

## 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 milioni<sup>1</sup>. 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<sup>2,3</sup>.

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  $\geq 50$  copie/ml o una singola determinazione di HIV-RNA  $\geq 1000$  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 PLWHIV<sup>4</sup>. 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 PCR<sup>5-7</sup>. 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<sup>8,9</sup>, 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 italiano<sup>10</sup> 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.