

9. I bisogni e le preferenze delle persone con HIV

L'utilizzo esteso e appropriato della terapia antiretrovirale di combinazione sulle persone che vivono con l'HIV (*People Living With HIV* - PLWH) ha cambiato quelle che un tempo erano due tremende realtà dell'AIDS: la morte e l'infettività dei portatori di HIV, garantendo oggi sia il loro benessere, attraverso l'azione diretta antivirale che porta alla non rilevabilità delle copie di virus circolanti nel sangue, sia quello degli altri, attraverso la non infettività di chi assume con successo la terapia anti-HIV^{1,2}. Ma la partita non è finita. Oggigiorno per molte persone i problemi associati all'HIV sono la povertà, lo smarrimento, la disabilità, l'isolamento, la discriminazione, lo scarso interesse per il proprio benessere a lungo termine³.

La scarsa salute sessuale e mentale, la stanchezza cronica, le problematiche gastro-intestinali e i disturbi del sonno sono solo alcuni dei problemi che affliggono oggi i portatori di patologia^{4,5}: in trent'anni si è passati da una condizione acuta con un esito mortale a una malattia cronica, con alcune delle problematiche irrisolte della prima era e un finale ancora tutto da scrivere.

Di conseguenza, è essenziale introdurre strumenti di misurazione adeguati, che comprendano la realtà - le esigenze e le preferenze - delle PLWH oggi. Questo non solo perché c'è carenza di dati affidabili e adeguati a identificare i bisogni inespressi, ma anche perché è cruciale comprendere il valore di ritorno generato, per esempio, dall'innovazione farmaceutica.

Che cos'è, per noi, il "bisogno"?

Il "bisogno" si riferisce a una mancanza, a un *deficit* indesiderato, e non agli interventi, che invece potrebbero aiutare a superare queste carenze. Ma come vengono identificati questi *deficit*? Cosa conta come "ve-

ra mancanza" alla base di un bisogno? Esistono diversi modi per rispondere a queste domande⁶, tuttavia occorre limitare il nostro ragionamento principalmente alle esigenze relative alla salute⁷. Le aree da considerare dovrebbero essere quella medica, riguardante sia l'individuo - salute fisica e psicologica - e la sua relazione con il sistema sanitario, sia quella sociale - in termini di ambiente sano/non sano. Un parallelismo con la qualità della vita e la qualità della vita correlata alla salute è semplice e appropriato⁸.

Vale la pena, però, spendere qualche parola sulla distinzione tra salute e salute correlata all'HIV, spesso non tenuta in debita considerazione. A tutti i livelli, ancora oggi, sono presenti alcune peculiarità legate all'HIV (si pensi, per esempio, al problema della visibilità e delle sue possibili implicazioni sociali) che tratteggiano un quadro non facilmente estendibile ad altre condizioni.

Un altro aspetto da considerare è se la sola presenza di HIV basti a far parlare di "esigenze delle PLWH". In termini di bisogni (sempre legati alla salute), cosa possono mai avere in comune un tossicodipendente in pensione e un giovane avvocato omosessuale? L'HIV è un fattore sufficiente ad accomunare queste persone? Ancora, pensiamo alla nuova generazione tutto sommato "sana" di persone sieropositive: diagnosticate per esempio negli ultimi 5 anni, con un numero di CD4 superiore a 500, trattate secondo le linee guida occidentali in modo tale da raggiungere la non rilevabilità in 3 o 4 mesi, e che inoltre hanno compreso e interiorizzato il messaggio che l'assenza del virus circolante sopprime l'infettività. Cos'hanno in comune queste persone con la cosiddetta "generazione di dinosauri"? La risposta è drammaticamente semplice: la fragilità (fisica, psicologica, sociale) - che può emergere in modi diversi, in momenti diversi - e il pregiudizio a cui è soggetta una persona con HIV, sempre dietro l'angolo^{3,9}. Non dovrebbe pertanto essere confuso il concetto di avere, nel corso della vita, una scala prioritaria di bisogni relativi alla salute - che possono o meno essere specifici per l'HIV, perché dipendenti da diversi fattori (l'appartenenza a una specifica popolazione, l'invecchiamento, l'inizio di malattie psicologiche e fisiche, altre priorità, ecc) - con la presenza di un legame con l'HIV stesso, un *vulnus* di per sé devastante nella vita della persona. Quindi, la sfida è cercare di descrivere e comprendere adeguatamente le esigenze complessive e specifiche di una "popolazione" così variegata, accogliendo suggerimenti da tutti gli attori coinvolti¹⁰⁻¹².

Come identificare le esigenze delle PLWH?

I questionari sono il modo usuale per comprendere le esigenze delle PLWH. Possono essere progettati e pensati con modalità e obiettivi molto differenti. Esistono anche tentativi specifici di quantificare i bisogni, cercando di capire quante persone in un periodo di tempo necessitano di un certo tipo di aiuto, quantificando chi lo ottiene *versus* chi non lo ottiene e in quanto tempo¹³.

I questionari possono essere lunghi o brevi, con domande aperte o chiuse, con diverse scale di rilevazione (continua, a scelta multipla o dicotomica - sì/no). Possono essere concepiti da chiunque sperimenti (PLWH), affronti (medici, ricercatori, personale sanitario) o gestisca (direttori sanitari, decisori) la malattia.

I questionari possono essere inventati, progettati e testati secondo una precisa metodologia statistica per ridurre una serie di possibili alterazioni nelle risposte e/o nell'analisi che ne compromettano l'affidabilità. Le misure dei risultati riportati direttamente dai pazienti (PROMs) e le misure delle esperienze riportate direttamente dai pazienti (PREMs) sono esempi di questo tipo di strumenti¹⁴. In generale, viene usata anche la parola "sondaggio", di solito quando la metodologia di costruzione del questionario è considerata di minore dignità. Le autorità (regolatorie, ma non solo) hanno da qualche anno iniziato a considerare i PROMs degni di entrare a pieno titolo nel processo di approvazione di alcuni farmaci¹⁵.

Vale però la pena di ricordare alcuni limiti. I questionari sono strumenti statici, che spesso evolvono troppo lentamente rispetto al cambiamento della realtà che devono invece cogliere. Possibili *bias* sono: il tempo da dedicare a rispondere ai quesiti, il luogo in cui viene effettuato il questionario, anche se auto-amministrato via *web*, la consapevolezza del paziente su una determinata questione, le caratteristiche socio-culturali¹⁶.

Secondo molti esperti, con l'avvento della tecnologia questa area di ricerca andrà incontro a un drastico cambiamento procedurale. Nuovi metodi consentiranno un maggiore distacco dell'utente e forse una maggiore oggettività nelle risposte.

Le *App* e i dispositivi intelligenti di archiviazione delle informazioni sono ottimi candidati per comprendere ogni tipo di esigenza: d'altronde già lo fanno in ambiti diversi.

Le esigenze di salute delle PLWH

Le esigenze di salute delle PLWH riguardano sia un'area "classica", ossia medica (salute fisica e psicologica dell'individuo, il rapporto con il sistema sanitario), sia un'area sociale/comportamentale (ciò che favorisce o ostacola il benessere dell'individuo)^{13,17}. Comprendere quale indicatore possa definire il peso di un bisogno legato alla salute è cruciale, sia che si valutino le fragilità di una persona (compresi i sintomi, se applicabile) sia che se ne vogliano misurare le potenzialità¹⁸. Spesso guardare entrambi i lati della medaglia può aiutare nella migliore definizione del bisogno, specialmente nel discernimento dei fattori strettamente legati all'HIV.

Quando si considerano gli indicatori per il rilevamento, non si deve dimenticare la presenza di due potenziali elementi di disturbo: le priorità della vita in un determinato momento, che possono interferire con l'interesse (o meno) per la propria salute, e la percezione pubblica della malattia. Diversamente, sarebbe difficile comprendere la ben nota difficoltà delle PLWH a progettare l'esistenza con visioni di ampio respiro¹⁹.

Dalla teoria alla pratica

Positive Voices è un progetto promosso da *Public Health England* e dallo *University College London*, con un comitato consultivo misto, supportato da sovvenzioni di aziende farmaceutiche. In particolare, in Inghilterra la sorveglianza nazionale sull'HIV fornisce dati clinici e demografici per il monitoraggio epidemiologico. Il completamento di questi dati con aspetti comportamentali e i bisogni di salute e/o sanitari riportati dai pazienti è una aggiunta - cruciale per i nostri fini - alla normale rilevazione epidemiologica. Quindi, lo studio controllato e randomizzato *Positive Voices* è stato progettato per sviluppare e valutare il metodo migliore per ottenere un dato rappresentativo e trasversale delle PLWH inglesi. Sono stati presi in considerazione tre aspetti della presa in carico: i servizi connessi all'HIV, i servizi connessi alla salute, i servizi sociali e assistenziali. Le conclusioni preliminari hanno messo in luce importanti lacune nella fornitura di servizi sociali e assistenziali, nonché di alcuni servizi connessi alla salute¹³.

Sigma Research è un gruppo specializzato nell'indagare aspetti sociali, comportamentali e di politica sanitaria relativi all'HIV e alla salute sessuale e fa parte della Facoltà di Sanità Pubblica e Politiche Sanitarie della *London School of Hygiene and Tropical Medicine*. Nel 2008, il gruppo *Terrence Higgins*

Trust e il Dipartimento di Salute hanno promosso un sondaggio nazionale chiamato “Di che cosa hai bisogno?”, che ha coinvolto più di 1000 persone con HIV, principalmente omosessuali (71% del campione). La gamma e l'estensione delle esigenze di assistenza medica e sociale, di supporto e di informazione rivelano sfide significative per i decisori e i fornitori di servizi, incluso il mandato di evitare conclusioni affrettate. Per maggiori dettagli si rimanda direttamente al *report*, ricordando che l'indagine è stata condotta 10 anni fa⁶.

Positive Perspectives^{12,20} e *HIV: l'aspettativa di vita*¹⁹ sono due diverse iniziative promosse, finanziate e condotte direttamente dalle aziende farmaceutiche tra il 2017 e oggi. Entrambe le iniziative consistono in un sondaggio europeo trasversale su circa un migliaio di PLWH e una sorta di gruppo di controllo/parallelo di persone sieronegative. La prima ha coinvolto persone che vivono con l'HIV e ricercatori, presenti nel comitato scientifico. La seconda ha coinvolto alcuni PLWH e specialisti clinici per il commento e la divulgazione dei risultati di un'indagine di opinione. Il primo studio ha prodotto numerose pubblicazioni in congressi internazionali e nazionali sull'HIV (i dati presentati riguardavano esperienze sulla diagnosi, la rivelazione dell'HIV-positività, le opinioni su farmaci antiretrovirali, sull'aderenza, sui desiderata rispetto a nuove formulazioni, ecc.); il secondo è sfociato in iniziative di comunicazione e sensibilizzazione (eventi giornalistici, siti web, ecc.). Le metodologie e gli scopi per cui vengono esplorate le esigenze delle PLWH sono molto diversi. La soddisfazione dell'attuale trattamento, ma anche la preoccupazione per gli effetti collaterali a lungo termine sono le tematiche principali, assieme alla scarsa volontà di pianificare la vita e al ricordo quotidiano di malattia (derivante dall'assunzione di pillole, dalla gestione delle comorbidità, ecc). Per maggiori dettagli si rimanda direttamente alle relazioni^{12,19,20}.

Le prospettive di salute a lungo termine delle persone che vivono con l'HIV in Europa è un sondaggio dell'associazione *patient-based European AIDS Treatment Group* (EATG). Questo studio trasversale con domande a risposta multipla ha coinvolto più di mille PLWH in sette Paesi europei nel 2016. Non esiste una pubblicazione scientifica dei risultati, presenti solo sul sito *web*. Le conclusioni evidenziano come sia necessaria una maggiore attenzione agli effetti collaterali e alle comorbidità. Per maggiori dettagli si rimanda direttamente alla fonte²¹.

Negli ultimi tre anni il marchio 4° 90, abilmente lanciato da Lazarus et al.²², è stato molto presente sia nelle relazioni ai congressi sia nelle tavole rotonde. La definizione è tanto intelligente quanto oscura: garantire che il 90% delle persone con soppressione della carica virale abbia una buona qualità

della vita correlata alla salute (HRQoL). Secondo gli autori, la HRQoL per le PLWH implica attenzione a due settori: comorbidità e qualità della vita auto-percepita. Ma quali siano i metodi e gli strumenti più appropriati da utilizzare per la loro rilevazione/valutazione pratica non è dato sapere. Questa mancanza (voluta?) di indicazioni è sfociata in un forte contrasto tra le numerose belle conversazioni di alto livello e i pochi articoli scientifici sul tema. Di questi, due sono dichiaratamente *opinion paper*, ossia interessanti reinterpretazioni del concetto di invecchiamento in buona salute^{18,23}. Inoltre, sono da citare i risultati preliminari di una presentazione alla Conferenza Mondiale AIDS 2018²⁴ sulla qualità della vita nelle cosiddette *fast-track cities*, ossia città a misura di paziente. Ancora: un interessante sondaggio lanciato nel giugno 2019 da UNAIDS si occupa della qualità della vita legata alla salute, cercando di studiare la correlazione tra benessere mentale e comportamenti a rischio²⁵.

Infine *Nadir*, una associazione italiana di pazienti, ha proposto esplicitamente una valutazione del 4° 90 in Italia attraverso un sondaggio trasversale a risposta multipla, costruito su quattro indicatori di stato di salute, cinque di benessere sociale e quattro di gestione di malattia, stimando che in Italia l'obiettivo del 4° 90 è raggiunto solo al 60%. Responsabili del mancato 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 cronica¹⁷.

Per finire

In un momento in cui gli *outcome* clinici tradizionalmente rilevanti di una patologia sono stati ampiamente raggiunti dalle opzioni terapeutiche disponibili, l'opinione dell'utente-paziente diviene l'altro polo del trattamento, quello cioè che ne "coronerebbe" il successo già comprovato sul piano medico. Ma siamo, metodologicamente e politicamente, pronti ad accettare questa nuova sfida? Così non sembra, anche se i pazienti esprimono continuamente i loro bisogni in vari modi.

Sono stati qui descritti i bisogni sia strettamente connessi alla terapia (relativi, per esempio, alla posologia e alla tollerabilità), sia derivanti dalla presenza costante di malattia, non essendo sempre facile tenerli separati. Le innovazioni intervengono su questi bisogni e possono avere conseguenze a 360 gradi. Si pensi, ad esempio, alle prossime formulazioni iniettive a lungo rilascio di alcuni farmaci antiretrovirali: esse saranno cruciali sia nell'aiutare

a “dimenticare” il peso quotidiano di malattia, sia a prevenire efficacemente il rischio di mancata aderenza. Negli studi clinici, le preferenze dei pazienti si sono rivelate già chiaramente²⁶⁻²⁸, così come nelle indagini conoscitive svolte per esplorare la potenziale preferenza e/o le potenziali criticità²⁹.

Cogliere, comunque, i bisogni e le preferenze di un portatore di patologia rimane un compito chiave per sostenere l’innovazione non solo farmaceutica, ma anche organizzativa e gestionale di una malattia.

Bibliografia

1. Trickey A, May MT, Ac Sterne J, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017; 4: e349 - e356.
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493-505.
3. UNAIDS. Agenda for zero discrimination in health-care settings (2017) - <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017-agenda-zero-discrimination-health-care>.
4. Ibarra-Barrueta O, Mora-Atorrasagasti O, Legarreta MJ, et al. Pilot study to develop and validate a questionnaire based on HIV symptoms index. *Farm Hosp* 2019; 43: 87-93.
5. Mounzer K, Brunet L, Fusco J, et al. Gastrointestinal disorders following initiation of dolutegravir, elvitegravir, raltegravir or darunavir. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), July 21-24, 2019, Mexico City. Abstract TUPEB221. For e-poster: <https://programme.ias2019.org//PAGMaterial/eposters/1373.pdf>.
6. Weatherburn P, et al. What do you need? 2007 - 2008: findings from a national survey of people diagnosed with HIV. London: Sigma Research 2009 - <http://oro.open.ac.uk/44975/>.
7. Gustavsson E. From Needs to Health Care Needs. *Health Care Anal* 2014; 22: 22-35.
8. Karimi M, Brazier J. Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics* 2016; 34: 645-9.
9. Kelly SG, Wu K, Tassiopoulos K, et al. Frailty is an independent risk factor for mortality, cardiovascular disease, bone disease and diabetes among aging adults with HIV. *Clin Infect Dis* 2018; 69: 1370-6. doi: 10.1093/cid/ciy1101.
10. Bristowe K, Clift P, James R, et al. Towards person-centred care for people living with HIV: what core outcomes matter, and how might we assess them? A cross-national multi-centre qualitative study with key stakeholders. *HIV Med* 2019; 20: 542-4. doi: 10.1111/hiv.12758.
11. MINISTERO DELLA SALUTE - Rapporto attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2016; Roma, ottobre 2017 - http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2651_allegato.pdf.
12. POSITIVE PERSPECTIVE STUDY - <http://www.livlife.com>.

13. Kall M, et al. 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.
14. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *BJA Education* 2017; 17: 137-44.
15. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols The SPIRIT-PRO Extension. *JAMA* 2018; 319: 483-94.
16. Choi BCK, Pak AWP. A catalog of biases in questionnaires. *Prev Chronic Dis* 2005; 2: A13.
17. Marcotullio S, Osorio D, Martini M, von Schläsler 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. DOI: 10.19198/JHA31453.
18. Guaraldi G, Milic J, Wu AW. What is the measure of success in HIV? The fourth 90: quality of life or healthy aging? *Eur Geriatr Med* 2019; 10: 267-74.
19. HIV IS: EXPECTATIONS FROM LIFE - <http://www.hivisjustapartofme.eu/expectations-from-life?location=country-eu>.
20. POSITIVE PERSPECTIVE STUDY - <https://www.viivhealthcare.com/en-gb/hiv-treatment-and-care/the-positive-perspectives-survey>.
21. LONG TERM HEALTH PERSPECTIVES OF PEOPLE LIVING WITH HIV IN EUROPE - <http://www.eatg.org/news/what-is-on-the-minds-of-plhiv-in-europe-in-terms-of-their-long-term-health/>.
22. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Barton SE, et al. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. *BMC Med* 2016; 14: 94. doi: 10.1186/s12916-016-0640-4.
23. Harris TG, Rabkin M, El-Sadr WM. Achieving the fourth 90: healthy aging for people living with HIV. *AIDS* 2018; 32: 1563-9.
24. Munderi P, et al. FAST-TRACK CITIES - Attaining 90-90-90 in Urban AIDS Responses. *AIDS* 2018, Session 193. - <https://www.hivvereniging.nl/en/aids2018/latest-news/1090-the-fourth-90>.
25. Webster P. UNAIDS survey aligns with so-called fourth 90 for HIV/AIDS. *Lancet* 2019; 393: 2188.
26. Swindells S, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 139 LB, 2019.
27. Orkin C, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: FLAIR week 48 results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 140 LB, 2019.
28. Kerrigan D, Mantsios A, Gorgolas M, et al. Experiences with long acting injectable ART: A qualitative study among PLHIV participating in a Phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE- 2) in the United States and Spain. *PLoS ONE* 2018; 13: e0190487.
29. Rusconi S, Marcotullio S, Cingolani A. Long-acting agents for HIV infection: biological aspects, role in treatment and prevention, and patient's perspective. *New Microbiol* 2017; 40: 75-9.

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.
-