

Tendenze

nuove

Numero Speciale 3/2021



Fondazione Smith Kline

Materiali di lavoro
su sanità e salute della
Fondazione Smith Kline

La scienza dell'implementazione: come supportare l'adozione efficace di pratiche basate sulle evidenze nella sanità moderna

Editor

Oriana Ciani

Passoni
EDITORE

Tendenze nuove

Rivista semestrale online

Issn: 2239-2378

Direttore Responsabile

Giuseppe Recchia

Comitato Editoriale

Alfredo Cesario, Lucio Da Ros, Alberto Malva,
Francesca Maria Quaglia

Comitato Scientifico

Elio Borgonovi, Ovidio Brignoli, Sebastiano Filetti,
Cristina Masella, Francesco Scaglione,
Antonio G. Spagnolo, Giuseppe Turchetti,
Mauro Zamboni

Direzione e Redazione

Fondazione Smith Kline
Via A. Fleming 2, 37135 Verona - Italia
Tel. ++39 045.505199
www.fsk.it - info@fsk.it

Tendenze Nuove

www.tendenzenuove.it

Personalità giuridica riconosciuta
(D.P.R. 917 del 9. 9. 1982)

Registrazione al Tribunale di Bologna
numero 7150 del 14-08-2001

Per le opere presenti in questo sito si sono assolti
gli obblighi dalla normativa sul diritto d'autore
http://www.mulino.it/legale/dl72_04.htm
e sui diritti connessi

<http://www.tendenzenuove.mulino.it/main/info>

Per collaborare alla rivista

“Tendenze nuove” pubblica articoli inviati
alla Redazione info@fsk.it sia su invito
del Comitato Editoriale che spontaneamente.
Il contenuto degli articoli dovrà essere coerente
con le finalità e la missione di Fondazione Smith Kline

Editore

Passoni Editore srl
Via Boscovich 61, 20124 Milano
Tel. (+39) 02 2022941 - Fax (+39) 02 29513121
info@passonieditore.it

Tendenze *nuove*

Numero speciale 3/2021

Indice

Prefazione	3
<i>Paola Roberta Boscolo, Elio Borgonovi</i>	
La scienza dell'implementazione: un utile complemento alla ricerca clinica	5
<i>Oriana Ciani, Lucio Da Ros</i>	
• Introduzione	5
• Perché c'è bisogno di IS: alcuni esempi	5
• La definizione di IS	7
• Ricerca clinica per la IS	8
• Caratteristiche, obiettivi e questioni degli studi di implementazione	10
• Tipi e disegni di studio di implementazione	13
• Modelli teorici di riferimento	16
• Framework CIFR (consolidated framework for implementation research)	19
• Framework RE-AIM	20
• Framework EPIS	21
• Le variabili di risultato	23

La Scienza dell'implementazione in medicina, come diffondere e applicare i risultati della ricerca clinica nella pratica quotidiana: la gestione di recenti pandemie 27

Giovanni Cenderello, Giuliano Rizzardini

- Introduzione 27
- Implementation Science e SARS COV2: cosa avremmo dovuto fare e cosa dovremmo fare 28
- Applicazione dell'IS nella prevenzione delle epidemie 30
- Esplorazione 31
- Pianificazione 34
- Implementazione 36
- Sostegno 39
- Conclusione 40

Oltre il COVID-19: come riportare il paziente con HIV al centro. Stato dell'arte e prospettive future: proposta di uso del framework EPIS 45

Simona Di Giambenedetto

- Introduzione 45
- Esplorazione 46
- Preparazione/adozione 47
- Implementazione attiva 48
- Sostegno 50
- Conclusione 51
- Riferimenti bibliografici 52

Conclusioni finali 54

Prefazione

Il ritmo e la capacità dirompente dell'innovazione in medicina da sempre ne fanno un ambito di studio affascinante. Nuove molecole, o l'utilizzo di molecole esistenti per nuovi scopi (*drug repurposing*), come miglioramenti nelle tecnologie diagnostiche e di cura, nuovi approcci e percorsi terapeutico-assistenziali, si susseguono con una frequenza sempre maggiore, ponendo sfide importanti a tutti gli attori della sanità. Sfide per la sostenibilità economica, ma soprattutto per i comportamenti e le scelte di servizio. Aziende sanitarie, fornitori, professionisti, pazienti e famiglie devono fare i conti con un forte dinamismo nei modelli di servizio, dettato non solo dal *core* dell'innovazione (nuovo farmaco o tecnologia che sia), ma soprattutto dai nuovi ruoli e competenze che si configurano, dai setting di cura abilitati dall'innovazione, con un bisogno continuo di produrre e analizzare le evidenze necessarie a supportare i cambi di paradigma. La digitalizzazione, l'aumento delle cure domiciliari o il maggior ricorso all'auto-cura possono decollare solo nel momento in cui siano comprovati ed accertati i relativi vantaggi clinici, economici, di qualità della vita e delle esperienze di cura.

Gli studi economici si sono troppo spesso focalizzati sulla diffusione delle innovazioni, vedendo l'adozione dell'innovazione come una scelta binaria, senza entrare nel merito dei processi di adozione e implementazione. La copiosa letteratura ci racconta infatti come alcune innovazioni si siano diffuse in una determinata popolazione di riferimento, con quale velocità e grazie a quali fattori propulsivi o ostacolanti. Solo negli ultimi anni è aumentata la consapevolezza circa l'importanza di comprendere i percorsi di diverse organizzazioni, e le azioni di medici, infermieri e pazienti nello sperimentare e routinizzare le innovazioni.

Così dall'incontro di diverse discipline, quali il management, l'economia sanitaria, la scienza delle professioni, la scienza dell'informazione, è nata la Scienza dell'Implementazione (*Implementation Science, IS*) che porta, tanto nei contesti organizzativi quanto nei centri dedicati alla ricerca clinica, un

nuovo approccio di raccolta e misurazione delle evidenze collegate all'introduzione di nuove soluzioni. Aumenta la sensibilità per l'efficacia interna ed esterna, per gli studi osservazionali prospettici e non necessariamente per la generalizzabilità dei risultati, confermando le influenze del contesto di adozione tanto care agli studi manageriali. L'implementation science (IS) si è traddotta pertanto in diversi modelli (*framework*) di supporto alle strategie di chi adotta, implementa, usa e porta a regime un'innovazione, se efficace. Interessante notare come l'IS porti nella ricerca clinica aspetti e metodologie nuove che abbinano alla misurazione quantitativa degli outcome, un'analisi qualitativa dei processi e delle percezioni di utilizzatori e utenti. Molte innovazioni nel real-world falliscono infatti non tanto per la mancanza di evidenze cliniche, ma per le barriere all'implementazione che tipicamente hanno poco a che fare con le caratteristiche dell'innovazione stessa, ma molto più con i valori, le preferenze, le routine e la cultura prevalente. L'IS sdogana l'approccio asettico della ricerca clinica ascoltando la voce di chi ne fa esperienza.

Il presente lavoro propone una descrizione inedita dell'IS, con una disamina attenta dei principali modelli teorici disponibili in letteratura, d'ispirazione per imprese e aziende sanitarie che stiano valutando quale sia la strategia e il percorso di implementazione più adeguato ad una determinata innovazione. L'unico rischio dell'IS è che i modelli e gli schemi proposti dalla letteratura si traducano poi in percorsi di adozione normativi delle innovazioni, minutamente e rigidamente dettagliati, che potrebbero limitare le forme di collaborazione naturali e spontanee registrate in contesti non-controllati e più creativi.

D'altro canto percorsi organici e non controllati hanno mostrato nella pratica una forte instabilità nei percorsi di adozione; si suggerisce pertanto il giusto equilibrio tra programmazione, guidata dall'IS, e sperimentazione, come auspicio per una maggior ricettività e capacità di innovazione dei sistemi sanitari.

Il modo migliore per evitare il rischio è quello di intervenire sulla cultura di coloro che sono chiamati a proporre e gestire processi di innovazione. L'innovazione delle conoscenze scientifiche, tecnologiche gestionali, organizzative e delle politiche di tutela della salute è un processo che deve essere governato da persone consapevoli dei benefici, ma anche delle difficoltà che devono essere affrontate e superate con rigore metodologico. Il presente contributo si propone come strumento utile per diffondere questa cultura da utilizzare specialmente in iniziative formative (*life long learning*) per professionisti e manager che hanno posizioni di responsabilità in istituzioni pubbliche e private.

La scienza dell'implementazione: un utile complemento alla ricerca clinica

Introduzione

L'esperienza rivela come dimostrare l'efficacia di un'innovazione non sia di per sé sufficiente a garantirne l'automatica assimilazione nella pratica clinica. Un filone di ricerca relativamente nuovo, la scienza dell'implementazione (*Implementation Science, IS*), si è sviluppato per studiare come migliorare e facilitare l'adozione di innovazioni, interventi e procedure di comprovata efficacia in modo da aumentare il loro impatto sulla salute pubblica.

La scienza dell'implementazione ha l'ambizione di seguire un metodo scientifico, e condivide pertanto molte caratteristiche e l'approccio rigoroso della ricerca clinica. Tuttavia, si distingue per finalità, metodi e ambiti di applicazione occupandosi di fattori che includono l'identificazione e la risoluzione degli ostacoli e dei facilitatori nell'adozione di innovazioni cliniche basate sull'evidenza.

In questo documento presentiamo brevemente la definizione, la storia e l'ambito dell'implementation science, in relazione al più noto e ampio settore della ricerca clinica.

Perché c'è bisogno di IS: alcuni esempi

Dati di letteratura indicano come spesso siano necessari quasi 17 anni per assorbire alcune innovazioni nella pratica clinica¹. Inoltre, meno della metà di queste vengono a fare parte delle attività di routine all'interno dei sistemi sanitari². Alcuni autori hanno concluso che, a causa di questo divario, la gran parte degli investimenti in ricerca biomedica ha

un impatto minimo sulla salute pubblica³.

In questo contesto, una **innovazione nell'erogazione e nell'organizzazione dei servizi** sanitari è intesa come un insieme di comportamenti, routine e modalità, insieme a qualsiasi tecnologia e sistema amministrativo associato, che sono:

- percepiti come nuovi da una parte dei portatori di interessi chiave;
- collegati alla fornitura o al sostegno dell'assistenza sanitaria;
- in discontinuità con la pratica precedente;
- tesi a migliorare i risultati di salute, l'efficienza amministrativa, il rapporto costo-efficacia o l'esperienza dell'utente;
- attuati mediante azioni pianificate e coordinate da individui, team o organizzazioni.

Tali innovazioni possono o meno essere associate a una nuova tecnologia sanitaria⁴.

Questo ritardo potrebbe essere attribuito al passo rapido della ricerca scientifica che, secondo alcuni, ha superato la capacità di assorbimento di innovazione (**absorptive capacity**) delle organizzazioni sanitarie o della società, in generale. In realtà, questo fenomeno è vecchio di secoli.

La letteratura di riferimento per IS riporta spesso di un caso esemplare di innovazione (i.e. creazione di team semi-indipendenti per promuovere la corretta implementazione di linee guida cliniche), che funzionava perfettamente nell'ala ovest di un reparto ma stentava a decollare nell'ala est dello stesso reparto, a un solo corridoio di distanza. Questo caso è noto come "**Six West problem**"⁵. Ancora, Bauer et al. descrivono un nuovo modello di cura per disturbo bipolare (Collaborative Chronic Care Model - CCM) che in oltre tre anni di follow-up in uno studio randomizzato aveva mostrato un impatto positivo significativo su una batteria di outcomes rilevanti. Tuttavia, a oltre un anno di distanza dalla pubblicazione dei risultati, nessuno dei 15 centri già coinvolti nello studio aveva inserito questa nuova modalità di cura tra le proprie routines⁶. Ulteriori esempi del ritardo tra la produzione di prove di efficacia e la diffusione di nuovi interventi si trovano nel lento assorbimento del vaccino contro il vaiolo, della penicillina o dell'insulina. Più recentemente, Bluestar, la prima app a ricevere l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) americana come terapia di prescrizione mobile per l'autogestione del diabete sulla base di studi preliminari, non ha mostrato successivamente alcun effetto sul controllo glicemico,

evidenziando l'importanza di fattori contestuali, come la preparazione del centro e l'addestramento degli utenti, nel determinare l'efficacia della app⁷. In ambito infettivologico, un recente lavoro ha studiato con un framework di diffusione dell'innovazione il caso delle nuove terapie per epatite C, evidenziando diversi fattori contestuali, come la cultura organizzativa o l'approccio a silos, il ruolo dei medici di base o l'elusione di alcuni passaggi nelle linee guida, quali ostacolanti o abilitanti della diffusione dei nuovi antivirali ad azione diretta⁸. Questi esempi contrastano con la rapida diffusione dei trattamenti antiretrovirali per l'HIV/AIDS, dove fattori contestuali, oltre all'efficacia del trattamento, hanno giocato un ruolo cruciale nella velocità di adozione su larga scala di un'innovazione⁹.

Questi e altri esempi di mancata adozione di innovazioni a livello ospedaliero o di cure primarie conferma che, oltre alla forza delle evidenze, è fondamentale riflettere sul contesto in cui queste dovrebbero essere assimilate, incluse le discipline professionali dei potenziali destinatari¹⁰.

La definizione di IS

Uno dei padri fondatori dell'IS è Rogers, che nella pubblicazione "Diffusion of innovations" (1962)¹¹ concettualizzò la diffusione dell'innovazione come **processo sociale** con molteplici determinanti, ben oltre le prove a sostegno dell'innovazione stessa. Altri autori hanno sottolineato altri aspetti contestuali, come **l'utilizzo della conoscenza** (*knowledge utilization*), o il trasferimento tecnologico (*technology transfer*), che non procede liberamente e autonomamente nemmeno all'interno delle singole organizzazioni¹².

La **definizione** più comune di IS è:

"...lo studio scientifico dei metodi per promuovere la diffusione sistematica dei risultati della ricerca o altre innovazioni di comprovata efficacia nella routine clinica, con lo scopo di migliorare la qualità ed efficacia dei servizi sanitari"¹³.

Quindi l'obiettivo di IS non è quello di stabilire se un'innovazione clinica ha un impatto sulla salute oppure no, ma piuttosto di **identificare e promuovere quei fattori che ne influenzano l'inserimento in routine organizzative**.

In altre parole, IS si focalizza su:

- **Identificare le barriere e i facilitatori dell'innovazione** su più livelli (soggetti in trattamento, providers, organizzazione, altri gruppi di stakeholder);

- **Sviluppare e applicare strategie di implementazione che superino le barriere e promuovano i facilitatori**, per sostenere l'adozione di innovazioni basate sulle evidenze.

Data questa definizione, IS è parente stretta di una serie di discipline che vanno dal management alla scienza delle organizzazioni, fino allo studio del comportamento individuale e dell'unità sociale, soprattutto in risposta a un cambiamento. La scienza dell'implementazione è contigua ad altri campi come quello del miglioramento della qualità, che di solito però inizia con un problema specifico piuttosto che con una nuova pratica da diffondere. Un altro campo attiguo è quello della tradizionale disseminazione dei risultati della ricerca, che di solito però si concentra sulle strategie di comunicazione, educazione e veicolazione di informazioni¹⁰.

Ricerca clinica per la IS

Da alcuni anni sta emergendo la necessità di spostare gli studi clinici dall'ambiente rarefatto del centro medico accademico, a quello più tipico di utilizzo dell'innovazione da testare. In altre parole, il focus della ricerca clinica si è ampliato per includere, nello stesso studio o in studi diversi, non solo la **validità interna** della valutazione (che dà priorità a isolare gli effetti del trattamento da ogni influenza esterna al fine di determinare se questo ha effettivamente un impatto), ma anche considerazioni di **validità esterna** (che dà priorità alla pertinenza e trasferibilità degli effetti del trattamento in situazioni in cui l'innovazione dovrà funzionare tipicamente). Questa tendenza ha portato al moltiplicarsi di studi clinici ispirati al concetto generale di “*effectiveness studies*”, “*practice-based research*”, “*pragmatic clinical trials*”¹⁴.

Tuttavia, gli esempi illustrati in precedenza mostrano come sforzi spostati sull'estremità “*effectiveness*” dello spettro di prove di efficacia non siano di per sé sufficienti a garantire un utilizzo routinario di un'innovazione clinica. Per di più, formazione e monitoraggio sulla eventuale innovazione non bastano a cambiare il comportamento dei providers, come rive-

Figura 1 - Dalla ricerca biomedica alla scienza dell'implementazione



lato da una meta-analisi Cochrane¹⁵. Quindi, per assicurare un impatto sulla salute pubblica, vanno studiati barriere e facilitatori per innovazioni di comprovata efficacia applicando metodi e strategie rigorose sviluppati nel campo emergente dell'IS (*figura 1*).

Forse la principale differenza tra ricerca clinica e IS è che quest'ultima si impegna attivamente a **capire il contesto** in cui viene introdotta un'innovazione clinica, piuttosto che controllarlo o semplicemente tollerarlo.

Mentre gli studi clinici si concentrano sulla comparazione degli effetti sulla salute di un'innovazione rispetto a un gruppo di confronto, gli studi di implementazione si concentrano sulla verifica di **strategie che possono aumentare la diffusione** e la sostenibilità dell'innovazione⁶. In termini di popolazione, questi studi sono simili a studi pragmatici di effectiveness, ma l'unità di **osservazione può anche essere a livello di provider** o di organizzazione^{16,17}. Man mano che si passa da *efficacy* a *implementation studies*, gli *outcomes* (e.g. accettabilità, appropriatezza, fattibilità, costi, sostenibilità) diventano di più breve periodo e relativamente più semplici da misurare, per ridurre al minimo il burden sui rispondenti e trattenerne nell'ambito dello studio soggetti di solito meno tolleranti rispetto a un protocollo di ricerca. Negli studi di implementazione il **coinvolgimento dei ricercatori** nei siti è drasticamente circoscritto, spesso limitato alla formazione di personale "endogeno" all'erogazione e all'utilizzo di indicatori semplici da valutare in remoto.

Progressivamente, assume importanza la misurazione di quella che gli inglesi chiamano **fidelity** dell'intervento, ovvero adattare appropriatamente al contesto la somministrazione dell'intervento stesso pur mantenendone i componenti principali, stabilendo a priori un piano per caratterizzare **cosa ha funzionato e cosa no** ("*formative evaluation*").

Per semplificare, quindi: il ricercatore clinico stabilisce l'efficacia teorica e reale di un'innovazione, la trasferisce allo scienziato dell'implementazione per testare i modi più efficaci per convincere gli utilizzatori a praticar-

la. Questa è una sintesi semplicistica perché suggerisce un flusso unidimensionale di attività. In realtà il processo è molto più iterativo e caratterizzato da adattamenti nell'innovazione stessa per aumentare il livello di validità esterna, pur preservando l'integrità rispetto ai suoi componenti principali.

Caratteristiche, obiettivi e questioni degli studi di implementazione

Gli “studi di implementazione” (o *implementation research studies*) strettamente parlando, sono lo strumento di indagine utilizzato dalla scienza dell'implementazione, per **valutare** (singoli) **interventi di implementazione** (cioè un metodo per migliorare l'adozione di un “intervento clinico”, come per esempio la formazione/training o un'ispezione/audit) **e/o strategie di implementazione** (come insieme di più interventi di implementazione) di un intervento sanitario, e non l'intervento sanitario stesso, oggetto di implementazione.

L'essere caratterizzata come Scienza, impone all'IS il ricorso all'approccio “scientifico” nella conduzione degli studi realizzati, la validità dei risultati ottenuti e la loro generalizzabilità.

Mentre gli studi che valutano l'efficacia dell'intervento sanitario sono di tipo “esplicativo” e vengono svolti in modalità controllate, spesso in sedi o con soggetti accuratamente selezionati, gli studi di implementazione vengono considerati **studi “pragmatici”** e, al fine di massimizzare la loro generalizzabilità ad altri contesti, vengono realizzati in ambiti eterogenei che, proprio per il tipo di indagine svolta, non possono, e non devono, essere “controllati” o standardizzati.

Pur utilizzando metodologie differenti (di cui si dirà nel seguito), in funzione degli obiettivi specifici e del contesto in cui sono svolti, tutti gli studi di implementation research devono rispondere ai principi propri del **metodo scientifico**, cioè:

- fornire risultati validi e affidabili;
- esplicitare le metodologie utilizzate, affinché soggetti terzi possano valutare se i processi seguiti siano adeguati, giustifichino le conclusioni raggiunte e siano ripetibili.

Uno studio di implementazione può essere condotto per:

- comprendere le modalità o i motivi per cui pratiche sanitarie, programmi o politiche cliniche e di salute pubblica, di cui si è dimostrata l'ef-

ficacia in un contesto sperimentale (evidence-based practice EBP) funzionino o meno nel mondo reale;

- apprendere interventi e strategie di implementazione adeguati a migliorare l'efficacia degli interventi sanitari di cui sopra;
- trasferire conoscenza, informare le parti interessate (operatori, pazienti, decisori, pagatori, policy makers), per migliorare comprensione, trasparenza e responsabilità nell'uso di EBP.

Sulla base di questi obiettivi, gli studi di implementazione acquisiscono dei tratti peculiari in ordine crescente di complessità¹⁸ (tabella 1):

- individuare “difetti”, barriere e fattori abilitanti nell'uso di una EBP nella realtà corrente; elaborare ipotesi generali da osservazioni di esempi specifici (**Esplorazione** o “*explore*”);
- descrivere il processo di implementazione di interventi sanitari nei contesti del mondo reale, identificare e descrivere le possibili cause agenti sul processo (**Descrizione** o “*describe*”);
- verificare se l'introduzione di un intervento sanitario influenza/determina (cioè è associabile causalmente) un miglioramento, come atteso, del risultato di salute e con quale livello di fiducia (“adeguato”, “plausibile”, “probabile”) (**Impatto** o “*influence*”);
- comprendere fenomeni complessi sottostanti l'introduzione di una nuova pratica e gli effetti del processo di implementazione sulla pratica stessa (**Esplorazione** o “*explain*”);
- prevedere, o aiutare ad anticipare, il possibile risultato dell'introduzione di una EBP (**Predizione** o “*predict*”).

Tabella 1 - Esempi di interrogativi (di implementazione) a cui dar risposta in studi di implementazione a seconda dei loro obiettivi

Obiettivo	Descrizione obiettivo	Interrogativo di implementazione
Esplorazione	Elaborare ipotesi generali da osservazioni di esempi specifici	Quali sono i possibili fattori e/o agenti responsabili di una buona attuazione di un intervento sanitario? E per migliorare o espandere un intervento sanitario?
Descrizione	Identificare e descrivere il processo di implementazione (di interventi sanitari) e le possibili cause agenti in esso	Qual è il contesto in cui avviene l'implementazione? Quali fattori agiscono in un dato contesto?

Impatto	Verificare se l'introduzione di un intervento sanitario è associabile causalmente con un miglioramento del risultato di salute come atteso	
Adeguito	Con sufficiente fiducia che l'intervento (e i risultati) si stanno verificando	La copertura dei beneficiari dell'intervento sta cambiando?
Plausibile	Con maggiore fiducia che l'esito sia dovuto all'intervento	Un risultato di salute è plausibilmente dovuto all'intervento implementato piuttosto che ad altre cause?
Probabile	Con un'alta probabilità (calcolata) che il risultato sia dovuto all'intervento	Il miglioramento dello stato di salute è dovuto all'attuazione dell'intervento?
Esplicazione	Sviluppare o espandere una teoria per spiegare la relazione tra i concetti, le ragioni del verificarsi degli eventi e il modo in cui si sono verificati	Come e perché l'attuazione dell'intervento produce effetti sul comportamento, sui servizi o sullo stato di salute in tutte le sue variazioni?
Predizione	Utilizzo di conoscenze o teorie precedenti per prevedere eventi futuri	Qual è il probabile corso della futura implementazione?

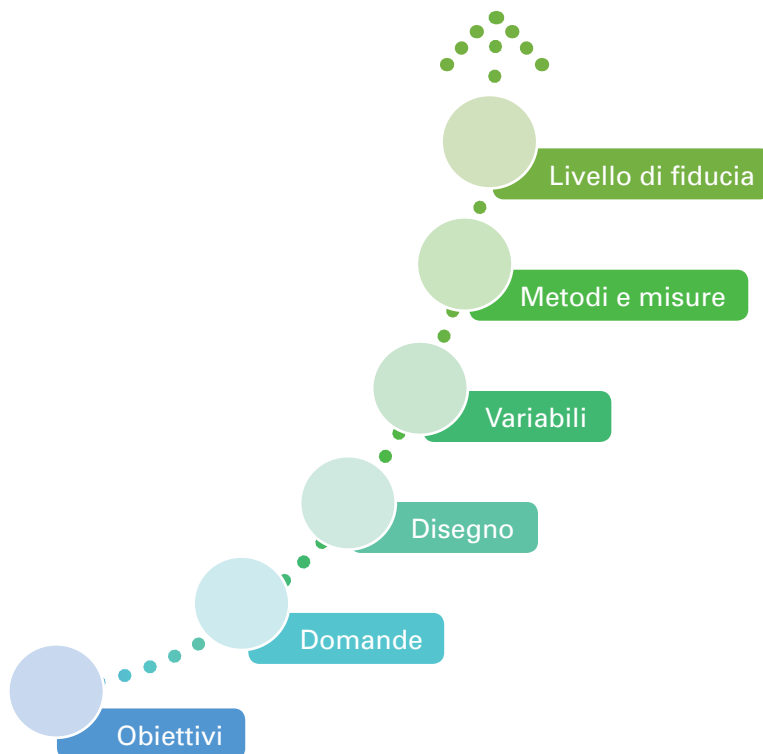
(adattata da¹⁶)

È chiaro che gli obiettivi determinano: **la domanda di ricerca da porsi** (ovvero la scelta degli interrogativi a cui dare risposta), le **variabili** da osservare e le loro **metodologie di misura**, il **tipo** e il **disegno** da utilizzare negli studi di implementazione (*figura 2*).

In particolare, valutazioni funzionali a decisioni programmatiche circa i processi di una strategia di implementazione possono richiedere un livello di **fiducia della stima** di “adeguatezza o plausibilità” per il gestore o il decisore, e conseguenti metodi che forniscano questi livelli di affidabilità.

Le differenze nel livello di fiducia richiesto determinano il dimensionamento del campione e la necessità di introdurre nel disegno gruppi di confronto paralleli o randomizzati.

Figura 2 - Studi di implementazione: gli obiettivi determinano le modalità con cui devono essere disegnati, condotti e valutati



Tipi e disegni di studio di implementazione

Gli **studi di osservazione del processo** di implementazione descrivono le caratteristiche di utilizzo di una EBP (o del suo mancato uso) nella pratica corrente. I dati di osservazione vengono raccolti prima, durante e/o dopo l'implementazione dell'intervento sanitario, senza che vi sia un feedback da parte dell'osservatore verso il team che implementa la soluzione e senza alcun intento di modificare il processo in corso. Si tratta di studi di osservazione dei fattori (barriere, facilitatori) che intervengono "spontaneamente" nel contesto in studio. Spesso sono utilizzati per la preparazione o lo sviluppo di una strategia di implementazione dell'intervento.

Gli studi **controllati** di valutazione dell'efficacia **dell'implementazione**, in cui il processo di implementazione beneficia del feedback durante lo studio, tipicamente comprensivo di momenti di verifica *in itinere* e di adattamento del processo, sono svolti al fine di valutare l'efficacia di una strategia di implementazione (che tipicamente prevede attività di formazione/apprendimento).

Disegni tipici di studi controllati sono a **gruppi paralleli**, randomizzati e prospettici, dove l'unità randomizzata può essere, in funzione dell'obiettivo e della strategia di intervento, il paziente, l'operatore sanitario, l'unità operativa, la clinica, la struttura, il servizio sanitario o il sistema stesso.

La **randomizzazione** può prevedere l'utilizzo in parallelo di diverse strategie di implementazione (per es. una strategia inclusiva di momenti di supporto o formazione verso una strategia che non li prevede), o l'introduzione della medesima strategia di implementazione, ma in tempi diversi dall'inizio dell'implementazione (c.d. **disegno "stepped wedge"**).

Qualora un disegno randomizzato non sia praticamente realizzabile, oppure politicamente o eticamente accettabile, possono essere utilizzati disegni "quasi-sperimentali", tra i quali uno dei più robusti¹⁹ è quello delle serie temporali interrotte (*interrupted time series* - ITS) che prevedono la misura in più punti temporali equamente distanziati (ad es. settimanale, mensile o annuale) prima e dopo un intervento di implementazione. Il disegno è particolarmente efficace nel caso in cui sia noto il momento temporale dell'intervento (solitamente possibile) o della strategia (più complicato, a meno che la strategia stessa non consista in un evento discreto, come l'entrata in vigore di una nuova policy).

Poiché risulta infondata anche l'assunzione che un processo ottimizzato di implementazione di una EBP sia sufficiente a garantire un miglioramento del risultato di salute nel contesto "reale" (in contrapposizione all'ambiente controllato in cui gli studi di *efficacy* ed *effectiveness* ne hanno dimostrato l'efficacia), per rispondere allo scopo di "migliorare la qualità ed efficacia dei servizi sanitari", citato come obiettivo finale dell'*Implementation Science*, è necessario quindi verificare anche l'efficacia sulla salute dell'intervento/EBP *implementato nel contesto reale*.

Vengono per tal motivo sempre più utilizzati i cosiddetti studi ibridi (di *effectiveness*-implementazione). La loro caratteristica è di prevedere a priori la valutazione sia dell'efficacia della strategia di implementazione (mediante la valutazione delle variabili di risultato o *outcome*, dell'implementazione – vedi nel seguito) sia dell'impatto sulla salute dell'intervento

sanitario/EBP messo in atto (valutazione di *outcome* di salute), con un'enfasi potenzialmente diversa sul tipo di valutazione dei due domini.

In letteratura^{20,21} vengono indicati tre tipi di studi ibridi:

Studi ibridi di tipo I: verificano l'impatto sulla salute di una EBP, raccogliendo esplicitamente dati sul processo di implementazione per facilitare i successivi sforzi di implementazione. Questo disegno viene tipicamente utilizzato preliminarmente a una prova di implementazione.

Studi ibridi di tipo II: verificano sia gli effetti dell'EBP sui risultati sanitari che gli effetti della strategia di implementazione sull'uso dell'EBP. Tali modelli vengono utilizzati quando c'è un sostanziale "slancio di implementazione" all'interno di un sistema clinico/sanitario, ma i dati sull'efficacia dell'intervento sono ancora in fase di consolidamento o solo indiretti. Pertanto, sia l'impatto della strategia di implementazione sull'utilizzo dell'EBP sia l'impatto dell'EBP sullo stato di salute sono i due obiettivi contemporanei di questi studi.

Studi ibridi di tipo III: verificano la capacità di una strategia di implementazione di migliorare l'uso di una EBP e raccolgono dati sull'impatto sulla salute dell'EBP durante l'implementazione. Questi modelli sono utili quando l'efficacia di un intervento è ben stabilita, ma non è chiaro quanto siano probabili gli effetti (attesi) nelle condizioni di implementazione. Alcuni sostenitori affermano che tutte le prove di implementazione che coinvolgono processi per migliorare i risultati di salute dovrebbero essere ibride di tipo III (*figura 3*).

Figura 3 - Tipologie di studi di implementazione



Uno studio di implementazione fornisce informazioni su variabili tipicamente divise in²²:

- **misure quantitative**, ottenute mediante *survey strutturate* e strumenti per valutare attitudine e comportamenti degli attori coinvolti, dati amministrativi, misura delle *baseline e delle variazioni nei tassi di utilizzo* di certe pratiche. A misure quantitative si associano di solito metodi di analisi quantitativa (es. statistiche descrittive e inferenziali);

- **misure qualitative**, che aiutano i ricercatori a capire i processi, in particolare quelli che emergono nel tempo, forniscono informazioni dettagliate sull'impostazione o sul contesto ed enfatizzano le voci dei partecipanti attraverso citazioni. Gli strumenti metodologici tipicamente utilizzati sono *interviste semi-strutturate, focus group, osservazioni dirette* dei processi (*clinici/sanitari*), *osservazioni etnografiche, revisioni documentali*. A misure qualitative si associano metodi di analisi qualitativa (es. coding, identificazione di temi emergenti).

Nella maggior parte dei casi sono impiegati **metodi misti**, per utilizzare combinazioni di misure quantitative e qualitative, integrandole in modo ottimale anziché tenerle separate, al fine di visualizzare i problemi da più prospettive, sviluppare una comprensione più completa di un problema, con cui gli studiosi di scienze della salute possono studiare nuove domande e iniziative, fenomeni complessi, costrutti e interazioni nello specifico contesto quotidiano, difficili da misurare nelle condizioni sperimentali.

Le **fonti** dei dati da valutare in uno studio di implementazione possono essere alcuni o tutti gli attori coinvolti nel processo di implementazione, ovvero **pazienti, operatori sanitari, organizzazioni, amministrazioni**, contesto ambientale, sociale, politico ed economico.

Modelli teorici di riferimento

Dietro il disegno di uno studio di implementazione in realtà deve esistere una teorizzazione del processo secondo il quale l'implementazione dell'innovazione possa funzionare. La complessità dei contesti in cui avviene l'implementazione, la molteplicità di fattori e livelli di interazione (pazienti, operatori, gruppi, unità organizzative) coinvolti richiedono una comprensione del processo e del contesto, al fine di poter effettivamente ed efficacemente adottare una EBP.

I fattori che possono influenzare l'implementazione di una nuova pratica sono molti, tipicamente interagiscono tra loro, cambiano nel tempo e possono essere valutati in uno studio di implementation research. Una teorizzazione dei fenomeni è quindi richiesta per poter generalizzare l'osservazione specifica del contesto di studio.

Con “**teoria**” si intende²⁰ una ipotesi circa le relazioni significative tra costrutti (variabili) o su come un meccanismo o un costrutto può cambiare il comportamento di un altro costrutto o risultato.

Una teoria può essere descritta da un “**modello**” semplificato che fa delle assunzioni circa specifiche relazioni causa-effetto tra variabili. Ogni costrutto nel modello può essere valutato e il modello testato per accettare o confutare la teoria. Sulla base dei risultati, il modello potrebbe richiedere un perfezionamento o essere rifiutato del tutto.

Per esempio, in una teoria del cambiamento si può utilizzare un modello in cui si ipotizza che l'impegno del management si tradurrà in risorse sufficienti per l'implementazione e in obiettivi di implementazione articolati dei leader in linea con le priorità organizzative (*figura 4*). Queste azioni di leadership servono ad aumentare la percezione organizzativa della priorità, che a sua volta porta a risultati di implementazione positivi (ad esempio, alta fedeltà del programma alla sua progettazione prevista).

Poiché impostare modelli accurati è complesso, di solito a causa della mancanza di evidenze, vengono spesso utilizzati i **framework** che fornisco-

Figura 4 - Modello di un possibile percorso di cambiamento



(adattata da²¹)

no un'ampia serie di costrutti che organizzano concetti e dati in modo descrittivo, senza specificare relazioni causali.

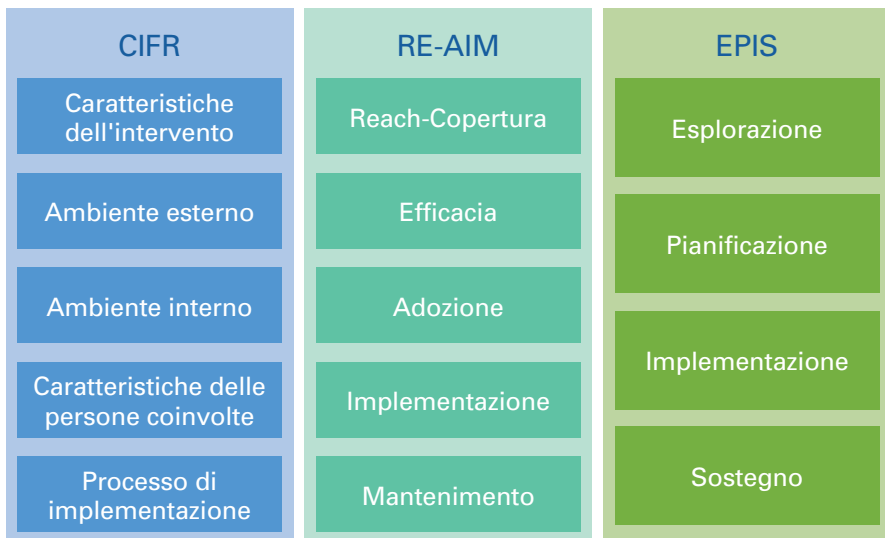
I framework sono utilizzati per concettualizzare e misurare i risultati (*outcome*) dell'implementazione, tramite **variabili di risultato** o **costrutti**, spesso organizzati in **dominii** che rappresentano indicatori di quanto, e relativamente a quale prospettiva, una certa (strategia di) implementazione stia effettivamente funzionando.

In letteratura sono stati messi a punto e proposti diversi framework che rappresentano una preziosissima risorsa per il disegno e l'esecuzione di studi di implementation research, giacché spesso forniscono una serie prescrittiva di passaggi che riassumono come l'implementazione dovrebbe idealmente essere pianificata ed eseguita.

L'uso sistematico di costrutti ben definiti consente inoltre sintesi più efficienti attraverso l'uso, ad esempio, di tecniche di analisi comparativa qualitativa.

La *figura 5* riassume tre esempi rilevanti di framework sviluppati per studi di implementazione, ma si rimanda alla letteratura e ai materiali disponibili sui siti istituzionali specifici dei vari framework per i dettagli.

Figura 5 - Esempi di framework sviluppati in studi di implementazione



CIFR = consolidated framework for implementation research

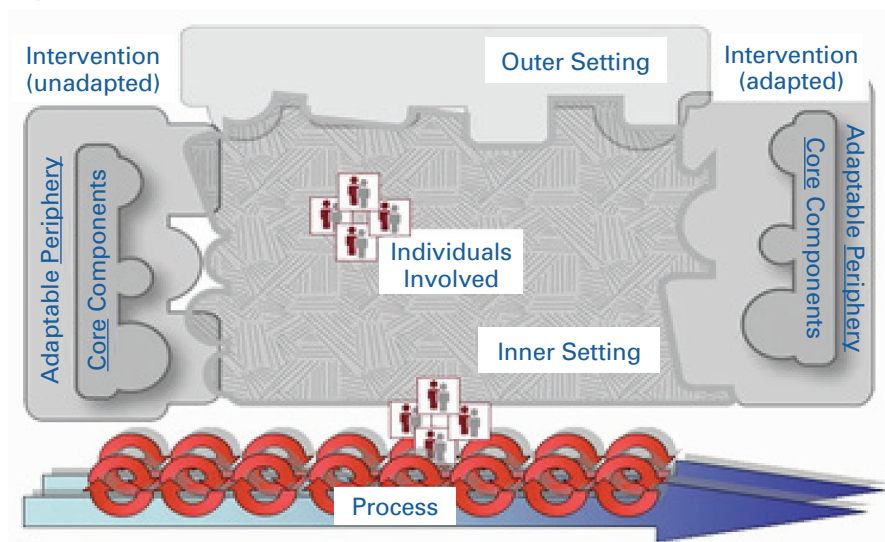
Framework CIFR (consolidated framework for implementation research)

Sviluppato per consolidare le varie teorie e termini usati nell'Implementation Research (vedasi: <https://cfirguide.org/>), il modello propone cinque **dominii**, a ciascuno dei quali vengono associati vari **costrutti**, che vengono ulteriormente specificati e definiti (di seguito riportati, come esempio, solo per il primo dominio) (*figura 6*):

I Caratteristiche dell'intervento: per il quale sono previsti i costrutti di

- 1.A Fonte dell'intervento
- 1.B Significatività e qualità delle prove
- 1.C Vantaggio relativo rispetto a soluzioni alternative
- 1.D Adattabilità
- 1.E Verificabilità su piccola scala
- 1.F Complessità
- 1.G Design, presentazione, assemblaggio
- 1.H Costi

Figura 6 - Schematizzazione del Framework CIFR



Da: <https://cfirguide.org/>

- II Ambiente esterno** (per es. bisogni e risorse dei pazienti, policy & incentivi)
- III Ambiente interno** (per es. organizzazione, sua cultura, coinvolgimento della leadership)
- IV Caratteristiche delle persone coinvolte** (convinzioni e capacità individuali)
- V Processo di implementazione** (pianificare, valutare e riflettere).

Framework RE-AIM

Il framework (cfr. <https://www.re-aim.org/>) consta di cinque elementi, o dimensioni, che si riferiscono agli interventi sul comportamento sanitario. È stato sviluppato per incoraggiare pianificatori di programmi, valutatori, lettori di articoli di riviste, finanziatori e responsabili politici a prestare maggiore attenzione agli elementi essenziali di programmi sanitari, inclusa la validità esterna, per migliorare l'adozione sostenibile e l'implementazione di interventi "evidence-based", efficaci e generalizzabili.

È stato utilizzato con successo per tradurre la ricerca in pratica e per aiutare a pianificare programmi e migliorare le loro possibilità di lavorare in contesti "reali". Il framework è stato utilizzato anche per comprendere i punti di forza e di debolezza dei diversi approcci alla promozione della salute e all'autogestione delle malattie croniche, come la consulenza di persona, i corsi di formazione di gruppo, la consulenza telefonica e le risorse Internet.

L'acronimo RE-AIM indica i cinque passaggi:

1. Reach, ossia **copertura** - Il numero assoluto, la proporzione e la rappresentatività delle persone che sono disposte a partecipare a una determinata iniziativa, intervento o programma e i motivi per cui sì, o perché no. La **questione** che ci si pone è "*Chi deve essere raggiunto, come raggiungo la popolazione target con l'intervento?*"

2. Efficacia - L'impatto di un intervento su risultati individuali, compresi i potenziali effetti negativi, e l'impatto più ampio, compresa la qualità della vita e i risultati economici, la variabilità tra i sottogruppi (generalizzabilità o eterogeneità degli effetti). La **questione** che ci si pone è "*Come faccio a sapere che il mio intervento è efficace?*"

3 Adozione - Il numero assoluto, la proporzione e la rappresentativi-

tà delle strutture e degli agenti di intervento (persone che forniscono il programma) che sono disposti a iniziare un programma e perché. Nota: l'adozione può avere molti livelli (annidati), ad es. personale sotto un supervisore sotto una clinica o una scuola, sotto un sistema, sotto una comunità. La **questione** che ci si pone è *“Come sviluppo il supporto organizzativo per fornire il mio intervento?”*.

4. Implementazione - Nell'organizzazione si riferisce alla fedeltà degli agenti di intervento ai vari elementi delle funzioni o componenti chiave di un intervento, compresi la coerenza della consegna come previsto, il tempo e il costo dell'intervento. È importante sottolineare che include anche gli adattamenti apportati agli interventi e alle strategie di attuazione. La **questione** è *“Come posso assicurarmi che l'intervento venga consegnato correttamente?”*.

5. Mantenimento - A livello di **organizzazione** è la misura in cui un programma o una politica diventa istituzionalizzata o entra a far parte delle pratiche e delle politiche organizzative di routine. A livello **individuale**, il mantenimento è stato definito come gli effetti a lungo termine di un intervento dopo che un programma di implementazione è stato completato. Domanda: *“Come incorporo l'intervento in modo che venga erogato nel lungo termine?”*.

Framework EPIS

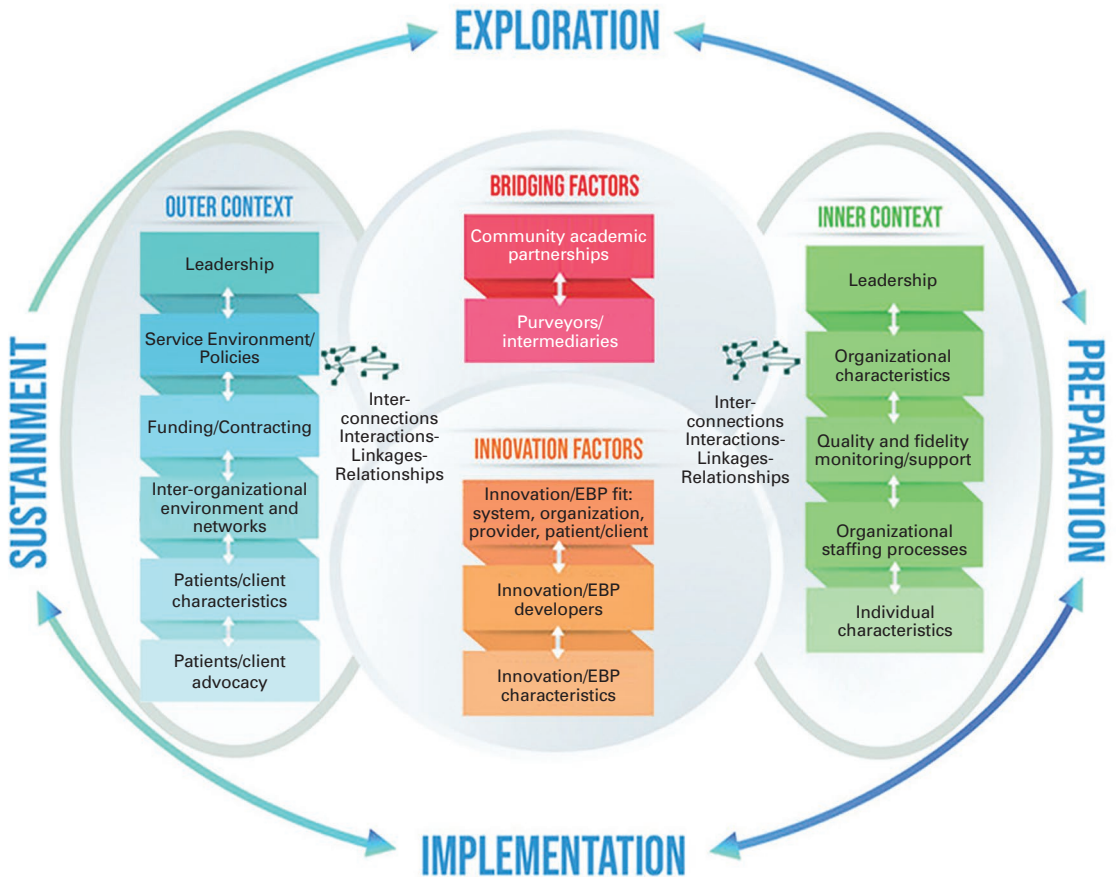
Proposto in letteratura²³ (vedasi anche <https://episframework.com/>) si articola su quattro fasi, per ciascuna delle quali suggerisce la valutazione di fattori afferenti a quattro dimensioni (**contesto interno, contesto esterno, fattori di collegamento, fattori di innovazione**) e alle loro intercorrelazioni.

Le fasi sono (figura 7):

Esplorazione: in cui un sistema di servizi, un'organizzazione, un gruppo di ricerca o altri stakeholder considerano i bisogni di salute emergenti o esistenti dei pazienti, dei clienti o delle comunità e lavorano per identificare le migliori EBP per soddisfare tali bisogni, e successivamente decidono se adottare l'EBP identificato.

Pianificazione: i cui obiettivi primari sono identificare potenziali barriere e facilitatori dell'implementazione nei contesti esterni e interni, valutare ulteriormente le esigenze di adattamento e sviluppare un piano detta-

Figura 7 - Schematizzazione dell'EPIS Implementation Framework



<https://episframework.com>

gliato per capitalizzare i facilitatori dell'implementazione e affrontare le potenziali barriere.

Implementazione: nella quale l'utilizzo della EBP viene avviato e impiegato nel sistema e/o nell'organizzazione.

Sostegno: durante il quale le strutture, i processi e i supporti del contesto esterno e interno sono organizzati in modo che l'EBP continui a essere erogata, con o senza qualche adattamento, per realizzare il conseguente impatto sulla salute pubblica.

Le variabili di risultato

Per valutare i risultati di una o più strategie di implementazione è dunque necessario specificare quali sono gli aspetti di interesse nella risposta all'implementazione, cioè i risultati con essa ottenuti (ad esempio "l'accettabilità di un intervento" piuttosto che "la diffusione dell'adozione dell'intervento").

Le **variabili di risultato** dell'implementazione sono utilizzate come indicatori di quanto bene funzioni una strategia di implementazione. La tassonomia più comunemente utilizzata in letteratura^{24,25} propone, le seguenti variabili di risultato:

- **accettabilità**: percezione delle parti interessate (ad es. consumatori/pazienti, fornitori/operatori sanitari, manager, decisori politici) che un intervento è "gradevole/piacevole", "credibile", "vantaggioso";

- **adottabilità**: l'intenzione, l'intento iniziale o l'impegno a utilizzare il nuovo intervento;

- **appropriatezza**: l'adeguatezza dell'intervento (o la sua "rilevanza", "utilità", "compatibilità", "praticabilità") percepita in un particolare contesto o per un particolare pubblico di destinazione (ad esempio fornitore o consumatore) o problema;

- **fattibilità**: la misura in cui un intervento può essere effettuato (o la sua "praticabilità", "adeguatezza all'uso quotidiano") in un particolare contesto od organizzazione;

- **fedeltà**: il livello di aderenza dell'intervento, o il grado con cui l'intervento è stato implementato come originariamente progettato nel protocollo, piano o policy da adottare;

- **costi (della strategia) di implementazione**: inteso come i costi incrementali della strategia di implementazione utilizzata nel particolare contesto (mentre il *costo totale di implementazione* include anche il *costo dell'intervento* stesso);

- **copertura**: il grado con cui la popolazione che potrebbe beneficiare dell'intervento lo riceve di fatto (può anche misurare l'*accesso al servizio*, la *diffusione del servizio* o l'*efficacia della copertura*)

- **sostenibilità**: il grado in cui il servizio viene mantenuto o istituzionalizzato/incorporato/diventa di routine in un certo contesto.

La *tabella 2* riporta una proposta di tassonomia di variabili di risultato vs. contesto di analisi vs. rilevanza per stadio di implementazione vs. tipologie di misura.

Tabella 2 - Tassonomia degli outcome di implementazione

Variabile di risultato da misurare	Contesto di analisi	Stadio di implementazione rilevante per la misura	Misure e metodi
Accettabilità	Erogatore/ consumatore a livello individuale	Iniziale per Adozione In corso per Penetrazione Tardo per Sostenibilità	Survey Analisi qualitative o semi-strutturate Dati amministrativi
Adottabilità	Erogatore/ organizzazione o struttura	Iniziale - Medio	Dati amministrativi Osservazioni Analisi qualitative o semi-strutturate Survey
Appropriatezza	Erogatore/ consumatore/ Organizzazione o struttura	x	Survey Interviste qualitative o semi strutturate
Fattibilità	Erogatore/ organizzazione o struttura	Iniziale (durante l'adozione)	Survey Dati amministrativi
Fedeltà	Erogatore/	Iniziale - Medio	Osservazioni Checklist Segnalazioni spontanee
Costo di Implementazione	Erogatore/ organizzazione o struttura	Iniziale per Adozione e Fattibilità In corso per Penetrazione Tardo per Sostenibilità	Dati amministrativi
Penetrazione	Organizzazione o struttura	Medio - Tardo	Audit del caso Checklist
Sostenibilità	Amministrazioni Organizzazione o struttura	Tardo	Audit del caso Interviste semi strutturate Questionari Checklist

(adattata da²⁴)

Riferimenti bibliografici

1. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J Roy Soc Med* 201; 104: 510-20. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.110180>.

2. Grant J, Green L, Mason B. Basic research and health: a reassessment of the scientific basis for the support of biomedical science. *Res Eval* 2003; 12: 217-24. <https://doi.org/10.3152/147154403781776618>

3. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374: 86-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60329-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60329-9).

4. Greenhalgh T, Robert G, Macfarlane F, et al. Diffusion of innovations in service organizations: systematic review and recommendations. *Milbank Q* 2004; 82: 581-629. doi:10.1111/j.0887-378X.2004.00325.x

5. Adler PS, Kwon S-W, Singer JMK. The “six-west” problem: Professionals and the intraorganizational diffusion of innovations, with particular reference to the case of hospitals. In Working paper 3-15. Los Angeles, CA: Marshall School of Business, University of Southern California. 2003.

6. Bauer MS, Kirchner J. Implementation science: what is it and why should I care? *Psychiatry Res* 2020; 283: 112376. doi:10.1016/j.psychres.2019.04.025.

7. Agarwal P, Mukerji G, Desveaux L, et al. Mobile app for improved self-management of type 2 diabetes: multicenter pragmatic randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019; 7: e10321.

8. Marshall AD, Hopwood M, Grebely J, Treloar C. Applying a diffusion of innovations framework to the scale-up of direct-acting antiviral therapies for hepatitis C virus infection: identified challenges for widespread implementation. *Int J Drug Policy* 2020; 86:102964.

9. Colditz GA, Emmons KM. The promise and challenge of dissemination and implementation research. In: Brownson, RC, Colditz GA, Proctor, EK. (Eds.), *Dissemination and Implementation Research in Health*, second ed. Oxford University Press, Oxford 2018. pp. 1-18.

10. Ferlie E, Fitzgerald L, Wood M, Hawkins C. The nonspread of innovations: the mediating role of professionals. *Acad Manag J* 2005; 48: 117-34. <https://doi.org/10.5465/amj.2005.15993150>.

11. Ferlie E, Fitzgerald L, Wood M, Hawkins C. The nonspread of innovations: the mediating role of professionals. *Acad Manag J* 2005; 48: 117-34. <https://doi.org/10.5465/amj.2005.15993150>.

12. Dearing JW, Kee KF, Peng T-Q. Historical roots of dissemination and implementation science. In: Brownson RC, Colditz GA, Proctor EK (Eds.), *Dissemination and Implementation Research in Health*, second ed.

Oxford Univ Press, Oxford, 2018 . pp. 47-61.

13. Eccles MP, Mittman BS. Welcome to implementation science. *Implement. Sci* 2006; 1: 1. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-1-1>.

14. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research- “Blue Highways” on the NIH roazMA 2007; 297: 403–6. <https://doi.org/10.1001/jama.297.4.403>.

15. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD000259. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000259.pub3>.

16. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, et al. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci* 2009; 4: 50. DOI: 10.1186/1748-5908-4-50.

17. Harvey G, Kitson A. PARIHS revisited: from heuristic to integrated framework for successful implementation of knowledge into practice. *Implement Sci* 2016; 10: 33. <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0398-2>.

18. Peters D H, Adam T, et al. Implementation Research: what it is and how to do it. *BMJ* 2013; 347: f6753. <https://doi.org/10.1136/BMJ.F6753>.

19. Hudson J, Fielding S, Ramsay C. Methodology and reporting characteristics of studies using interrupted time series design in healthcare. *BMJ* 2019; 347: f6753. <https://doi.org/10.1136/BMJ.F6753>.

20. Curran GM, Bauer M, Mittman B, et al. Effectiveness-implementation hybrid designs: combining elements of clinical effectiveness and implementation research to enhance public health impact. *Med Care* 2012; 50: 217- 26. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3182408812>.

21. Bauer MS, Damschroder L, Hagedorn H, et al. An introduction to implementation science for the non-specialist. *BMC Psychol* 2015; 3: 32. <https://doi.org/10.1186/s40359-015-0089-9>.

22. Creswell JW, Klassen AC, Plano Clark VL, Clegg Smith K. Best practices for mixed methods research in the health sciences. In: Research NIH OBSS. Bethesda: National Institute of Health; 2011.

23. Aarons GA, Hurlburt M, McCue Horwitz S. Advancing a conceptual model of Evidence-Based Practice implementation in public service sectors. *Adm Policy Ment Health* 2011; 38: 4-23. DOI 10.1007/s10488-010-0327-7.

24. Proctor E, Silmere H, Raghavan R, et al. Outcomes for implementation research: conceptual distinctions, measurement challenges, and research agenda. *Adm Policy Ment Health* 2011; 38: 65-76. <https://doi.org/10.1007/s10488-010-0319-7>.

25. Peters DH, Tran N, Adam T, Ghaffar A. Implementation research in health: a practical guide. Alliance for Health Policy and Systems Research, World Health Organization. 2013 https://www.who.int/alliance-hpsr/resources/publications/alliancehpsr_irpguide.pdf?ua=1

La Scienza dell'implementazione in medicina, come diffondere e applicare i risultati della ricerca clinica nella pratica quotidiana: la gestione di recenti pandemie

Introduzione

Nel giugno del 2008, in un editoriale sul *New England Journal of Medicine*, Wright si domandava “Se il mondo fosse realmente pronto per la prossima pandemia influenzale”¹. L'articolo era mirato ad evidenziare le difficoltà incontrate negli anni precedenti per lo sviluppo di un vaccino efficace nei confronti dell'influenza aviaria H5N1. In quell'articolo in particolare veniva evidenziata la difficoltà nell'utilizzo delle uova di pollo come base per la produzione della proteina influenzale e delle emazie di pollo o tacchino quale bersaglio per valutare l'efficacia del medesimo. Dieci anni più tardi Oppenheim e Gallivan² hanno testato l' "Epidemic Preparedness Index" che valutava la capacità delle diverse nazioni di rispondere ad una epidemia. Questo indice valuta: i) le strutture sanitarie (sorveglianza, urbanizzazione, forza lavoro sanitaria, capacità ospedaliera e coordinamento); ii) le strutture fisiche (acqua e sanificazione, strade, telefonia, internet, logistica); iii) la capacità istituzionale (stabilità politica, corruzione, efficacia burocratica, presenza di conflitti armati, omicidi, presenza di registro anagrafico); iv) le risorse economiche.

L'indice è stato applicato a 188 paesi nel mondo rivelando che solo America del Nord ed Europa presentavano la capacità di rispondere in maniera efficace ad una pandemia. Problemi maggiori venivano segnalati in Asia ed Africa.

Dopo neanche 12 mesi dalla pubblicazione, questi risultati sono stati sconfessati dalla realtà, poiché la pandemia COVID-19 ha evidenziato le la-

cune presenti pressoché ovunque nel mondo. Al 25 maggio del 2021 le infezioni da SARS-COV-2 ammontavano a 167.416.621 e i decessi a 3.475.888³, di cui oltre 125.000 solo in Italia. Questa epidemia ha così dimostrato che anche le nazioni più “evolute” non avevano rispettato i dettami della politica WHO indicata nel documento del 2009 a cura del Global Influenza Programme intitolato “Pandemic Influenza Preparedness and Response”⁴.

In particolare, non erano state preparate le misure da mettere in atto per far fronte ad una escalation dei servizi sanitari (formazione personale, rifornimenti DPI, forniture di materiale essenziale per il supporto respiratorio).

L’uso dell’Implementation Science (IS) in questo contesto sarebbe servito a programmare gli interventi, trasferire agli operatori le conoscenze tecniche e scientifiche utili per gestire in sicurezza la pandemia e limitare la diffusione dell’infezione nella popolazione e tra gli operatori sanitari.

Ma i Dipartimenti di Malattie Infettive non conoscono solamente questa pandemia. Da decenni affrontano un’altra pandemia che nel secolo scorso ha causato oltre 33 milioni di morti, e oggi interessa ancora 38 milioni di persone: **l’infezione da HIV**⁵. Oggi i pazienti in terapia antiretrovirale di combinazione (cART) e con carica virale (HIV-RNA) negativa da almeno 6 mesi non sono in grado di trasmettere l’infezione; il raggiungimento degli obiettivi definiti dal WHO del 90-90-90 (diagnosticare il 90% degli affetti, prendere in carico in centri specialistici almeno il 90% dei pazienti, e in almeno il 90% di questi ottenere la soppressione della carica virale) diviene cruciale per fermare l’epidemia. Raggiungere i casi non diagnosticati (il così detto “sommerso”), per farli emergere e applicare una strategia di *Treatment as prevention* (TASP) in accordo con le raccomandazioni delle principali società scientifiche internazionali^{6,7}, permetterebbe di limitare la catena di trasmissione.

Il nostro lavoro cercherà di declinare e dettagliare i punti in cui l’IS potrebbe essere d’ausilio all’infettivologo nella sua battaglia quotidiana nei confronti delle pandemie come COVID-19 e HIV.

Implementation Science e SARS-COV-2: cosa avremmo dovuto fare e cosa dovremmo fare

Nel 2004 Anderson et al.⁸ in un numero speciale dei proceedings della Royal Society intitolata “Emerging Infections what have we learnt from SARS?” definivano 5 punti fondamentali per controllare un’infezione emergente:

1. identificazione del nuovo agente;
2. sviluppo di metodiche diagnostiche specifiche per eseguire la diagnosi;
3. sviluppo di protocolli per ridurre morbilità e mortalità;
4. stima dei fattori epidemiologici chiave;
5. implementazione di interventi di sanità di pubblica specifici per contenere la diffusione dell'infezione.

Nel medesimo lavoro gli autori evidenziavano la necessità di essere pronti a rispondere a un'infezione simile a SARS, ma che fosse contagiosa già in fase pre-sintomatica o addirittura in assenza di sintomi, poiché tale agente virale avrebbe rappresentato la vera sfida per la sanità pubblica mondiale.

Il 31 dicembre 2019 le autorità cinesi comunicavano la comparsa di un cluster di polmoniti di origine virale causate da un agente sconosciuto nell'area di Wuhan, provincia di Hubey; il 24 gennaio 2020 in Europa veniva descritto il primo caso e veniva già eseguita la prima diagnosi in PCR⁹.

I primi due requisiti dettati da Anderson nel 2004 erano stati soddisfatti: si era infatti già riusciti ad identificare l'agente e a produrre un kit diagnostico in tempi rapidi atto a porre la diagnosi. I protocolli terapeutici per ridurre mortalità e morbilità si sono poi succeduti a velocità rapidissima prendendo in esame differenti molecole: idrossiclorochina con o senza azitromicina¹⁰, immunomodulanti¹¹, antivirali¹², steroidi¹³ ed eparina.

Alcuni farmaci sono stati esclusi per inefficacia (idrossiclorochina, inibitori delle proteasi), tocilizumab¹¹, tossicità (idrossiclorochina)¹⁴ e solamente tre molecole entro l'estate del 2020 sono rimaste quali caposaldo della terapia:

- remdesivir¹⁵
- desametasone¹³
- eparina a basso peso molecolare^{16,17}.

Quindi possiamo considerare che anche il terzo punto fondamentale sia stato rispettato, come del resto la descrizione degli elementi epidemiologici chiave dell'infezione¹⁸. Va detto che durante l'epidemia di coronavirus si è consolidata una nuova cultura di reporting e comunicazione di ricerche e studi scientifici. Date le circostanze, un rapido scambio di informazioni ed evidenze, per esempio attraverso manoscritti in preprint, si è rivelato essenziale per caratterizzare meglio il modello di trasmissione del virus, il suo profilo virologico, il periodo di incubazione, la presentazione clinica dei pazienti COVID-19 e prove affidabili sulla sicurezza e l'efficacia degli interventi messi in atto¹⁹. Tutto questo

ha contribuito ad accelerare lo sviluppo di nuovi sistemi diagnostici, dispositivi e vaccini, a informare il processo decisionale con le ultime evidenze complete disponibili e, in definitiva, a salvare vite umane nella lotta contro il COVID-19.

Il principale elemento non soddisfatto è stato la mancanza di un programma coordinato per gli interventi di sanità pubblica, inteso come *contact tracing* e altri interventi sulla popolazione per ridurre i contatti, o misure di protezione degli operatori sanitari oltretutto dei pazienti non affetti dalla patologia pandemica. Tutti questi elementi erano già stati definiti e dettagliati nel documento WHO 2008⁴ perché supportati da abbondante produzione scientifica; ma nessuna nazione al mondo aveva implementato e preparato tali misure.

Il ruolo chiave dell'IS sarebbe stato quello di indicare le strategie più adatte a mettere in atto quelle misure raccomandate: invece né i medici, né i decisori politici né tantomeno le Agenzie nazionali hanno preparato quelle misure che sarebbero state necessarie per controllare l'avvento della pandemia. Nessun sistema efficace di *contact tracing* era stato predisposto, nessun software adatto a tale scopo né una rete integrata ospedale-territorio era stata definita per gestire una patologia altamente contagiosa o per poter gestire al loro domicilio pazienti non gravi. Inoltre, il personale ospedaliero non aveva mai messo in pratica percorsi e operazioni di vestizione e svestizione per la corretta gestione dei DPI e tali procedure erano rimaste solo teoria, scritte sui protocolli e mai simulate.

Applicazione dell'IS nella prevenzione delle epidemie

La miglior strategia utilizzabile nel contesto appena citato potrebbe essere rappresentata da uno studio esplorativo mirato ad evidenziare i motivi che non hanno permesso l'applicazione delle strategie per la prevenzione delle pandemie già dettata dal WHO.

In particolare riteniamo che l'utilizzo di un framework Exploration-Preparation-Implementation-Sustainment (EPIS)²⁰, articolandosi su quattro fasi (Esplorazione, Pianificazione, Implementazione, Sostegno) e richiedendo la valutazione di fattori afferenti a quattro dimensioni (contesto interno, contesto esterno, fattori di collegamento, fattori di innovazione) e alle loro inter-correlazioni può permettere di chiarire come strutturare gli interventi futuri.

Esplorazione

Le condizioni epidemiologiche attuali descrivono bene quale sarebbe stato il bisogno della società italiana o europea in questa circostanza: aver preparato ed implementato un “pacchetto” di attività (*bundle*) per la gestione di un'infezione emergente trasmissibile per via aerea, che potremmo definire “bundle-pandemico” (*tabella 1*); tale bundle avrebbe dovuto comprendere differenti elementi:

- una rete internazionale per la rapida caratterizzazione dell'infezione e trasmissione dati;
- un sistema di task force nazionale per la gestione pandemica;
- una rete regionale per il coordinamento e la rapida integrazione tra ospedale e territorio in caso di ricovero, notifica e *contact tracing*;
- un riferimento di percorsi definiti e simulati all'interno delle singole realtà ospedaliere per la gestione dei casi sospetti;
- la presenza di personale correttamente formato e certificato per l'utilizzo dei DPI in particolare per l'uso dei respiratori FFP2 ed FFP3 (*fit test*)²¹.

I fattori che hanno impedito l'implementazione di queste misure possono essere valutati dai seguenti punti di vista:

Contesto esterno

Il sotto-finanziamento del settore prevenzione, che in Italia rappresenta solamente il 5% della spesa sanitaria globale, secondo il rapporto OASI di CERGAS Bocconi²² è verosimilmente il principale responsabile del livello di bassa preparazione del SSN all'evento pandemico. Inoltre, la costante riduzione dei fondi alla Sanità²³ con il parziale smantellamento dei dipartimenti di prevenzione²⁴ e delle strutture di Malattie Infettive²⁵, in ottemperanza al Decreto Ministeriale 02 Aprile 2015, hanno rappresentato un ulteriore elemento esterno che ha limitato la messa in opera di quelle strategie preventive e la diminuzione della cultura necessaria per contrastare una pandemia. Inoltre, oltre all'aspetto finanziario, c'è un elemento culturale: l'errata convinzione di aver sconfitto le malattie infettive e di averle relegate al secolo scorso, ha reso ancora più difficile sviluppare politiche nel rispetto delle politiche “*One Health*”²⁶. Il piano pandemico nazionale del 2006, redatto dal Ministero della Salute²⁷ e in vigore fino all'approvazione ufficiale del piano pandemico 2021-2023, definiva con precisione le diverse fasi e le azioni da intraprendere e soprattutto istituiva un percorso specifico di formazione per gli operatori; in realtà le raccomanda-

zioni di principale interesse non sono state implementate. Pertanto, a livello politico-sociale non è stata colta l'importanza del pianificare e mettere in atto tutte quelle misure che avrebbero potuto mitigare l'impatto di un'infezione a trasmissione respiratoria. Inoltre la protezione della privacy e l'applicazione dei dati personali in conformità al regolamento Europeo 679/2016²⁸ hanno rappresentato un ostacolo importante ad esempio allo sviluppo di metodiche di *contact tracing*.

Oltre a questo, limiti che pertengono settori diversi da quello sanitario, hanno avuto un ruolo importante. Per esempio, la pesante razionalizzazione realizzata nei sistemi di trasporto pubblico ha facilitato l'affollamento dei mezzi pubblici che ha rappresentato uno dei principali mezzi di diffusione in Italia²⁹.

Contesto interno

Barriere all'implementazione del "bundle pandemico", interne all'organizzazione del servizio sanitario nazionale, sono state rappresentate dal ridotto numero di medici ed infermieri assegnati alle strutture³⁰ che avrebbero dovuto essere la guida nella risposta pandemica (Malattie Infettive e Dipartimenti di Prevenzione) e dalla scarsa attenzione rivolta anche dai pochi specialisti in Malattie Infettive ed Igiene al tema delle pandemie influenzali che non ha mai rappresentato un filone di ricerca particolarmente prolifico³¹. Si aggiunge la mancanza di interesse da parte delle organizzazioni aziendali (direzioni strategiche) che non hanno mai considerato l'ipotesi pandemia quale realistica e meritevole di particolari risorse, formazione e attività.

Dall'altro lato, alcuni dei principali fattori facilitatori non sono stati sufficientemente valorizzati per la messa in atto e la diffusione delle *best practices* raccomandate. Sicuramente l'esistenza di reparti di degenza edificati con i fondi della legge 135/90 con filtri *Highly Efficiency Particulate Air Filter* (HEPA) a 6 ricambi aria, ha rappresentato uno dei punti di forza della risposta alla pandemia da COVID-19³², come del resto la presenza di personale addestrato per la gestione della TB multi-resistente, formato nell'ambito di training del WHO³³ in alcune di queste strutture, ha permesso poi di formare in maniera rapida il resto del personale sanitario. Così come la diffusione della cultura del lavaggio delle mani secondo i 5 passi del WHO, nata per contrastare le infezioni da batteri *Multi Drug Resistant*, ha rappresentato la base da cui partire per l'igienizzazione delle mani con gel idroalcolici³⁴.

All'interno del servizio sanitario nazionale, la rete costituita dalle SC di Malattie Infettive ha inoltre beneficiato di personale medico ed infermieristico formato nel tempo ad applicare rapidamente sul campo le conoscenze acquisite a livello scientifico nell'affrontare il dilagare dell'infezione da HIV dalla fine degli anni novanta ad oggi^{35, 36}.

Fattori di collegamento

Una recente sentenza della Corte Costituzionale ha chiarito che la gestione delle politiche per affrontare la pandemia rientra nella materia "profilassi internazionale" e non in quella della "tutela della salute". Questo significa che, in base all'articolo 117 della nostra Costituzione, si tratta di una materia di competenza esclusiva dello stato centrale e non di una materia di legislazione concorrente tra Stato e Regioni. Da questo punto di vista, i due attori principali per il funzionamento della risposta pandemica sono rappresentati dall'Istituto Superiore di Sanità e dalla Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, presso il Ministero della Salute. Ognuno dei due enti ha funzioni differenti e ben distinte che, soprattutto nella prima fase pandemica, non sono state chiare né per i cittadini né per buona parte degli operatori sanitari^{37,38}.

La Direzione Generale rappresenta il braccio direttivo nella gestione della pandemia, dettando regole e suggerendo i principali approcci operativi per la limitazione della diffusione. L'ISS rappresenta un ente di ricerca che interviene su tutti gli aspetti che meritano un approfondimento virologico, epidemiologico, di modellistica matematica per fornire basi scientifiche su cui fondare le decisioni prese. Nella prima fase della pandemia tali ruoli non erano così ben distinti e ciò non ha facilitato la comunicazione ed il passaggio delle informazioni necessarie.

Un buon coordinamento sarebbe utile anche per stabilire a chi spetti la comunicazione chiara e univoca sulle misure sanitarie da intraprendere in caso di un evento pandemico, sia per quanto concerne i contenuti, sia per quanto concerne il modo più appropriato di diffusione e divulgazione a seconda dei destinatari della stessa (specialisti, operatori sanitari, MMG, PLS, cittadini).

Fattori innovativi

Questa pandemia ci ha insegnato che la comunicazione e la condivisione dei dati sono cruciali, sono così nate delle reti di collaborazione e ricerca ad esempio per l'utilizzo di molecole sperimentali che hanno garantito

l'accesso a farmaci quali il tocilizumab ad una larga fetta della popolazione^{11,39}. Queste reti trasversali, composte da professionisti di diverse estrazioni (infettivologi, reumatologi, rianimatori, pneumologi, oncologi) hanno permesso di condividere le conoscenze, ottimizzare i trattamenti e cercare di dare una risposta pronta ed efficace. Tali gruppi hanno prodotto evidenze scientifiche di alto livello citate come esempi a livello internazionale. Sarebbe necessario standardizzare tali reti nate da contatti, conoscenze personali ed amicizie all'interno di percorsi strutturati gestiti dalle società scientifiche. Come accennato in precedenza, durante i primi mesi della pandemia, i server di pre stampa (*preprint*) hanno cercato di rispondere all'esigenza di comunicazione e confronto (ad esempio <https://www.medrxiv.org/>). I *preprint* sono versioni preliminari di articoli di ricerca che gli autori condividono, prima di essere pubblicate su una rivista accademica, al fine di diffondere rapidamente metodi di studio, dati e scoperte all'interno della comunità scientifica. Questi report mantengono la comunità scientifica informata su ciò che i colleghi stanno studiando, permettendo così di sfruttare i successi e i fallimenti che altri hanno fatto, e risparmiare tempo.

Pianificazione

La pianificazione di una corretta risposta alla pandemia passa attraverso la creazione di un bundle di attività come definito in *tabella 1* che prevede azioni e validazioni a livello di agenzie che risiedono a diversi livelli: internazionale, nazionale, regionale e aziendale-locale.

Contesto esterno

È imperativo un coinvolgimento di tutti gli stakeholder istituzionali oltreché dei media per diffondere e spiegare gli obiettivi e le modalità operative per la realizzazione di interventi che possano limitare l'impatto di una nuova pandemia. In particolare, i punti che potrebbero essere fonte di contestazione da parte dell'opinione pubblica sono quelli riguardanti un sistema efficace di *contact tracing* che non deve essere visto come un'intrusione nella vita privata ma come uno strumento necessario per la salvaguardia della salute collettiva. Un esempio particolarmente efficace è il sistema di tracciamento sudcoreano⁴⁰ che è stato realizzato rapidamente e ha permesso il tracciamento e la netta riduzione dei contagi⁴¹ come evidente dall'andamento pandemico in tale nazione. Il concetto fondamentale da trasferire a media e stakeholder politici è quello che, in determinate condizioni, l'interesse di salute pubblica dovrebbe prevalere su quello della pri-

vacy del singolo. Contestualmente è necessario condividere una campagna mirata ai cittadini per renderli edotti che la salute della collettività è un imperativo morale. Tutte le misure contenute nel *bundle* possono avere un effetto destabilizzante sull'opinione pubblica, pertanto la campagna mediatica dovrà essere organizzata e strutturata con messaggi che evidenzino il ritorno di salute previsto dagli interventi stessi. Altro punto fondamentale da includere nelle campagne di sensibilizzazione della popolazione è quello mirato all'igiene delle mani e all'uso di mascherine che dovranno divenire fondamentali in caso di pandemia.

Contesto interno

Rispetto al contesto interno, alcune azioni mirate a facilitare un percorso di implementazione per il *bundle* per la lotta alle infezioni potrebbero essere:

1. Rete internazionale per la rapida caratterizzazione dell'infezione e trasmissione dati: integrazione di diverse esperienze di reti internazionali esistenti, quali "Grid-based international Network for Flu Observation (g-INFO)"⁴² e Geosentinel della International Society of Travel Medicine⁴³, in un unico sistema di sorveglianza con tempi di segnalazione e notifica rapidi.

2. Sistema nazionale di task force per la gestione pandemica: chiara individuazione del personale delle Agenzie ministeriali necessario a gestire la pandemia per competenze e curriculum.

3. Rete regionale per coordinamento infezione e rapida integrazione ospedale territorio per ricovero, notifica e *contact tracing*: costruzione di una rete per la gestione delle infezioni che preveda integrazione di Medici di Famiglia, specialisti in Malattie Infettive, Dipartimenti di prevenzione e Dipartimenti di Emergenza Territoriale e Ospedaliera che permetta di evidenziare eventi sentinella e gestire gli eventi pandemici.

4. Percorsi definiti e simulati all'interno delle singole realtà ospedaliere per la gestione dei casi sospetti: definizione di percorsi che dovranno poi essere messi in pratica nella fase successiva e addestramento periodico del personale addetto tramite simulazioni.

5. Personale correttamente formato e certificato per l'utilizzo dei DPI in particolare per l'uso dei respiratori FFP2 ed FFP3: programma di corsi di formazione per il personale sanitario per l'acquisizione delle corrette modalità di utilizzo dei DPI, in base al rischio. Tale programma formativo andrà messo in atto nella fase successiva (Implementazione) e dovrà essere mantenuto nel tempo (Sostegno).

Fattori di collegamento

I fattori di collegamento da pianificare sono già stati ampiamente definiti nella fase esplorativa. In questa fase andranno organizzati e definiti i ruoli delle competenze delle agenzie governative, delle reti regionali e di professionisti. Le nuove tecnologie che permettono scambio di dati epidemiologici, clinici e scientifici in tempi rapidissimi permetterebbero di creare una rete di alert e di condivisione dell'attività di contrasto alle epidemie. Il già citato articolo online di Kai Kupferschmidt evidenzia come all'inizio della pandemia COVID-19 Dave O'Connor e Tom Friedrich del Wisconsin National Primate Research Center abbiano riunito alcune dozzine di ricercatori sulla piattaforma di "instant messages" Slack per costruire un modello animale di infezione da SARS-COV-2¹⁹. Tale piattaforma aveva già meritato un editoriale su Lancet nel 2016, ma è con la pandemia COVID-19 che diviene la principale risorsa a disposizione della ricerca biomedica⁴⁴.

Fattori di innovazione

Alcuni fattori che sarebbe opportuno pianificare come nuovo approccio per garantire e diffondere la realizzazione dei percorsi indicati potrebbero essere: pubblicazione sui siti web delle agenzie nazionali ed internazionali dei verbali delle riunioni degli organi di controllo, registrazione e pubblicazione sui siti web delle singole aziende sanitarie delle simulazioni eseguite, diffusione di report a cadenza semestrale in fase inter-pandemica di patologie indice-sentinella su siti web pubblici.

Implementazione

L'implementazione delle misure per la prevenzione e il contenimento delle pandemie prevede delle azioni a cascata che devono avere nelle Agenzie Sanitarie Nazionali prima, e Regionali poi, i principali attori, oltre a interessare in alcuni casi la totalità della popolazione. Essi dovranno definire gli obiettivi cercando di includerli in quelli strategici delle Direzioni delle Aziende Sanitarie e degli Ospedali. I passi da mettere in atto sono molteplici e includono l'incremento del personale, la formazione del personale, oltreché la costruzione di reti per la risposta rapida, il trasferimento dei malati nelle giuste aree dopo l'individuazione del potenziale rischio infettivo. Da ultimo la predisposizione di un sistema efficace di *contact tracing*.

L'utilizzo di sistemi di isolamento dei pazienti in reparti di Malattie Infettive e il tracciamento dei contatti hanno permesso di controllare l'epide-

mia da SARS-COV nel 2003⁴⁵ per le diverse cinetiche virali e di diffusione dei due virus; infatti il paziente affetto da SARS-COV-1 diveniva contagioso dopo 5 gg dall'insorgenza dei sintomi (verosimilmente per la bassa carica virale nelle alte vie respiratorie) e questo limitava molto la diffusione⁴⁶.

La fase di implementazione di qualunque progetto necessita della definizione di indicatori, poiché senza indicatori di avvenuta implementazione il processo resta vano e non se ne può verificare e certificare l'avvenuta applicazione.

Contesto esterno

In questa fase sarà necessario verificare l'applicazione delle politiche di sensibilizzazione nei confronti degli stakeholder pubblici e della popolazione che dovrebbero aver recepito i concetti di base riguardo l'educazione sanitaria ed il contact tracing. A livello locale o regionale si potrebbero raccogliere dati dalla stampa e dai media (*trend-topics* sui social-media) che confermino il recepimento dei messaggi trasmessi nelle campagne rivolte alla prevenzione e alla sensibilizzazione.

Contesto interno

I singoli punti componenti il *bundle* per la lotta alla diffusione delle pandemie andranno applicati e monitorati sulla base di indicatori per ciascuna fase:

1. Rete internazionale per la rapida caratterizzazione dell'infezione trasmissione dati: per quanto concerne la costruzione della rete, tramite verifica di congruenza tra il numero dei casi di patologie indice-sentinella segnalati dalle reti internazionali con quelli riportati nei reports delle singole nazioni.

2. Sistema nazionale di task force per la gestione pandemica: tramite pubblicazione sui siti web delle Agenzie Nazionali della costruzione della task force, della calendarizzazione dei verbali e di estratti di verbali semplificati.

3. Rete regionale per coordinamento infezione e rapida integrazione ospedale - territorio per ricovero, notifica e contact tracing: tramite pubblicazione della costruzione della *task force* e della calendarizzazione degli incontri. Verifica della corretta notifica delle patologie sentinella, tramite comparazione delle notifiche giunte tramite il sistema regionale e la classificazione International Classification Diseases 9 (ICD-9) dei pazienti dimessi dalle SC Ospedaliere. Il *contact tracing* si potrebbe attivare durante la stagione influenzale per verificarne l'efficacia nei casi di influenza epidemica che richiedano il ricovero (*Serious Adult Respiratory Illness* - SARI)

verificando il numero di contatti tracciati dal sistema; tale approccio potrebbe essere giustificato eticamente dal fatto che le SARI rappresentano patologia indice e che la loro sotto-notifica è stata una delle principali cause della diffusione di SARS-COV-2 nella nostra nazione⁴⁷.

4. Percorsi definiti e simulati all'interno delle singole realtà ospedaliere per la gestione dei casi sospetti: tramite l'inclusione tra gli obiettivi strategici dei direttori delle Singole Aziende Ospedaliere dell'attuazione dei piani pandemici che dovranno poi essere ribaltati nei budget delle strutture interessate (Direzioni Sanitarie, Malattie infettive, Pronto Soccorso, Rianimazioni) in modo da motivare tutto il personale alla realizzazione degli obiettivi.

5. Personale correttamente formato e certificato per l'utilizzo dei DPI in particolare per l'uso dei respiratori FFP2 ed FFP3: tramite l'esecuzione dei corsi base e dei re-training con pubblicazione sui siti delle aziende dei corsi avvenuti con partecipanti, il rilascio di certificazione al personale dell'avvenuta partecipazione ai corsi ed eventuale registrazione video dei corsi che potrà essere usata oltre che come testimonianza dell'avvenuta formazione anche quale supporto in fase divulgativa-formativa per personale laico.

Fattori di collegamento

Verifica dell'esistenza delle reti tramite la pubblicazione dei risultati della pianificazione e della costruzione dei sistemi di interfaccia.

Fattori di innovazione

I social media sono divenuti oggi un mezzo comunicativo cruciale per i governi e le agenzie governative per diffondere informazioni e notizie. Twitter in particolare è diventato durante la pandemia COVID-19 un elemento fondamentale per comunicare informazioni vitali alla popolazione. Recentemente un interessante lavoro di Shu Feng Tsao e collaboratori su The Lancet Digital Health ha evidenziato luci ed ombre dei social media nella pandemia e suggerito il ruolo che questi potrebbero avere nel combattere la disinformazione e la paura pandemica e nel fornire corrette informazioni⁴⁸. In questo contesto si potrebbe ipotizzare la pubblicazione sui siti delle agenzie nazionali e regionali dei documenti, della calendarizzazione degli incontri e delle simulazioni. Introduzione di un "*pandemic walkaround*" mutuato dai "*safety walkarounds*" già in atto in alcune aziende per la verifica della sicurezza dei pazienti e che prevede, con cadenza trimestrale, l'accertamento dei percorsi all'interno delle aziende da parte di una commissione composta da Direttore Sanitario (o suo delegato), Responsabile personale tecnico/infer-

mieristico (o suo delegato), Medico competente (o suo delegato), Direttore Malattie Infettive (o suo delegato). In tale “*pandemic walkaround*” la commissione dovrà passare in rassegna tutte le SC interessate, esaminarne i percorsi ed interagire con tutto il personale per verificare il recepimento delle regole necessarie a prevenire la pandemia e raccogliere suggerimenti da tutti gli operatori presenti.

Sostegno

Dopo l'opportuna implementazione del *bundle* sarà necessario mantenere i risultati ottenuti anche dopo che l'eco mediatica della pandemia in corso si sarà spenta, soprattutto quando anche i decisori politici inizieranno a dimenticare l'importanza della “*preparedness fo the next pandemic*”.

Contesto esterno

In questo contesto sarà necessaria l'azione sull'opinione pubblica di esperti e delle Società scientifiche che dovranno costantemente ricordare ai media l'importanza di una popolazione formata (all'igiene e all'uso delle mascherine) e sensibilizzata (ad accettare anche sistemi di *contact tracing* più invasivi della privacy in caso di necessità).

Contesto interno

Le misure definite nel piano di intervento definito dalle Agenzie nazionali e regionali dovrà divenire parte integrante degli obiettivi di formazione continua del personale sanitario, venire finanziato con programmi specifici, rimanere costantemente attivo. Contemporaneamente tale strumento dovrà essere interfacciato con sistemi di *alert* internazionali per una pronta risposta alle infezioni emergenti. Un esempio simile agli interventi strutturati per la lotta all'infezione da HIV finanziati con la già citata legge 135/90 e mantenuti in atto fino ad oggi.

Fattori di collegamento

Costante stimolo e mantenimento attivo delle reti tramite attività di ricerca che mantengano alta la collaborazione.

Fattori di innovazione

Continua ricerca e applicazione di nuove tecnologie informatiche per diffondere cultura e trasmettere dati. Prosecuzione dei *pandemic walkarounds* mantenendoli tra gli obiettivi Aziendali.

Conclusione

Questo capitolo raccoglie le osservazioni di due clinici impegnati personalmente nella pandemia COVID-19 che hanno cercato di condividere cosa è mancato, cosa non ha funzionato e quali misure sarebbero state necessarie per affrontare in modo migliore l'emergenza. Il tutto declinato secondo un frame di teoria dell'implementazione.

Certamente la prospettiva è limitata dal punto di vista del clinico ma abbiamo cercato di oggettivare tutti gli elementi che sono mancati, di proporre la *bundle* di interventi già descritto nel corso del lavoro (e riportato in *tabella 1*) da applicare a situazioni simili che si dovessero presentare in futuro e di includere tutti gli elementi necessari per una corretta implementazione. Da questo punto di vista, il lavoro ambisce a cogliere necessità e azioni da applicare per migliorare la risposta ad un'eventuale e prossima nuova pandemia.

Tabella 1 - Bundle per la gestione pandemica

Misura	Livello applicativo
Rete internazionale per la rapida caratterizzazione dell'infezione e trasmissione dati	Internazionale, WHO, ECDC
Sistema nazionale di task force per la gestione pandemica	Nazionale, Ministeri, singole Agenzie Nazionali
Rete regionale per coordinamento infezione e rapida integrazione ospedale territorio per ricovero, notifica e contact tracing	Regionale, Assessorati, Dipartimenti
Percorsi definiti e simulati all'interno delle singole realtà ospedaliere per la gestione dei casi sospetti	Aziende Ospedaliere
Personale correttamente formato e certificato per l'utilizzo dei DPI in particolare per l'uso dei respiratori FPP2 e FPP3 (fit test)	Aziende Ospedaliere

Riferimenti bibliografici

1. Wright PF. Vaccine preparedness--are we ready for the next influenza pandemic? *N Engl J Med* 2008; 358: 2540-3.
2. Oppenheim B, Gallivan M, Madhav NK, et al. Assessing global preparedness for the next pandemic: development and application of an Epidemic Preparedness Index. *BMJ Glob Health* 2019; 4: e001157.

3. John Hopkins University. coronavirus edu map. epidemiology update 2021, May 25 [cited 2021 25 may]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

4. WHO. 2008; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44123/9789241547680_eng.pdf;jsessionid=67A62C97EE2070E549F88770E2BE7810?sequence=.

5. WHO HIV department. 2020, November 30 2020; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.

6. Plazy M, El Farouki K, Iwuji C, et al. Access to HIV care in the context of universal test and treat: challenges within the ANRS 12249 TasP cluster-randomized trial in rural South Africa. *J Int AIDS Soc* 2016; 19: 20913.

7. Fiorentino M, Nishimwe M, Protopopescu C, et al. Early ART Initiation Improves HIV Status Disclosure and Social Support in People Living with HIV, Linked to Care Within a Universal Test and Treat Program in Rural South Africa (ANRS 12249 TasP Trial). *AIDS Behav* 2020; 25: 1306-22.

8. Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359: 1091-105.

9. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 697-706.

10. Gautret P, Hoang VT, Lagier JC, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56: 105949.

11. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020; 181: 24-31.

12. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787-99.

13. Horby P, Calzetta L, Aiello M, et al., Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med* 2020; 10: 1607.

14. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2411-8.

15. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 1827-37.

16. Marietta M, Vandelli P, Mighali P, et al. Randomised controlled trial comparing efficacy and safety of high versus low Low-Molecular Weight Heparin dosages in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia and coagulopathy not requiring invasive mechanical ventilation (COVID-19 HD):

a structured summary of a study protocol. *Trials* 2020; 21: 574.

17. Costanzo, L, Palumbo FP, Ardita A, et al. Coagulopathy, thromboembolic complications, and the use of heparin in COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8: 711-6.

18. Perrella, A, Carannante N, Berretta M, et al., Novel Coronavirus 2019 (Sars-CoV2): a global emergency that needs new approaches? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 2162-4.

19. Kupferschmidt K. A completely new culture of doing research.' Coronavirus outbreak changes how scientists communicate. *Science* 2020. DOI:10.1126/science.abb4761.

20. Aarons GA, Hurlburt M, Horwitz SM. Advancing a conceptual model of evidence-based practice implementation in public service sectors. *Adm Policy Ment Health* 2011; 38: 4-23.

21. Regli A, Sommerfield A, von Ungern-Sternberg BS. The role of fit testing N95/FFP2/FFP3 masks: a narrative review. *Anaesthesia* 2021; 76: 91-100.

22. Bocconi C. Rapporto OASI (Oservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario Italiano). 2019. Available from: https://www.cergas.unibocconi.eu/wps/wcm/connect/4c40095a-2ca4-4c9f-828c-385db9e4d9db/Cap3OASI_2019.pdf?MOD=AJPERES&CVID=mWPG7t3.

23. <https://www.gimbe.org/pagine/1229/it/report-72019-il-definanziamento-20102019-del-ssn>.

24. Signorelli C, Odone A, Di Vivo N, Bevere F. La spesa per la prevenzione in Italia (2006-2013): analisi descrittiva, trend regionali e confronti internazionali. *E&P* 2016; 40: 374 -80.

25. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. [cited 2021 08 January 2021]; <https://www.camera.it/temiap/2016/09/23/OCD177-2353.pdf>.

26. Guarner, J. Introduction: one health and emerging infectious diseases. *Semin Diagn Pathol* 2019; 36: 143-5.

27. Salute, M.d. Piano Pandemico nazionale per contrastare infezione influenzale. 2006 [17 Jan 2021]; <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioPubblicazioniInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=501>.

28. Union E. General Data Protection Regulation. 2016. [17 Jan 2021]; <https://protezionedatipersonali.it/regolamento-generale-protezione-dati>.

29. <https://www.ilfattoquotidiano.it/2019/04/18/trasporto-locale-regioni-e-sindacati-contro-tagli-da-300-milioni-toninelli-non-ci-sono-ma-lega-em5s-confermano/5120982/>

30. SIMIT. Libro Bianco SIMIT-indicatori attività. 2015; <https://www.simit.org/imagenes/documenti/1020-microsoft-word-simit-indicatori-di-attivit.pdf>.

31. SIMIT. Gruppi di Studio SIMIT. 2018 [08 Jan 2021]; <https://www.simit.org/attivita/gruppi-di-studio>.
32. Legge 135 - 5 Giugno 1990, Piano degli interventi urgenti in materia di prevenzione e lotta all'AIDS. Gazzetta Ufficiale 1990; http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_1654_allegato.pdf.
33. WHO. Training course on the implementation of the new WHO end-Tb strategy. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/areas-of-work/technical-cooperation/training-courses>.
34. Gold NA, Mirza TM, Avva U. Alcohol Sanitizer. In: StatPearls 2020. StatPearls Publishing; 2021 Jan.
35. Estabrooks PA, Brownson RC, Pronk NP. Dissemination and implementation science for public health professionals: an overview and call to action. *Prev Chronic Dis* 2018; 15: E162.
36. Colditz GA. The promise and challenge of dissemination and implementation research. In: Brownson RC, Colditz GA, Proctor EK. Dissemination and implementation research in health. Oxford University Press: Oxford 1-18. II ed. 2018.
37. Direzione Generale Prevenzione Ministero della Salute. 2020 [24 gennaio 2021]; http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_5_2_4_2.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=43.
38. <https://www.iss.it/la-nostra-storia>.
39. Piccirillo MC, Ascierio P, Atripaldi L, et al. TOCIVID-19 - A multi-center study on the efficacy and tolerability of tocilizumab in the treatment of patients with COVID-19 pneumonia. Study protocol. *Contemp Clin Trials* 2020. 98: 106165.
40. Park YJ, Choe YJ, Park SY, et al. Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 2465-8.
41. The Lancet Digital Health. Contact tracing: digital health on the frontline. *Lancet Digit Health* 2020; 2: e561.
42. Doan TT, Bernard A, Da-Costa AL, et al. Grid-based International Network for Flu observation (g-INFO). *Stud Health Technol Inform* 2010; 159: 215-26.
43. Freedman DO, Kozarsky PE, Weld LH, Cetron MS. GeoSentinel: the global emerging infections sentinel network of the International Society of Travel Medicine. *J Travel Med* 1999; 6: 94-8.
44. Perkel JM. How scientists use Slack. *Nature* 2016; 541: 123-4.
45. Riley S, Fraser c, Donnelly CA, et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science* 2003; 300: 1961-6.

46. Mann, R, Perisetti A, Gajendran M, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of major coronavirus outbreaks. *Front Med* 2020; 7: 581521.

47. Apolone G, Montomoli E, Manenti A, et al. Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the prepandemic period in Italy. *Tumori* 2020: 300891620974755. doi: 10.1177/0300891620974755.

48. Tsao, S-F, Chen H, Tisseverasinghe T, et al. What social media told us in the time of COVID-19: a scoping review. *Lancet Dig Health* 2021; 3: e175-e194.

Oltre il COVID-19: come riportare il paziente con HIV al centro. Stato dell'arte e prospettive future: proposta di uso del framework EPIS

Keywords:

HIV, HAART, terapia di personalizzazione con superamento degli attuali standard, algoritmi di semplificazione, terapia LA.

Introduzione

Obiettivo di questo lavoro è una proposta/valutazione di strategie di implementazione di una *Evidence Based Practice* (EBP) innovativa (l'uso di c.d. "marcatori di seconda generazione") nella gestione della terapia delle persone HIV positive (*People Living With HIV*, PLWHIV), tramite l'applicazione di un modello di riferimento riportato in letteratura (Framework "EPIS" - Esplorazione, Preparazione, Implementazione, Sostegno) (<https://episframework.com>). Il framework suggerisce di valutare i fattori che possono più significativamente determinare un'adozione di successo di una EBP nella pratica clinica quotidiana.

L'attuale situazione globale circa la gestione della pandemia di COVID-19 sta mostrando alcune severe limitazioni nella capacità dei sistemi sanitari di gestire un tale carico assistenziale. Al 25 maggio 2021, le infezioni da SARS-CoV-2 nel mondo hanno superato i 167 milioni, con un numero di decessi superiore a 3.4 milioni¹. Appare evidente come un tale numero di casi, peraltro in costante crescita nonostante l'implementazione di politiche contenitive, possa mettere in difficoltà persino i sistemi sanitari dei Paesi più industrializzati. In Italia, così come nel resto del mondo, la riorganizzazione della rete ospedaliera, spinta dal numero sempre crescente di pazienti affet-

ti da COVID-19 che necessitavano di ricovero, ha portato alla chiusura di alcuni settori dell'assistenza, in maggioranza strutture ambulatoriali per la gestione delle patologie croniche, e alla redistribuzione di personale medico/paramedico e spazi, convertendoli in spazi destinati al COVID^{2,3}.

L'avvento della pandemia e le mutate condizioni operative del sistema sanitario in generale, e di centri di infettivologia in particolare, hanno impresso un'accelerazione a processi di introduzione di nuovi approcci terapeutici/assistenziali, la cui rapida implementazione porterebbe a migliori esiti di salute, attesi sulla base delle sperimentazioni controllate, e a potenziali benefici organizzativi, nell'ottica di una mutata operatività.

Esplorazione

La gestione dell'infezione da HIV, similmente a quanto accaduto per altre patologie croniche, ha necessariamente risentito di questo riassetto, con la sopravvenuta necessità dei clinici di riprogrammare visite di controllo ed esami ematochimici e preoccupandosi principalmente di garantire la prosecuzione dell'erogazione dei trattamenti antivirali.

Per contestualizzare, nel nostro centro clinico di Roma, abbiamo condotto uno studio retrospettivo, volto a osservare eventuali differenze nella gestione degli individui con infezione da HIV (PLWHIV) tra il periodo corrispondente alla "prima ondata" dell'epidemia di COVID-19 nel nostro Paese e lo stesso periodo (10 marzo - 1 giugno) del 2019. L'endpoint primario era quello di valutare il tasso di fallimenti virologici (FV, definiti come 2 determinazioni di HIV-RNA consecutive ≥ 50 copie/ml o una singola determinazione di HIV-RNA ≥ 1000 copie/ml).

Per quanto riguarda il gruppo 2020, sono stati analizzati i dati di 343 pazienti: 236 (68.8%) erano di sesso maschile, con un'età mediana di 54 anni, un tempo mediano dalla diagnosi di HIV di 15.9 anni ed un tempo mediano di soppressione virologica di 82.4 mesi. Per quanto riguarda il gruppo 2019, erano disponibili i dati di 1066 pazienti. Durante 184.3 PYFU (*Person-Years of Follow-Up*), nel gruppo 2020, abbiamo osservato 23 FV, un tasso di 12.5 per 100 PYFU. È interessante notare che i pazienti con un regime *dual* (i.e. basato su un inibitore dell'integrasi, INI o della proteasi, PI, potenziato e lamivudina) avevano probabilità significativamente inferiori di registrare un FV rispetto ai pazienti con regime a 3+ farmaci: la probabilità a 6 mesi di rimanere virologicamente soppressi era rispettivamente del 98.8% contro il 90.5% (log-rank $p = 0.031$). Nel periodo del 2019, abbiamo osservato 50 VF durante 2142 PYFU, un tasso di 2.3 per 100 PYFU.

Il tempo di soppressione virologica (aHR 0.96, IC 95% 0.95 - 0.98, $p < 0.001$) è risultato l'unico predittore di FV nella coorte 2020, dopo aver aggiustato per età, sesso, tempo al regime ARV corrente, precedente evento AIDS-defining e nadir delle cellule CD4+. Allo stesso modo, nella coorte del 2019, il tempo di soppressione virologica (aHR 0.97, IC 95% 0.96 - 0.98, $p < 0.001$) è risultato l'unico predittore di FV. I dati che emergono da questa nostra esperienza sono particolarmente preoccupanti; applicandoli su larga scala, si può facilmente immaginare come la riduzione nella frequenza dei controlli medici e di *counselling* possa influenzare negativamente la retention-in-care e la compliance dei PLWHIV.

Tuttavia, leggendo i dati in maniera più critica, ci sono dei punti da approfondire e che potrebbero rappresentare un iniziale spunto per cambiare, "sfruttando" l'esperienza della pandemia, il modo in cui i clinici gestiscono il follow-up dei PLWHIV.

Il tempo di soppressione virologica, infatti, si è dimostrato l'unica variante significativamente associata al rischio di fallimento virologico in entrambi i gruppi. Da diversi anni i ricercatori ed i clinici si stanno interrogando circa l'opportunità di aggiornare i vigenti standard nel follow-up dei PLWHIV⁴. Attualmente HIV-RNA e la conta dei CD4+ rappresentano i due parametri maggiormente utilizzati. Tuttavia, studi clinici hanno iniziato a valutare nuovi parametri, come la *low-level viremia*, HIV-DNA e altri marker di infiammazione quali sCD14, IL-6 o PCR⁵⁻⁷. Il vantaggio di tali marker deriva dal fatto che appare diretta la loro correlazione con l'infiammosoma ed il danno tissutale virus-relato. La possibilità di maggiori investimenti nel mondo della sanità, in conseguenza della pandemia COVID-19, può aprire la porta ad investimenti in ambito scientifico; l'acquisto e/o l'implementazione in centri di medio-grande livello di macchinari in grado di rilevare questi marker può rivelarsi decisivo nell'impostare le strategie future per il follow-up dei PLWHIV.

Preparazione/Adozione

Una delle possibili EBP da implementare potrebbe essere quella di modificare il metodo con cui i Clinici seguono l'infezione da HIV, passando ad un regolare dosaggio di questi marker di seconda generazione, per poter arrivare al superamento del follow-up come lo conosciamo oggi. La frequenza dei controlli ematochimici sarà inevitabilmente influenzata anche dall'arrivo delle terapie "long-acting". In pipeline sono infatti presenti combinazioni di farmaci, quali cabotegravir+rilpivirina, somministrabili

per via parenterale ad intervalli regolari. Anticipato dagli eccellenti risultati in termini di sicurezza, efficacia e soddisfazione dei pazienti^{8,9}, l'arrivo di tali combinazioni aprirà necessariamente un nuovo capitolo nella gestione dell'infezione da HIV; un modello che appare sempre più probabile vedrà l'accesso dei PLWHIV in struttura ad intervalli prestabiliti per la somministrazione del farmaco con contestuale prelievo venoso e lo studio dei marker infiammatori. Ad intervalli più ampi potrà poi essere presente una valutazione mono- o multi-disciplinare del paziente, con la presa in carico totale da parte della struttura (i.e. programmazione colonscopie, pap-test, MOC-DEXA, etc). La presa in carico, naturalmente, non potrà non considerare anche la storia clinica ed in particolare viroimmunologica del paziente, il cui risalto, alla luce anche delle evidenze scientifiche e della correlazione con l'efficacia dei regimi "semplificati", deve puntare ad essere incrementato. Un recente lavoro italiano¹⁰ ha fornito prove del fatto che alcune caratteristiche cliniche e viro-immunologiche possono prevedere il rischio di fallimento virologico in pazienti in terapia a due farmaci, quali il sottotipo virale, un pregresso fallimento virologico ed anche la viremia residua. La conoscenza adeguata della storia virologica del paziente appare quindi elemento cruciale nella decisione sull'opportunità della semplificazione terapeutica ad un regime a 2 farmaci: benché infatti i risultati dei trial sullo switch a terapie a due farmaci diano risultati più che confortanti, alcuni clinici nutrono ancora dubbi circa l'opportunità di una semplificazione generalizzata ad un "less-drug regimen". L'introduzione nella pratica clinica di dosaggi di marker di infiammazione di "secondo livello" potrebbe inoltre portare ad un ulteriore affinamento di tali algoritmi decisionali, consentendo un ulteriore passo verso una tailored-therapy sempre più sicura.

Implementazione attiva

Considerando dunque l'intervento proposto, la sua possibile implementazione prevede naturalmente la creazione di una strutturata rete di centri clinici; la connessione può essere facilitata dalla vicinanza geografica dei Centri e/o dalla presenza di reti di collaborazione già attive (i.e. rete ODO-ACRE). In questo contesto, è utile notare come l'attuale pandemia abbia di fatto già facilitato la creazione di reti a livello cittadino/provinciale, per il trasferimento di pazienti tra di essi. Queste reti possono essere utilizzate, ad esempio, per l'invio a laboratori hub centralizzati dei campioni ematici, al fine di ridurre i costi per i centri più piccoli che non possono allo stato attuale acquistare macchinari per esami al momento considerati "di secondo li-

vello” quali HIV-DNA, sCD14 ed altri. I laboratori dei centri maggiori peraltro, oltre ad avere i macchinari, posseggono anche il know-how con cui poter aiutare i clinici, in caso di bisogno, ad interpretare i risultati. Inoltre, le strutture di assistenza quali ambulatori di endoscopia digestiva (colonscopie, etc), proctologia e/o ginecologia, possono essere condivisi tra i centri della stessa rete, al fine di selezionare expertise e facilitare l'organizzazione anche dal punto di vista dei costi per la struttura.

Nel modello teorizzato, il paziente viene “preso in carico” in uno dei centri della rete ed entra nel “network”: previa acquisizione di consenso informato specifico, i dati potrebbero essere inseriti in “*shared databases*” comuni ai centri della rete; il paziente si presenterà per le attività routinarie (prelievi ematochimici, prescrizione terapeutica e/o eventualmente somministrazione terapia long-acting) al centro per lui più comodo e si potrà avvalere dei centri “satellite” per analisi/esami di secondo livello più indaginosi. I clinici dei centri più piccoli potranno contare sull'expertise di laboratori centralizzati e, allo stesso tempo, i clinici dei centri più grandi vedranno il loro lavoro facilitato dall'inserimento di centri “satellite” per ridurre il carico sulle strutture di riferimento.

Possibili ostacoli all'implementazione di questo modello potrebbero essere, in primis, di natura organizzativa. In particolare, in centri “piccoli” può esserci resistenza al cambiamento, anche di fronte alla crescente esigenza dei PLWHIV di ricevere un supporto multidisciplinare e delle evidenze in tal senso. Risulta chiaro come saranno necessari eventi formativi mirati, con la partecipazione di esperti del settore, per fornire adeguati strumenti ed una appropriata formazione, non solo a operatori sanitari e clinici ma a anche professionisti con compiti amministrativi e manageriali, al fine di ottenere un “team” per ogni singolo centro, con le competenze necessarie e la determinazione a realizzare fino in fondo il progetto. L'azione formativa stessa deve essere coordinata dal centro “organizzatore” della rete, che funge da referente, “leader”, coordinatore e ha dunque il compito di monitorare e raccogliere input da colleghi, pazienti, stakeholders al fine di adattare gli step di implementazione sulla base dei feedback ricevuti. Come parte di questi eventi formativi, si potrebbero coinvolgere anche associazioni di pazienti, al fine di coinvolgere anche loro nel processo di avvicinamento alla *tailored therapy*.

Un ulteriore ostacolo potrebbe essere rappresentato dall'aspetto economico. Come precedentemente specificato, una organizzazione strutturata tra più centri può senza dubbio portare ad una riduzione dei costi per i

singoli centri, in particolare per quelli più piccoli in termini di risorse. Peraltro alcuni dei marcatori di secondo livello (test genotipici, HIV-RNA residuo) già vengono effettuati nella routine delle diverse strutture e non rappresenterebbero un costo aggiuntivo.

Nonostante il clima di incertezza politica in cui viviamo, inoltre, la pandemia sta rappresentando un forte deterrente in termini di spesa per i governi; la sanità dovrebbe, secondo le previsioni, vedere un incremento in termini di risorse nei prossimi anni che potrebbero essere impiegate per progetti di *tailoring* terapeutico, che ha il potenziale di aumentare significativamente l'esito di salute.

Infine, anche le aziende farmaceutiche, da tempo impegnate nella promozione delle *best practices* nel follow-up dei PLWHIV, possono svolgere un ruolo importante, sostenendo sia la costituzione di percorsi formativi del personale sia l'approvvigionamento tecnologico. I dati generati nell'ambito della rete di centri potrebbero essere attenzionati dalle aziende farmaceutiche attraverso la divulgazione dei risultati nell'ambito di investigator meeting macroregionali, nazionali ed internazionali.

Utile è il coinvolgimento del paziente, che dovrebbe essere informato dell'utilità di una rete condivisa per poter, al meglio, prendersi cura della propria salute con tecnologie e processi innovativi di *tailoring*.

Sostegno

La sostenibilità dell'implementazione della EBP proposta è ovviamente oggetto per ora di pura speculazione. Anzitutto, dal punto di vista organizzativo, benché le reti collaborative in ambito assistenziale esistano da anni, un'evoluzione come quella teorizzata, con la condivisione di spese ed infrastrutture è tutta da costruirsi. In questa prima fase, l'adozione di marker infiammatori per la valutazione del follow-up dei PLWHIV, non può prescindere dalla creazione di reti collaborative, vista l'indisponibilità di strumenti e conoscenze nei centri più piccoli. Infatti, se una EBP rappresenta una applicazione di evidenze, non può essere preclusa a tutti i centri e a tutti i PLWHIV. La strutturazione di network tra i centri garantirebbe un accesso praticamente universale ai migliori standard clinico-assistenziali. Inoltre, sarà da monitorare il corretto mantenimento di questa EBP mediante appuntamenti periodici tra i Clinici al fine di valutare l'impatto sulle attività cliniche che questo cambiamento nella *best practice* andrà ad imporre. È fondamentale che tutti i clinici rimangano aggiornati (magari con board medici periodici, condivisione di abstract per convegni nazionali ed internazionali)

sulle ultime evidenze scientifiche e su come considerare i risultati degli esami; mentre ora la normalità è rappresentata dall'accontentarsi che l'HIV-RNA diminuisca ed i CD4+ aumentino, il cambio di paradigma andrà inizialmente ad alterare la routine dei clinici, perciò è necessario un costante aggiornamento. Studi di *real-life* faranno da guida nella valutazione, senza dimenticare i *patient-reported outcomes*, oramai strumenti da considerarsi essenziali nella valutazione degli approcci terapeutici. Una adeguata applicazione della *tailored-therapy* e un adeguato utilizzo di marker proinfiammatori, idealmente, dovrebbero condurre ad una riduzione in termini di fallimenti virologici e/o eventi avversi non-AIDS relati, che saranno quindi da considerarsi gli endpoint delle ricerche. Anche le interruzioni dei regimi andranno a ridursi, per effetto di una più attenta ed efficace scelta delle terapie più adatte alle esigenze del singolo paziente. Infine, la sostenibilità finanziaria andrà considerata con opportuni monitoraggi.

Conclusion

La tanto teorizzata "*tailored-therapy*" appare sempre più una necessità nel panorama del trattamento dell'infezione da HIV: se infatti è vero che la diffusione degli inibitori dell'integrasi, dotati di elevata efficacia e tollerabilità, ha consentito di ampliare la platea di beneficiari di regimi 2DR, i dati mostrano che siamo ancora lontani dal poterle considerare terapie universali. Vi sono (e vi saranno) pazienti che ne trarranno un beneficio e ci sono pazienti che invece è opportuno iniziare/continuino un regime a 3 farmaci. Pur in un'ottica di crescita nell'impiego delle dual therapies (inizialmente quelle con lamivudina, poi inevitabilmente quelle "long-acting"), non si possono tuttavia non considerare alcuni concetti. Primo fra questi, il fatto che esista una quota non trascurabile di pazienti in cui la semplificazione potrebbe in effetti risultare rischiosa (pazienti con scarsa aderenza, storia immunologica complessa, con imperfetto *linkage* al centro in previsione dei farmaci infusionali). Dati di confronto fra dual e triplici tramite studi osservazionali in questi sottogruppi di pazienti sarebbero sicuramente decisivi nella scelta di ottimizzare a chiunque il regime antiretrovirale piuttosto che mantenere il regime corrente; la condivisione delle evidenze scientifiche tramite convegni, board, riunioni scientifiche, stesure di articoli condivisi consentirebbe di prendere delle decisioni ben valutate per poter creare terapia sempre più personalizzate.

Nella nostra visione, i prossimi anni saranno caratterizzati dal *tailoring* terapeutico, con una scelta di regime "cucita" sul singolo paziente,

sulla sua storia viroimmunologica, genotipica e sulla sua aderenza al trattamento. L'utilizzo proposto di marker "di seconda generazione" potrebbe consentire una più precisa caratterizzazione del paziente e facilitare la scelta del regime (sia del regime iniziale sia di eventuali terapie di semplificazione).

La "pausa di riflessione" causata dalla pandemia potrebbe rappresentare una opportunità per i clinici impegnati nella lotta all'HIV, consentendo un aggiornamento delle evidenze e delle EBP, al fine di ottimizzare e migliorare la pratica clinica quotidiana.

Riferimenti bibliografici

1. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

2. Mittel AM, Panzer O, Wang DS, et al. Logistical considerations and clinical outcomes associated with converting operating rooms into an Intensive Care Unit during the Covid-19 pandemic in a New York City Hospital. *Anesth Analg* 2020; doi: 10.1213/ANE.0000000000005301.

3. Saqib MAN, Siddiqui S, Qasim M, et al. Effect of COVID-19 lockdown on patients with chronic diseases. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 1621-3. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.028.

4. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *J Infect Dis* 2008; 197: 1145-55. doi: 10.1086/529523. PMID: 18476293.

5. Belmonti S, Lombardi F, Quiros-Roldan E; ATLAS-M Study Group. Systemic inflammation markers after simplification to atazanavir/ritonavir plus lamivudine in virologically suppressed HIV-1-infected patients: ATLAS-M substudy. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1949-54. doi: 10.1093/jac/dky125. PMID: 29788156.

6. Falasca F, Di Carlo D, De Vito C, et al. Evaluation of HIV-DNA and inflammatory markers in HIV-infected individuals with different viral load patterns. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 581. doi: 10.1186/s12879-017-2676-2.

7. Alteri C, Scutari R, Stingone C, et al. Quantification of HIV-DNA and residual viremia in patients starting ART by droplet digital PCR: their dynamic decay and correlations with immunological parameters and virological success. *J Clin Virol* 2019; 117: 61-7.

8. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* 2021; 396: 1994-2005. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0.

9. Murray M, Antela A, Mills A, et al. Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR participants on long-acting regimens of cabotegravir and rilpivirine over 48 weeks. *AIDS Behav* 2020; 24: 3533-44. doi: 10.1007/s10461-020-02929-8.

10. Borghetti A, Moschese D, Cingolani A, et al. Lamivudine-based maintenance antiretroviral therapies in patients living with HIV-1 with suppressed HIV RNA: derivation of a predictive score for virological failure. *HIV Med* 2019; 20: 624-7. doi: 10.1111/hiv.12759.

Conclusioni finali

Dato il ruolo centrale del contesto nell'IS, i ricercatori in questo campo includono non solo medici o clinici in generale, ma anche sociologi, economisti, ingegneri ed esperti di servizi sanitari. Inoltre, l'IS ha un rapporto privilegiato con alcuni "partner operativi" profondamente coinvolti nel dispiegamento di programmi di innovazione: **amministratori, manager sanitari** e a volte anche i responsabili **politici**. A differenza della ricerca clinica, tali figure devono essere partner a pieno titolo nello studio di implementazione, poiché la finalità è quella di intervenire attivamente nelle strutture e modificarne la routine. Eventuali divari culturali tra ricercatori e leader dei sistemi sanitari dovranno essere superati, dal momento che la partecipazione di entrambi è essenziale poiché un'innovazione sarà implementata con successo grazie a - e non nonostante - loro^{1,2}.

Riferimenti bibliografici

1. Kilbourne AM, Neuman MS, Waxmonsky J, et al. Evidence-based implementation: the role of sustained community based practice and research partnerships. *Psychiatr Serv* 2012; 63: 205-7. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201200032>.
2. Bauer MS, Miller C, Kim B, et al. Partnering with health system operations leadership to develop a controlled implementation trial. *Implement Sci* 2016; 11: 22. <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0385-7>.

Il presente lavoro è stato discusso con il gruppo di progetto di Fondazione Smith Kline "Implementazione di nuove strategie terapeutiche. Case Study: terapie iniettive long-acting per la gestione dell'HIV nella realtà sanitaria italiana" formato da:

- Elva Bugliosi, *Fondazione Smith Kline, Verona*
- Annamaria Cattelan, *Azienda Ospedaliera di Padova*
- Giovanni Cenderello, *ASL 1 Imperiese, Regione Liguria*
- Oriana Ciani, *CERGAS, SDA Bocconi, Milano*
- Lucio Da Ros, *Fondazione Smith Kline, Verona*
- Simona Di Giambenedetto, *Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma*
- Simone Marcotullio, *Fondazione Smith Kline, Verona*
- Cristina Mussini, *Università di Modena e Reggio Emilia*
- Giuliano Rizzardini, *Ospedale Sacco, Milano*



Fondazione Smith Kline

La *Fondazione Smith Kline* è un'istituzione indipendente costituita nel 1979 e riconosciuta Ente Morale senza fini di lucro dal Presidente della Repubblica (D.P.R. 9 settembre 1982, n. 917).

Nella sua veste di aggregatore di competenze, esperienze e conoscenze, la Fondazione da sempre si pone come punto di riferimento e incubatore di progettualità per Operatori sanitari, Pazienti e Istituzioni, allo scopo di offrire contributi originali nel complesso panorama della sanità. Dall'inizio degli anni Duemila ha avviato le iniziative nell'area della Prevenzione, riconosciuta essere un imprescindibile pilastro del "sistema salute" italiano. La Fondazione ha più recentemente intrapreso ulteriori nuovi progetti per stimolare la ricerca e la sanità del nostro paese lungo un percorso di trasformazione digitale, destinato a rappresentare un profondo cambiamento organizzativo, tecnologico e culturale con importanti implicazioni etiche e sociali.

**Realizzato con il contributo incondizionato di
ViiV Healthcare**