziente viene offerta una scheda vaccinale personalizzata con priorità di vaccinazione basata sia sui risultati sierologici, per quanto riguarda le infezioni virali suddette, sia sulle raccomandazioni delle

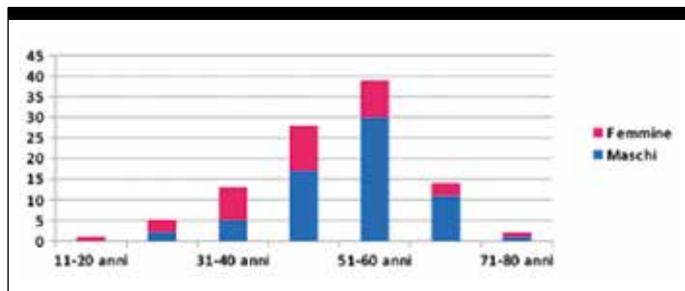


Figura 1. Distribuzione per sesso ed età di 102 pazienti arruolati.

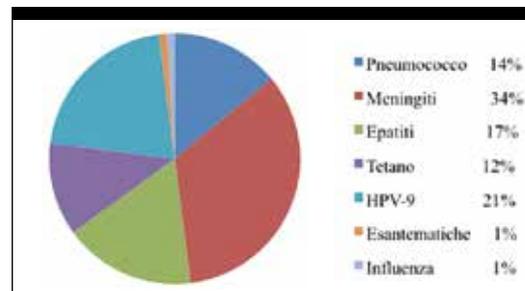


Figura 2. Percentuale di vaccini somministrati

single vaccinazioni legate ad età e rischio aggiunto per co-patologie e/o comportamenti.

L'offerta vaccinale comprende: vaccino anti-Pneumococco, anti-Influenzale, anti-Meningococco tetravalente (ACWY) e Meningococco B, anti-*Haemophilus Influenzae* B (Hib), anti-HBV e anti-HAV, anti-VZV, anti-morbillo/parotite/rosolia (MPR), anti-tifo/tetano/pertosse, anti-HPV nono-valente.

Da Gennaio 2017 a Luglio 2018 abbiamo effettuato 18 sedute vaccinali con 102 pazienti arruolati, che hanno avuto almeno 1 vaccino, di cui 66 (64,7%) soggetti di sesso maschile e 36 (34,3%) di sesso femminile. Come rappresentato nel grafico in Figura 1, la maggior parte dei pazienti erano di età compresa tra i 40 ed i 60 anni; 19 (18,6%) pazienti di età inferiore ai 40 anni, 16 (15,7%) di età superiore ai 60 anni, 1 paziente di 17 anni. In media le pazienti di sesso femminile erano più giovani dei pazienti di sesso maschile. In totale abbiamo somministrato 532 vaccini; nel grafico in Figura 2 abbiamo rappresentato i vaccini somministrati per tipo di malattia. Nel dettaglio sono stati somministrati 179 (34%) vaccini contro meningococco (ACWY/B) e Hib, 77 (14%) contro pneumococco, 90 (17%) anti-epatiti, 62 (12%) anti-tetano, 112 (21%) per HPV, 7 (1%) per influenza, 5 (1%) per le malattie esantematiche (MPR / VZV).

Non si sono verificati ad oggi in nessun paziente e per alcun vaccino eventi avversi severi. Ad oggi 5 pazienti hanno terminato l'intera scheda vaccinale, così come da calendario vaccinale regionale (Figura 3). Per quanto riguarda l'aderenza agli appuntamenti per la prosecuzione e/o il completamento dei cicli vaccinali, 18 pazienti (17,6%) hanno disatteso l'appuntamento fissato.

In merito alle somministrazioni vaccinali, abbiamo dato priorità al vaccino anti-HAV, nonostante diffi-

coltà nell'approvvigionamento, in seguito al verificarsi di aumento dei casi di epatite acuta da HAV nella nostra ASL, come da realtà nazionale.

Inoltre è stata implementata la vaccinazione anti-HPV, quale parte integrante del nostro programma di screening e prevenzione del carcinoma del canale anale nel paziente HIV+ omosessuale. Dal Novembre 2013 infatti abbiamo in atto presso il nostro ambulatorio, in collaborazione con l'Unità proctologica della SC Chirurgia Generale e con la SC Anatomia Patologica del nostro Ospedale, un programma di screening basato su visita proctologica con cytobrushing del canale anale per esame citologico e tipizzazione genomica HPV, nell'ambito della prevenzione del rischio del carcinoma anale nella popolazione HIV+; tale programma è tuttora in elaborazione con l'obiettivo di implementare l'attività con l'anoscopia ad alta risoluzione.

Discussione

Gli ultimi aggiornamenti delle LG sia europee che italiane per la gestione dei pazienti HIV+ sono concordi nell'indicare le vaccinazioni in pazienti adulti HIV+ come parte integrante della cura globale del paziente.

Il PNPV e il PRPV Liguria hanno integrato il piano vaccinale per le popolazioni a rischio per le infezioni prevenibili con le vaccinazioni, con il calendario ad offerta attiva e gratuita per la popolazione adulta HIV+. Si ritiene pertanto cruciale garantire l'offerta vaccinale a tutti i pazienti HIV+, promuovendone i benefici sui potenziali rischi ed ottimizzandone l'accessibilità. La scelta di utilizzare gli spazi ambulatoriali familiari al paziente e la stretta collaborazione con i colleghi vaccinatori, per uno scambio diretto delle informazioni relative ai singoli pazienti, si sono dimostrate efficaci nell'implementare l'adesione

Vaccino	CD4 <200/mm ³	CD4 >200/mm ³
dTpa	1 dose booster dT(pa) ogni 10 anni ¹	
Pneumococco	2 dosi di PCV13 ad una distanza non inferiore alle 8 settimane, seguite da 1 dose di PPV23 a distanza di 6-12 mesi	-Soggetti naive alla vaccinazione antipneumococcica: 1 dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23 a distanza di 6-12 mesi -Soggetti precedentemente vaccinati con PPV23: 1 dose di PCV13 a distanza di almeno 1 anno dalla precedente dose di PPV23. Nel caso in cui sia stata somministrata una sola dose di PPV23, è raccomandata un'ulteriore dose di PPV23 a distanza di almeno 5 anni dalla precedente dose di PPV23 e di almeno 6 mesi dalla somministrazione di PCV13
MPR	Controindicata	2 dosi (0, 4-8 settimane)
Meningococco ACWY	Men ACWY (coniugato)	
Meningococco B	Men B 2 dosi (a distanza di almeno un mese l'una dall'altra), fino ai 50 anni di età	
Varicella	Controindicata	2 dosi (0, 4-8 settimane)
HPV 4	3 dosi (fino a 26 anni negli uomini e 45 nelle donne)	
HAV	2 dosi (0, 6-12 mesi) ^{3,4}	
HBV	3 dosi (0,1, 6 mesi) ^{3,4,5,6}	3 dosi (0,1, 6 mesi) ^{3,4,5}
Hib	1 dose	
Influenza	1 dose all'anno	

¹ Si raccomanda test sierologico per il tetano ogni 5 anni, per valutare eventuale necessità di anticipare dose booster

² Gli adulti con anamnesi incerta per il ciclo primario di vaccinazione con dT devono iniziare o completare la vaccinazione primaria. Un ciclo primario per adulti è composto da 2 dosi di vaccino contenente tetano e difterite (dT) e una terza dose con vaccino dTpa. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra e la terza dose 6-12 mesi dopo la seconda. I successivi richiami devono essere effettuati ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) e almeno una delle dosi booster di vaccino dT dovrebbe essere rimpiazzata da 1 dose di vaccino dTpa.

³ Dopo screening sierologico prevaccinale

⁴ Si ricorda la possibilità di utilizzare il vaccino con formulazione bivalente, anti-epatite A ed anti-epatite B

⁵ Si raccomanda valutazione sierologica al termine del ciclo vaccinale, per documentare adeguata sieroconversione. In particolare, in caso di titolo anti-HBs: <10 mIU/mL, ripetere ciclo vaccinale completo e successiva rivalutazione sierologica 10-100 mIU/mL, una dose booster se il paziente è immunocompetente, in caso di immunocompromissione procrastinare a 6 mesi dal recupero immunologico >100 mIU/mL, protezione a lungo termine. E' comunque raccomandata rivalutazione sierologica ogni 5 anni, annualmente in caso di immunocompromissione

⁶ valutare l'utilizzo dose vaccino anti-epatite B doppia

Legenda:
 dTpa: vaccino antidifterite-tetano-pertosso acellulare per adolescenti ed adulti
 HBV: vaccino anti-epatite B
 MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia
 PCV13: vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente
 Men ACWY: vaccino antimeningococco A, C, W135, Y
 HPV: vaccino antipapilloma virus
 HAV: vaccino anti-epatite A
 Hib: vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae b
 Men B : meningococco B

Figura 3. Calendario vaccinale per gli adulti e gli anziani, in soggetti con infezione da HIV.

e la soddisfazione da parte del paziente. Inoltre i pazienti con cui ancora non si era affrontato il primo colloquio in materia di vaccinazioni e che sono venuti a conoscenza dell'iniziativa hanno essi stessi chiesto la possibilità di vaccinarsi. Le sedute vaccinali nell'ambito dell'ambulatorio Malattie Infettive hanno inoltre permesso il passaggio di informazioni da paziente a paziente con la messa in atto di una sorta di peer education spontanea.

I dati di letteratura più recenti, con anche report via via più frequenti di esperienze cliniche a riguardo, confermano la sicurezza in termini di rischi correlati allo stato immunovirologico. Ricordiamo tuttavia che per il vaccino per VZV e MPR per il momento è raccomandata l'effettuazione a conta di linfociti TCD4+ stabilmente sopra i 200/mm³, essendo vaccini vivi attenuati. Nella nostra esperienza le vaccinazioni si sono dimostrate sicure per i pazienti HIV+ con un'immuno-ricostituzione stabile consolidata, così come nella popolazione generale non HIV+. Non abbiamo tuttavia il dato, che al momento è in elaborazione, di una possibile correlazione tra un eventuale rialzo viremico e la somministrazione vaccinale e, nel caso, quale.

Per quanto riguarda il numero dei vaccini somministrati, va fatta una puntualizzazione riguardo al vaccino anti-influenzale, in quanto vi è un bias di report; di fatto i pazienti avevano per lo più già effettuato la vaccinazione con il medico curante, essendo già da tempo sensibilizzati, sia il paziente che il medico, in tal senso, e pertanto solo una piccola parte dei pazienti presenti alle sedute in cui era disponibile il vaccino anti-influenzale era candidabile allo stesso.

In merito alla risposta vaccinale, pur avendo iniziato ad eseguire i controlli sierologici post-vaccinali, quando possibili, non abbiamo ancora disponibile il dato relativo all'efficacia. Tale valutazione, così come il monitoraggio per la durata di efficacia, è parte integrante del nostro programma.

D'altra parte, il nostro obiettivo principale, al momento, rimane l'implementazione di sensibilizzazione ed arruolamento dei pazienti con il raggiungimento di una copertura di almeno l'80%. Attualmente, infatti, tale percentuale è ancora non sufficiente, essendo arruolati 102 pazienti su 380, vale a dire il 26,8% dei pazienti HIV+ in carico al nostro ambulatorio. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Moir S, Fauci AS. *Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease*. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 12-21
2. Pesola GR, Charles A. *Pneumococcal bacteremia with pneumonia. Mortality in acquired immunodeficiency syndrome*. Chest 1992; 101: 150-5
3. Sheth AN, Althoff KN, Brooks JT. *Influenza susceptibility, severity and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2011; 52: 219-27
4. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. *Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort*. AIDS Lond Engl 2005; 19: 593-601
5. Reusser NM, Downing C, Guidry J, et al. *HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients*. J Clin Med 2015; 4: 260-281
6. Simard EP, Engels EA. *Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2010; 51: 957-62.
7. *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of HIV*. Version 9.0 October 2017. Link: www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html. (ultimo accesso in data 21/07/18)
8. *Linee Guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1*. Edizione 2017. Available at: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf (ultimo accesso in data 21/07/18).
9. Sticchi L, Di Biagio A, Giacomini M, et al. *Vaccination in HIV-infected patients: current recommendations and multidisciplinary strategy to reach susceptible subjects. The Ligurian experience*. JHA 2017; 2: 71-84
10. Bailey CL, Smith V, Sands M. *Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive-adults*. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int soc Infect Dis 2008; 12: e77-83
11. Durham MD, Buchacz K, Armon C, et al. *Seasonal Influenza Vaccination Rates in the HIV Outpatient Study (HOPS) – United States, 1999-2013*. Clin Infect Dis 2015; 60: 976-7
12. Mohseni-Zadeh M, Rey D, Batard ML, et al. *Inadequate vaccination coverage in a French cohort of HIV-positive patients*. Med Mal Infect 2010; 40: 683-90
13. Deliberazione della Giunta Regionale 30/11/2015 n.1314 - Integrazione del PRPV con il calendario vaccinale per i soggetti con infezione da HIV - Anno XLVI - n. 51 Bollettino Ufficiale della Regione Liguria, parte II 23.12.2015: pag.24.

Norme editoriali

Gli articoli inviati a JHA devono conformarsi alle indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2013).

I lavori vanno inviati a:

redazione@jhamagazine.net

Tutti i lavori inviati a JHA devono avere:

- Dichiarazione sul conflitto di interessi
- Accordo per il trasferimento del **copyright**.

Tali documenti sono scaricabili sul sito web di JHA – **www.jhamagazine.net**

Gli autori sono invitati a seguire le linee guida indicate per ciascun tipo di studio: meta-analisi di RCT (PRISMA), meta-analisi di studi osservazionali (MOOSE), studio di accuratezza diagnostica (STARD), studio osservazionale (STROBE), studi economici (CHEERS), clinical trial (CONSORT) e case reports (CARE) Vengono considerati per la pubblicazione:

- **Revisioni sistematiche e meta-analisi** - Systematic reviews and meta-analyses
- **Ricerche originali** - Original Research
- **Minority reports:** *articoli originali o commenti relativi a evidenze scientifiche non ancora consolidate*
- **Appropriatezza** - Appropriateness papers: articoli, anche sotto forma di revisioni sistematiche, che abbiano a tema la appropriatezza clinica, sia negli aspetti diagnostici che terapeutici.
- **Reports da congressi** - Conference Reports
- **Casi clinici** - Clinical cases
- **Lettere all'editore** - Letters to Editor

I lavori saranno disponibili Open access senza richiesta di pagamento da parte dell'autore.

Linee guida per la stesura dei manoscritti

I lavori devono essere scritti in italiano; l'articolo deve essere preceduto da una sintesi, presentata

sia in italiano (**Riassunto**) che in inglese (**Abstract**).

Stile e formato:

- formato **DOC, DOCX** o **RTF**
- utilizzare un font e una dimensione standard, con doppia spaziatura, senza colonne multiple
- utilizzare fino a 3 livelli di sottosezioni, assicurandosi che i livelli siano indicati chiaramente
- numerare le pagine
- non usare note a piè di pagina
- le abbreviazioni e sigle devono essere definite al primo uso
- nomenclatura: SI per le unità di misura; per i farmaci, è preferibile usare il nome non commerciale; geni, mutazioni, genotipi, alleli: utilizzare il nome raccomandato consultando il database appropriato (es. HUGO per i geni umani)

Organizzazione dei manoscritti

- **Pagina del titolo:** titolo in italiano e in inglese; include nome, cognome e affiliazione di tutti gli autori. Indirizzo e-mail, postale e numeri di telefono dell'autore corrispondente. Potenziali conflitti di interesse. **Keywords:** 3-8 parole chiave in inglese.
- **Riassunto:** come indicato nella sezione "Lunghezza degli articoli"
- **Abstract:** in inglese, con le stesse indicazioni e contenuti del Riassunto per quanto riguarda la lunghezza
- **Introduzione:** inquadramento dell'argomento trattato e obiettivo del lavoro
Materiale e metodi: strumenti e metodi utilizzati, eventuale sezione statistica
- **Risultati:** riepilogo dei risultati dello studio, evitando di ripetere i dati forniti nelle tabelle
- **Discussione:** contestualizzazione dei risultati nel quadro di quanto già noto; conclusioni principali frutto del lavoro descritto
- **Ringraziamenti:** organizzazioni, istituzioni e persone che hanno fornito supporto

- **Finanziamenti:** eventuali finanziamenti che hanno permesso lo svolgimento del lavoro devono essere riportati
- **Bibliografia:** i lavori citati nella bibliografia devono essere numerati (tra parentesi tonde) nell'ordine in cui compaiono nel testo; per dettagli, vedi Bibliografia
- **Tabelle** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in word o in excel
- **Figure** (*identificate con numeri arabi, in ordine di citazione nel testo*): preferibilmente in formato TIF o JPG (ad alta risoluzione di almeno 300 DPI)

Lunghezza degli articoli

Revisioni sistematiche e meta-analisi, Ricerche originali, lavori sull'appropriatezza:

- Riassunto: 250 parole; testo: 2500 parole; massimo 30 voci bibliografiche; massimo 5 tra tabelle e figure.

Minority report, Report da congressi

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Casi clinici

- Riassunto: 175 parole; testo: 1000 parole; 2 tra tabelle e figure.

Editoriale:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche

Lettere all'Editore:

- Testo: 750 parole; massimo 10 voci bibliografiche; 1 tabella o figura.

Bibliografia

Articoli standard:

- **fino a sei autori**, riportare tutti i nomi, da sette in poi riportare i primi tre, seguiti da "et al."
- **titolo originale**. Se in lingua diversa dall'inglese, riportare la traduzione in inglese.
- **nome della rivista**, abbreviata come da Pubmed, anno, volume e pagine

Es. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. **Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity**. AIDS 2014; 28: 621–632.

Es. Cocohoba J, Dong BJ. **Raltegravir: the first HIV integrase inhibitor**. Clin Ther 2008; 30:1747–65.

Libri e monografie:

- autore/i, oppure curatore, o organizzazione; titolo, editore, anno

Es. Yarchoan R. **Cancers in people with HIV and AIDS**. Springer New York, 2014.

Conference paper:

- come gli articoli standard

Risorse online:

- come indicato sopra per i diversi casi, indicando l'indirizzo e la data di ultima consultazione

Es. EpiCentro. **Infezione da HIV e AIDS. Aspetti epidemiologici in Italia**. [HIV Infection and AIDS. Epidemiology in Italy] (ultimo accesso 29/10/2015).

HIV
is:

**GOING BEYOND
UNDETECTABLE**

Is virological suppression the only
measure of treatment success?

Go beyond undetectable by taking to your
patients about their long-term health.