

## **6. PRO, la visione del clinico: l'esigenza odierna dei PROs nella valutazione clinica del paziente**

Questi ultimi anni sono stati caratterizzati da straordinari successi nel campo della terapia per l'infezione da HIV: l'arrivo degli inibitori dell'integrasi, che costituiscono oggi i farmaci di riferimento di tutte le linee guida internazionali, la possibilità di utilizzare più di 20 farmaci appartenenti a diverse classi terapeutiche e la disponibilità di diverse combinazioni di farmaci in una singola compressa, sono diventati i cardini della terapia attuale fondata su tollerabilità, semplicità d'uso ed efficacia a lungo termine. Le nuove strategie farmacologiche permettono infatti di raggiungere il controllo della replicazione virale e un buon recupero immunologico in più del 90% delle persone trattate, garantendo un'aspettativa di vita assimilabile a quella della popolazione generale<sup>1</sup>. La trasformazione dell'infezione da HIV in una patologia cronica ha reso tangibile la necessità di affrontare nuove sfide relative all'invecchiamento delle persone con HIV e allo sviluppo di comorbidità. L'obiettivo del clinico oggi è quindi quello di lavorare sugli stili di vita dei pazienti per migliorare il quadro metabolico, e gestire una terapia che si inserisce spesso all'interno di una polichemioterapia finalizzata al trattamento delle diverse comorbidità con conseguente rischio di interazioni farmacologiche. Inoltre, il controllo di HIV non ha eliminato altre gravi condizioni associate alla malattia, che includono disturbi depressivi e ansiosi, problematiche sociali, discriminazione e stigma. Per tutti questi motivi, la gestione proattiva delle comorbidità e la necessità di favorire una buona qualità di vita fanno sì che il clinico debba avere un'attenzione sempre maggiore alle criticità connesse ai disturbi della sfera mentale, al trattamento del dolore, alle cure palliative, ecc.

In questo scenario la misurazione di parametri virologici e immunologici (viremia e numero dei CD4+) non può più rappresentare un valido strumento per valutare l'efficacia del trattamento antiretrovirale. Infatti, a oggi, la probabilità di mantenere per lunghi periodi di tempo la stessa terapia è notevolmente aumentata, con una riduzione rilevante degli *switch* per tossicità, grazie a una migliorata tollerabilità delle molecole di più recente introduzione: tutto ciò rende necessario un approccio mirato alla persona e ai suoi bisogni spostando l'attenzione dai classici *outcome* di efficacia viro-immunologica a nuovi *standard* di efficacia. È in atto un cambio di prospettiva, sorretto da una maggiore focalizzazione sugli obiettivi di salute a lungo termine e da un approccio multidisciplinare mirato a rendere il soggetto in cura sempre meno paziente e sempre più persona.

Agli obiettivi 90-90-90 della WHO, che un numero sempre maggiore di Paesi sta conquistando, si è aggiunto un quarto traguardo (*cosiddetto "quarto 90"*): mantenere una buona qualità di vita percepita dal paziente. La qualità della vita rappresenta oggi una importante misura olistica di valutazione della salute della persona che vive con HIV, riflettendo il suo benessere fisico, emotivo e funzionale, ed è quindi un *outcome* importante nella valutazione delle diverse strategie di trattamento<sup>2,3</sup>.

In questa ottica i *patient reported outcomes* (PROs), definiti come qualsiasi indicazione di esito clinico sullo stato di benessere globale, ovvero fisico, mentale e sociale, riportato direttamente dal paziente, acquisiscono un'importanza rilevante nella pratica clinica<sup>4</sup>, consentendo di individuare i suoi bisogni insoddisfatti e di colmare eventuali *gap* assistenziali. Inoltre i PROs, essendo definiti direttamente dai pazienti senza l'interpretazione da parte del clinico, superano il rapporto medico-paziente e permettono di valutare l'intera esperienza della persona.

Grazie a questi strumenti, il clinico può valutare diversi aspetti dell'effetto di un trattamento che incidono sul benessere globale della persona stessa: l'aderenza, l'aspetto funzionale, la gravità della malattia, il grado di soddisfazione, così come l'identificazione e il monitoraggio dei sintomi riportati dai pazienti, le difficoltà nell'assumere le terapie e i bisogni di salute non soddisfatti. Tutti fattori fondamentali sui quali si basa una vera "alleanza terapeutica".

I PROs possono essere quindi uno strumento estremamente utile nella gestione clinica dell'infezione da HIV. Il loro utilizzo permette una maggiore comprensione dei sintomi riferiti dai pazienti che non verrebbero altrimenti considerati nell'ambito di valutazioni *standard*<sup>5</sup>. Infatti, rispetto ai protocolli che prevedono la raccolta degli eventi avversi, i PROs si sono rivelati strumenti più sensibili, per cui alcuni sintomi riportati dai pazienti, quali fatica, febbre, perdita dell'appetito, disturbi del sonno e dolore muscolare e articolare correlano più strettamente con misure della qualità della vita, della salute fisica, dell'ospedalizzazione e della sopravvivenza rispetto a quanto valutato dal medico<sup>5-7</sup>. Inoltre, è stato dimostrato come più bassi livelli di aderenza al trattamento e un aumentato rischio di perdita del rapporto fiduciario con il proprio medico curante siano strettamente correlati a una maggiore incidenza di effetti collaterali e alla persistenza dei sintomi dopo l'inizio della terapia antiretrovirale (ART)<sup>8-10</sup>, confermando che la perdita di aderenza è un fattore sintomo-correlato. Non sembra quindi strano che una bassa aderenza sia associata a un incremento globale dei sintomi, e in particolare ai disturbi del sonno, alla fatica, all'ansia e, ovviamente, a una ridotta risposta virologica alla terapia.

Come accade frequentemente nelle malattie croniche, anche nell'HIV un'alta prevalenza di ansia e depressione incide fortemente sulla qualità della vita<sup>11</sup>. La presenza di disturbi mentali interferisce in maniera sostanziale con tutti i passaggi della *cascade of care* per la gestione dell'infezione: il tasso di esecuzione del *test* per HIV è inferiore<sup>12</sup>, sono più frequenti comportamenti a rischio di acquisizione di HIV, vi è maggiore difficoltà nell'accedere a strutture preposte all'esecuzione del *test*<sup>13,14</sup>, e anche bassi livelli di depressione sono in grado di raddoppiare il tasso di mortalità<sup>15</sup>. Sembra quindi indispensabile, nella valutazione del paziente, utilizzare *test* di *screening* per i disturbi mentali e inserire le terapie psicosociali nella gestione dei pazienti affetti da problematiche mentali.

Benché diffuso da tempo in altre branche della medicina, nel campo delle malattie infettive l'uso dei PROs come *endpoint* degli studi clinici è ancora in corso di valutazione<sup>16</sup>. Comunque, è un dato di fatto che sempre più frequentemente negli ultimi anni i *trial* clinici prevedano nel lo-

ro disegno originale un'analisi di valutazione dei PROs. Per quanto attiene alla pratica clinica non ci sono ancora dati sufficienti per definire quali siano i migliori strumenti di misurazione dei PROs, ma è certo che valutare i livelli di aderenza auto-riportata, di soddisfazione al trattamento, e di qualità della vita è indispensabile per comprendere sul lungo periodo la validità delle scelte terapeutiche fatte.

---

## Conclusioni

La ricerca nel campo della terapia dell'infezione da HIV sta ancora oggi producendo nuove strategie sempre più efficaci e tollerate; la tecnologia farmaceutica permette innovative formulazioni che facilitano l'aderenza alla terapia, riducono la tossicità e semplificano la gestione di una malattia ormai divenuta cronica. Nella pratica clinica la gestione del paziente deve essere sempre più rivolta a valutare la qualità della vita trovando nuove strategie di rilevazione. Tutto ciò non sarà comunque possibile senza il coinvolgimento dei pazienti e senza il contributo che le associazioni di pazienti hanno saputo dare nel passato, attraverso la disponibilità alla collaborazione e la volontà di fare propria la sfida di nuovi ambiziosi traguardi.

Si può oggi affermare che la misurazione dei PROs stia diventando sempre più una valutazione essenziale per l'analisi dello stato di salute globale del paziente con patologia da HIV. La medicina centrata sul paziente non può più prescindere dall'utilizzo dei PROs intesi come elementi chiave per identificare i bisogni insoddisfatti e i *gap* assistenziali. In HIV è necessario, quindi, cercare di mutuare le informazioni e le conoscenze sui PROs da altre branche della medicina, implementando il loro uso nelle attività di regolamentazione dei farmaci ma soprattutto per la gestione quotidiana dei pazienti.

---

## Bibliografia

1. Granich R, Gupta S, Hersh B, et al. Trends in AIDS Deaths, New Infections and ART Coverage in the Top 30 Countries with the Highest AIDS Mortality Burden; 1990-2013. *PLoS ONE* 2015; 10: e0131353.
2. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, et al. Improved quality of life with

- immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS* 2017; 31: 953-63.
3. Briongos Figuero LS, Bachiller Luque P, Palacios Martín T et al. Assessment of factors influencing health-related quality of life in HIV-infected patients. *HIV Med* 2011; 12: 22-30.
  4. 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.
  5. 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.
  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, Leport 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, Leport 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 anti- retroviral 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. Mangurian A, Cournos F, Schillinger D, et al. Low Rates of HIV Testing Among Adults with Severe Mental Illness Receiving Care in Community Mental Health Settings. *Psychiatr Serv* 2017; 68: 443-8. doi: 10.1176/appi.ps.201600248
  12. Meade CS1, Sikkema KJ. Voluntary HIV testing among adults with severe mental illness: frequency and associated factors. *AIDS Behav* 2005; 9: 465-73.
  13. Theresa E. Senn TE, Carey MP. HIV Testing among Individuals with a Severe Mental Illness: Review, Suggestions for Research, and Clinical Implication. *Psychol Med* 2009; 39: 355-63.
  14. Pence BW, Mills JC, Bengtson AM, et al. Association of Increased Chronicity of Depression With HIV Appointment Attendance, Treatment Failure, and Mortality Among HIV-Infected Adults in the United States *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 379-85.

15. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros, Safren SA. Depression and HIV/AIDS Treatment Nonadherence: A Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58: 181-7. doi: 10.1097/QAI.0b013e31822d490a.
16. 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.

---

## **Gruppo di Studio Fondazione Smith Kline**

### **“Misurare il valore delle nuove terapie attraverso i PROs”**

- Massimo Andreoni, Università Tor Vergata, Roma;
  - Andrea Antinori, IRCCS Spallanzani, Roma;
  - Giovanni Apolone, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
  - Elio Borgonovi, CERGAS, SDA Bocconi e Fondazione Smith Kline;
  - Cinzia Brunelli, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano;
  - Oriana Ciani, CERGAS, SDA Bocconi;
  - Antonella Cingolani, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico “A. Gemelli”, Roma;
  - Lucio Da Ros, Fondazione Smith Kline;
  - Claudio Jommi, CERGAS, SDA Bocconi;
  - Simone Marcotullio, Consulente Socio Sanitario;
  - Paolo Rizzini, Fondazione Smith Kline;
  - Stefano Vella, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
-