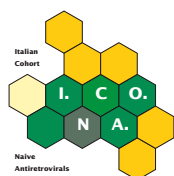


ISSN 2612-2618

Quaderno

di **ReAd**files

Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 2 giugno 2020. Anno 21



Fondazione Icona
ITALIAN COHORT NAIVE ANTIRETROVIRALS

HIV e Qualità di Vita

Antonella d'Arminio Monforte, Antonella Cingolani, Franco Maggiolo, Giovanni Guaraldi, Davide Ferrari, Jovana Milic

<i>Patient Reported Outcomes (PROs) in HIV nella Coorte ICONA</i>	p. 3
<i>I Patient Reported Outcomes</i>	p. 5
<i>I PROMs nella gestione dell'infezione da HIV</i>	p. 6
<i>L'applicazione in ambito di ricerca degli strumenti HIV-specifici: studi osservazionali</i>	p. 9
<i>L'introduzione dei PROMs nella Coorte ICONA</i>	p. 11
<i>Aspetti metodologici e validazione dei questionari</i>	p. 14
<i>Le prospettive di ricerca</i>	p. 16
<i>PROs o ePROs: questo è il dilemma!</i>	p. 21

Coordinamento Scientifico

Antonella d'Arminio Monforte

Struttura Complessa di Malattie Infettive, ASST Santi Paolo e Carlo,
Università degli Studi di Milano

Antonella Cingolani

Clinica delle Malattie Infettive dell'Università Cattolica,
Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma

Franco Maggiolo

UOS Patologie HIV correlate e terapie innovative, ASST Papa Giovanni XXIII,
Bergamo

Giovanni Guaraldi

Clinica delle Malattie Infettive, Università di Modena e Reggio Emilia

Davide Ferrari

Clinica delle Malattie Infettive, Università di Modena e Reggio Emilia

Jovana Milic

Clinica delle Malattie Infettive, Università di Modena e Reggio Emilia

Patient Reported Outcomes (PROs) in HIV nella Coorte ICONA

Antonella d'Arminio Monforte

La disponibilità degli attuali regimi antiretrovirali, generalmente associati a livelli di efficacia superiori all'85%, rende opportuno lo spostamento dell'attenzione dai classici *outcome* di efficacia virologica e immunologica verso nuovi *standard* di efficacia che siano indicativi del benessere psico-fisico del paziente e non solo di efficacia e tollerabilità dei farmaci.

La qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) sta diventando sempre più importante come *outcome* terapeutico: malgrado il successo della ART, le persone che vivono con HIV (PLWH) continuano ad avere una HRQoL sostanzialmente inferiore rispetto alla popolazione generale. Molte evidenze confermano, infatti, l'impatto sulla HRQoL delle terapie, così come di problematiche sociali, problemi di relazione, comorbidità e stigma.

Il miglioramento della HRQoL è oggi, quindi, centrale per la cura e il sostegno delle persone che vivono con HIV. Le valutazioni dei nuovi trattamenti e degli interventi volti a migliorare l'assistenza richiedono la misurazione, oltre che degli *endpoint* clinici, della HRQoL mediante strumenti validi, affidabili e adatti a valutare l'impatto di questi interventi. Emerge, quindi, in questo ambito l'importanza dei PROs (*Patient*

Related Outcomes), che rappresentano la descrizione dello stato di salute proveniente dal paziente stesso, senza alcuna interpretazione da parte di clinici o del personale sanitario, e che gli permettono di ripensare alle proprie esperienze e di valutarle in modo più oggettivo.

Il progetto ICONA e-QoL

La Coorte osservazionale ICONA rappresenta uno degli ambiti più adatti per la valutazione della HRQoL come *outcome* di trattamento nell'infezione da HIV mediante la misurazione dei PROs, al fine di raccogliere informazioni sulle esperienze dei pazienti che vivono con HIV.

Con l'obiettivo di validare nella popolazione con HIV seguita in ICONA alcuni questionari sulla HRQoL, già utilizzati in pazienti con altre patologie croniche, nella coorte è attiva da tempo la raccolta dei *Patient Reported Outcomes Measures* (PROMs), misure di esito riportate dal paziente, su qualità della vita, stato di salute, benessere, sintomatologia depressiva, soddisfazione del trattamento e sintomi.

In tale ambito sono state validate una serie di scale di valutazione della qualità di vita, del benessere psico-fisico, della soddisfazione della terapia che erano già validate e in uso nei pazienti inglesi e che sono state sottoposte a pazienti della coorte nell'ambito di un progetto di collaborazione con la professoressa Clare Bradley della London University.

L'idea di raccogliere informazioni sui PROs attraverso strumenti tecnologici *touch-screen*

Validate dalla Coorte ICONA una serie di scale per la valutazione della qualità di vita. Al via la raccolta dei PROs attraverso strumenti tecnologici: il progetto ICONA e-QoL

potrebbe permettere di ottenere in tempo reale una interpretabilità dei dati raccolti e quindi di poter restituire un risultato in grado di aumentare l'*empowerment* del paziente stesso rispetto agli elementi di *feed back* generati.

In quest'ottica la Coorte ICONA ha sviluppato un nuovo progetto - ICONA e-QoL - finalizzato all'implementazione dei PROs nella pratica clinica attraverso la disponibilità di una app *mobile* con i seguenti obiettivi:

- informare i Centri clinici e i pazienti sui PROs
- diffondere la cultura riguardante gli *outcome* riferiti dai pazienti
- raccogliere i dati sui PROs autoriportati dai

pazienti attraverso un collegamento diretto al *database* ICONA

- mettere a disposizione della comunità scientifica i risultati sulla qualità di vita che saranno integrati nei *report* semestrali della Coorte ICONA.

Alle nuove opportunità aperte dall'utilizzo dei PROs nelle persone che vivono con HIV, alla loro applicazione e alle prospettive della ricerca, campo in cui i PROs assumono oggi un ruolo critico, nella moderna ottica di medicina centrata sul paziente, è dedicato questo nuovo **Quaderno di Readfiles**.

I Patient Reported Outcomes

Antonella Cingolani

L'Organizzazione Mondiale della Sanità nella carta fondativa del 1948 definisce la salute come uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non come la semplice assenza di malattia. Questa definizione, a cui facciamo riferimento da più di mezzo secolo, non rende, però, la salute un elemento operativamente misurabile. In quest'ottica, il concetto di salute è strettamente collegato allo stato di benessere oggettivo del soggetto, sottovalutando la dimensione soggettiva. La salute è, infatti, un processo dinamico che si sviluppa nelle diverse fasi della vita e al cui interno riveste un ruolo fondamentale la percezione che il singolo ha di sé e della propria condizione. Negli ultimi anni, particolare attenzione è stata rivolta alla qualità di vita correlata allo stato di salute (HRQL), insieme di aspetti che vanno aldilà della semplice valutazione clinica e oggettiva dell'intervento medico e che conferiscono una sempre maggiore importanza al punto di vista del malato e ai suoi bisogni. A tale scopo, un ruolo importante è rivestito dai *Patient Reported Outcomes* (PROs), ovvero qualsiasi resoconto riguardante lo stato di salute del paziente proveniente dal paziente stesso, senza che questo sia soggetto ad alcuna interpretazione da parte di clinici o personale sanitario. Vengono quindi riportati sintomi, deficit o una valutazione globale degli effetti di una patologia o di una terapia su salute e funzionamento quotidiano, provenienti dalla diretta prospettiva del paziente. Questa raccolta è resa possibile dall'utilizzo dei *Patient Reported Outcomes Measures* (PROMs), misure di esito riportate dal paziente, questionari validati e standardizzati compilati dai pazienti per raccogliere informazioni

La percezione del paziente del proprio stato di salute è fondamentale per fornire un'assistenza che tenga quanto più possibile in considerazione bisogni e aspettative del singolo soggetto

sulla percezione dello stato di salute e di compromissione, della disabilità e della qualità di vita salute-correlata. I PROMs vengono distinti in *generici*, che misurano una varietà di aspetti relativi ad un ampio spettro di condizioni mediche, permettendo una valutazione complessiva di assistenza clinica, e *specifici*, che permettono, invece, di esaminare singoli aspetti di una condizione o di un regime terapeutico e del loro impatto sulla vita del paziente. Le informazioni raccolte godono di un ampio campo di applicazione: ricerca, progetti di miglioramento della qualità dei servizi offerti e valutazioni economiche nell'ottica di una più razionale allocazione delle risorse pubbliche. I dati raccolti aiutano a ottimizzare e rafforzare una gestione clinica incentrata sul paziente, ma forniscono anche un riscontro fondamentale agli operatori sanitari per consentire loro di avere un *feedback* relativamente all'assistenza medica.

I PROMs vengono spesso utilizzati con i PREMs, strumenti che permettono la rilevazione di dati e informazioni sulla soddisfazione del paziente circa l'intervento medico ricevuto (come tempi di attesa, efficienza della comunicazione). Mentre i PROMs forniscono informazioni sull'impatto di un intervento o di una terapia sulla salute o sulla qualità di vita del paziente, i PREMs descrivono la qualità dell'assistenza percepita durante l'esecuzione di un atto medico.

I PROMs nella gestione del paziente con HIV

Oggi i PROMs rappresentano una strategia standardizzata per la comprensione delle particolari esigenze delle PLWH. L'obiettivo specifico di ciascun PROM dipende da chi lo ha sviluppato e dai suoi obiettivi principali. Esistono anche tentativi specifici di quantificare le esigenze di questi pazienti, cercando di capire quante persone in un determinato periodo di tempo abbiano richiesto un certo tipo di intervento, valutando chi è riuscito ad usufruirne e chi no.

I questionari utilizzati, più o meno elaborati, con diverse scale di rilevazione (scale continue, scelta multipla o dicotomia – sì/no) vengono sviluppati direttamente da gruppi di soggetti con esperienza del problema o della patologia, da professionisti del problema in questione o da personale sanitario.

Misurazione della HRQoL: strumenti generici

In clinica vengono utilizzati molti questionari, soprattutto per la misurazione della HRQoL, poiché la valutazione di altri PROs è significativamente meno convalidata e riportata in letteratura.

Tra gli *strumenti generici*, i più completi, che rispondono a specifici requisiti come l'essere compilati direttamente dal paziente, in un intervallo di tempo inferiore ai 10 minuti o con meno di 40 voci, al fine di ottenere dati scientificamente

I PROMs generici misurano molti aspetti di diverse condizioni mediche, valutando complessivamente assistenza clinica, qualità di vita e rapporto costo/efficacia degli interventi medici

I Patient Reported Outcomes Measures raccolgono informazioni su percezione dello stato di salute e di compromissione, disabilità e qualità di vita salute-correlata

validi, sono: il *COOP/WONCA* (1), l'*EQ-5D* (2,3), l'*FLZM Questions on Life Satisfaction* (4), l'*HUI* (5), il *McGill Quality of life questionnaire* (6), l'*SF-12* (7), l'*SF-20* (8), l'*SF-36* (9) e il *WHOQOL-BREF* (10).

- Il questionario **COOP/WONCA** è basato su 9 domande su benessere fisico, attività sociali, emozioni, modifiche dello stato di salute, attività quotidiane e salute generale; ampiamente accettato dal paziente, contiene ancora pochi dati psicometrici e non è stato utilizzato su coorti di pazienti con infezione da HIV.
- L'**EQ-5D**, ampiamente utilizzato nella ricerca sull'infezione da HIV, è fortemente raccomandato (11), ma sconsigliato in soggetti con infezione da HIV asintomatica (12), si raccomanda il suo utilizzo insieme ad un questionario HIV-specifico, il *MOS-HIV*, per ottenere dati sulla qualità di vita specifici per PLWH (13).
- Esistono evidenze relative all'utilità in HIV dell'**Health Utilities Index (HUI)**, disponibile in due versioni, costituite da 15 o 16 voci riguardanti la valutazione di visione, deambulazione, manualità, emotività, cognizione, udito, linguaggio e dolore. Entrambe le versioni sono risultate sensibili alla severità di malattia, all'individuazione di eventi AIDS-relati e ai cambiamenti compatibili con la variazione della carica virale (14), ma sono caratteriz-

zate da una minore capacità discriminatoria rispetto all'EQ-5D e al MOS-HIV. In quest'ottica, l'HUI può essere considerato un ausilio all'utilizzo di un altro strumento HIV-specifico.

- Il **McGill Quality of Life Questionnaire** consiste di 16 domande su supporto, benessere esistenziale, sintomi fisici e psicologici, include la dimensione esistenziale (15), ma mancano informazioni su sensibilità e attendibilità.
- Insieme a *SF-20*, *SF-36* e *Medical Outcomes Study (MOS)*, l'**SF-12** è uno strumento di misurazione generica, basato su 12 domande su funzionalità fisica, limitazioni della funzionalità fisica, limitazioni della funzionalità mentale, dolore fisico, salute generale, vitalità, funzionamento sociale, salute mentale.
- L'**SF-36** consente di ottenere dati utilizzabili in analisi economiche (16), la modifica della versione originale ha aumentato la precisione di alcune scale di valutazione e migliorato la formulazione e il formato del questionario, portando all'*SF-36 v2* (17), ma senza differenze sostanziali tra le due versioni. Con questo strumento, le PLWH hanno riportato una HRQoL inferiore in tutte le dimensioni analizzate rispetto alla popolazione generale di controllo (18), ma mancano dati di confronto tra popolazione HIV-positiva e soggetti con patologie croniche. L'*SF-36* è risultato responsivo all'inizio della terapia antiretrovirale (ART), ai cambiamenti della conta dei CD4, di carica virale e di sintomatologia, ma non sembra essere sensibile alla modifica della ART in pazienti con patologia stabile in trattamento.
- Il **WHOQOL-BREF** è stato frequentemente utilizzato in coorti di pazienti HIV-positivi. È costituito da 26 domande su salute fisica,

L'SF-36 ha riportato una qualità di vita correlata alla salute inferiore nelle PLWH rispetto alla popolazione generale ed è responsivo all'inizio della terapia antiretrovirale

I PROMs specifici per HIV esaminano singoli aspetti della patologia o di un regime terapeutico e il loro impatto sulla vita del paziente

salute mentale, relazioni sociali e ambiente, viene solitamente completato in meno di 5 minuti. Sono ampiamente riportate buone proprietà psicometriche e buone correlazioni con la severità di malattia e lo status immunologico.

Strumenti HIV-specifici

Per quanto concerne le *misure di valutazione della HRQoL specifiche* per l'infezione da HIV, gli strumenti più discussi e validati sono l'*ACTG SF-21* (19), l'*HIV-QL31* (20), il *MOS-HIV* (21), il *MQoL-HIV* (22), il *PROQOL-HIV* (23), il *WHOQOL HIV-BREF* (24) e l'*HIV-SQUAD* (25).

- L'**ACTG SF-21** è uno strumento costituito da 21 voci su funzionalità fisica, energia/fatica, funzionamento sociale, capacità cognitive, dolore, percezione dello stato di salute e benessere psicologico; è molto simile agli altri strumenti MOS ed è stato ipotizzato il rischio di un effetto tetto.
- L'**HIV-QL31** è uno strumento di 31 voci comprendenti attività sessuale, dolore, aspetti psicologici, relazioni sociali, limitazioni causate da HIV, sintomatologia e impatto del trattamento farmacologico. È correlato ad un'alta coerenza interna (27) e un alto livello di discriminazione coerentemente allo stato della patologia. Il suo sviluppo è stato accompagnato da un coinvolgimento attivo delle PLWH, motivo per cui le sue voci riguardano un'ampia gamma di problematiche rilevanti per la popolazione HIV-positiva.
- Il **MOS-HIV** è lo strumento HIV-specifico più utilizzato. Inizialmente basato sull'*SF-20*, attualmente contiene 35 domande che indagano funzionalità fisica, dolore, funzionalità sociale, limitazioni della funzionalità correlate alla presenza della patologia, be-

Il MOS-HIV è lo strumento HIV-specifico più utilizzato, valutato in molti contesti clinico-terapeutici ma non nelle donne e nei soggetti svantaggiati

nessere psicologico, energia/fatica, funzionalità cognitiva, preoccupazione per il proprio stato di salute, modificazioni dello stato di salute, salute generale e qualità di vita complessiva.

Tali domini concorrono alla determinazione di due score riassuntivi relativi alla salute fisica e alla salute mentale. In letteratura è contraddistinto da alta coerenza interna e validità di discriminazione e convergenza accettabili; tuttavia non c'è nessuna correlazione rilevante con lo *status* immunologico.

La sensibilità è stata valutata in molti contesti tra cui identificazione di effetti avversi, incremento della sintomatologia, infezioni opportunistiche, *AIDS-defining events* e inizio della ART. Non sono stati riscontrati effetti in caso di modifica della ART. Viene considerato più sensibile dell'*EQ-5D* e dell'*HUI*, ma sono stati riportati effetti tetto. Il suo utilizzo viene raccomandato per la valutazione della HRQoL in popolazioni HIV-positive, individualmente o in associazione all'*EQ-5D*. Mancano, infine, informazioni consistenti sul suo utilizzo in donne, soggetti con basso reddito e gruppi svantaggiati.

- L'**MQOL-HIV** è costituito da 40 voci che analizzano aspetti appartenenti a 10 ambiti: salute fisica, funzionalità fisica, salute mentale, funzionalità sociale, funzionalità cognitiva, supporto sociale, status economico, attività sessuale, intimità di coppia e accesso all'assistenza sanitaria.

È stato sviluppato dopo il coinvolgimento attivo di pazienti HIV-positivi, il che lo rende particolarmente utile, anche se ci sono evidenze non consistenti circa la sua validità, veridicità e sensibilità; sono stati riportati effetti tetto e effetti pavimento.

- Il **PROQOL-HIV** contiene 43 domande su 8 ambiti: salute fisica e sintomatologia, impatto della terapia, preoccupazione emotiva, preoccupazione circa il proprio stato di salute, modificazioni corporee, relazioni intime, relazioni sociali e stigma. Anche in questo caso, il suo sviluppo proviene dal coinvolgimento di PLWH provenienti da 9 diversi Paesi.
- L'**HIV-SQUAD** contiene 24 voci che valutano la HRQoL, un elenco di sintomi e una scala visuo-analogica per misurare l'aderenza. La coerenza interna relativamente alla componente fisica è risultata accettabile, mentre risultano evidenze contrarie per la componente psicologica. Lo strumento è in grado di discriminare pazienti nei diversi stati della patologia ed è sensibile ai cambiamenti della carica virale.
- Il **WHOQOL-HIV BREF** è stato sviluppato coinvolgendo gruppi di pazienti provenienti da 6 diversi Paesi, facendo sì che lo strumento abbia rilevanza concettuale e semantica tra i differenti *setting* culturali. È formato da 31 voci che coprono funzionalità fisica e psicologica, livello di autonomia, relazioni sociali, ambiente e spiritualità.

Tutti gli strumenti HIV-specifici per la valutazione dei PROs risultano molto utili in quanto sviluppati coinvolgendo attivamente le persone con HIV

L'applicazione in ambito di ricerca degli strumenti HIV-specifici: studi osservazionali

La misurazione dei PROs viene utilizzata in diversi *setting* clinici al fine di valutare i benefici terapeutici di un farmaco in via di sviluppo o per supportare le indicazioni prescrittive dal punto di vista del paziente o per misurare gli effetti di un intervento medico su uno o più concetti come qualità di vita, aderenza, sintomatologia, aspetto funzionale, severità della patologia e soddisfazione per il trattamento. Un ulteriore contesto è rappresentato da studi di *real world* (ricerche di mercato, studi di costo/beneficio, ricerche di sanità pubblica) per valutare aspetti come i bisogni di cura dei pazienti, l'accettabilità dei farmaci, le preferenze dei pazienti rispetto a prodotti differenti, l'aderenza e i fattori a essa correlati. I PROs inoltre vengono utilizzati in studi di pratica clinica per identificare e monitorare la sintomatologia riportata dai pazienti, le difficoltà incontrate nell'assunzione della terapia, le esigenze di cura non ancora soddisfatte, tutti fattori fondamentali al fine di condividere le decisioni mediche con il paziente stesso.

Verso nuovi standard di efficacia

In considerazione dell'ampia diffusione della ART e della trasformazione della malattia da HIV in una condizione cronica, oggi riveste sempre maggiore importanza l'impatto che le terapie possono avere su diversi aspetti della vita delle PLWH, spesso in precedenza sottovalutati.

La disponibilità degli attuali regimi ARV, generalmente associati a livelli di efficacia superiori all'85% nel paziente che inizia una ART, rende necessario lo spostamento dell'attenzione dai

La misurazione della HRQoL e di altri PROs negli studi osservazionali permette la correlazione dei fattori socio-demografici, comportamentali e clinici e del supporto sociale

classici *outcome* di efficacia virologica e immunologica verso nuovi standard di efficacia, per i quali i PROs rappresentano sicuramente un aspetto innovativo e rilevante.

Il setting osservazionale

La misurazione dei PROs all'interno di studi osservazionali per la valutazione della HRQoL come *outcome* di trattamento nell'infezione da HIV fornisce informazioni relative alle esperienze dei pazienti che vivono con questa condizione cronica. La HRQoL è un concetto soggettivo e dinamico in termini di persone, luoghi e tempo (1,2).

La sua valutazione in PLWH che vivono in Paesi diversi è utile per confrontare e approfondire gli *outcome* del trattamento di questa condizione epidemica globale. Molti studi hanno determinato la HRQoL di PLWH in diversi Paesi e sono tutti differenti in termini di effetti sulle varie dimensioni della vita e i fattori associati (3).

Considerando l'eterogeneità degli aspetti determinanti la HRQoL, diversi studi hanno esaminato la sua associazione con caratteristiche socio-demografiche, fattori clinici, comportamentali e con il supporto sociale: manifestare una sintomatologia HIV-relata e comorbidità, il consumo di sostanze, la disoccupazione e la carenza di supporto sociale sono costantemente risultati correlati

Tab.1 Fattori associati ad obesità e sovrappeso nei pazienti con HIV (compresi dati su consumo di tabacco e di alcol): analisi multivariata

Variabili	P	Sovrappeso vs BMI <25 kg/mq		Obesità vs BMI <25 kg/mq	
		OR [IC]	P	OR [IC]	P
Età, anni	.001	1.05 [1.01; 1.08]	.003	1.07 [1.02; 1.12]	.01
Mai fumato	.002	2.14 [1.07; 4.26]	.03	6.38 [1.64; 24.76]	.01
Ex-fumatrice/fumatore		1.20 [0.60; 2.39]	.61	6.97 [2.02; 23.99]	.002
Fumatrice/fumatore attuale		1		1	
Sesso maschile	.004	2.76 [1.34; 5.54]	.004	0.63 [0.21; 1.89]	.41
Trasmissione eterosessuale	.004	3.50 [1.70; 7.19]	.001	2.00 [0.55; 7.32]	.29
Trasmissione IVDU		1.19 [0.54; 2.63]	.67	1.32 [0.31; 5.67]	.71
Trasmissione omosessuale		1		1	
Trasmissione eterosessuale		2.95 [1.45; 5.99]	.003	1.52 [0.45; 5.10]	.50
Trasmissione omosessuale		0.84 [0.38; 1.87]		0.76 [0.18; 3.27]	.71
Trasmissione IVDU	.004	0.34 [0.17; 0.69]	.003	0.66 [0.20; 2.20]	.50
Trasmissione omosessuale		0.29 [0.14; 0.59]		0.50 [0.14; 1.83]	
Consumo di alcol (si)	.014	2.39 [1.28; 4.46]	.01	1.75 [0.66; 4.67]	.26

Obry-Roguet V et al. *Medicine* 2018;97(23):e10956

Il *setting* degli studi osservazionali permette la valutazione di diversi altri fattori sempre più rilevanti nella gestione delle PLWH, come lo *status* nutrizionale

a effetti avversi sulla HRQoL (4,5), mentre sono inconsistenti i dati che riportano l'associazione tra HRQoL e età, genere, etnia e ART (6,7).

Molti studi hanno analizzato separatamente l'impatto di fattori socio-demografici, comportamentali e clinici e del supporto sociale sulla HRQoL, ma solo pochi hanno analizzato il loro effetto come fattori combinati.

Al di là delle discrepanze nei risultati, probabilmente dovute alle diverse metodologie utilizzate in tali studi, la misurazione della HRQoL e di altri PROs negli studi osservazionali può consentire una correlazione di tutti questi fattori da un pun-

to di vista sia trasversale che longitudinale, nonché la valutazione di diversi altri fattori di sempre maggiore rilevanza nella gestione dell'infezione da HIV, come lo *status* nutrizionale, soprattutto in casi in cui si assiste ad un cambiamento del peso corporeo da situazioni di sottopeso a situazioni di obesità conclamata.

Il sovrappeso e l'obesità sono in incremento nella popolazione generale, con un parallelo aumento del rischio generico di sviluppo di patologie cardiovascolari e endocrinologiche, che potrebbero riflettersi in maniera significativa sulla QoL (Tabella 1) (8).

L'introduzione dei PROMs nella Coorte ICONA

Nell'ambito della Coorte ICONA la raccolta dei PROMs è attiva da circa 1 anno.

Un primo ambito di ricerca è stato validare determinati questionari già utilizzati nella popolazione di pazienti con altre patologie croniche, nell'ambito della popolazione con HIV seguita in ICONA.

Un primo *report* di tale approccio ha esplorato le misure di esito dichiarate dai pazienti in merito alla qualità della vita, allo stato di salute, al benessere, alla soddisfazione del trattamento e ai sintomi. Il *focus* principale delle analisi

è stato quello di valutare eventuali differenze tra i pazienti *naive* al basale rispetto ai pazienti *experienced* con HIV-RNA non rilevabile (<50 copie/ml) per almeno 12 mesi al basale, e la valutazione longitudinale a 6 mesi dopo il basale.

Il confronto dei singoli aspetti della qualità della vita nel tempo ha suggerito che per i pazienti *experienced* si sono manifestati cambiamenti minimi nella maggior parte degli aspetti della qualità della vita nel breve arco temporale. Sono state riscontrate due differenze significative. L'impatto negativo di HIV sulle sensazioni sul futuro e sulle percezioni della salute è diminuito significativamente tra il periodo di riferimento e i 6 mesi.

Per entrambi i gruppi (*naive* e *experienced*) gli aspetti della vita più negativamente influenzati da HIV sono stati la vita sessuale, la salute e la necessità di nascondere le cose agli altri e gli aspetti meno influenzati sono stati la libertà di mangiare e

Dalla raccolta, attiva da tempo, dei PROMs, emerge un significativo miglioramento nel tempo soprattutto nei soggetti *naive*

bere, la vita spirituale o religiosa e gli aspetti finanziari. Solo le relazioni strette differivano in modo significativo tra i gruppi, con i pazienti *naive* al trattamento che riferivano un impatto significativamente maggiore di HIV sulla loro relazione stretta rispetto ai pazienti *experienced*.

La *qualità della vita* è risultata migliorata significativamente nel tempo, con un aumento maggiore per i pazienti *naive* al trattamento (Figura 1).

Sebbene le donne abbiano riportato una qualità di vita inferiore a quella degli uomini in entrambi i periodi, la differenza non è stata significativa. I pazienti con conta di CD4 <200 cellule/mmc han-

Fig.1 Andamento della qualità di vita generica secondo il gruppo di terapia

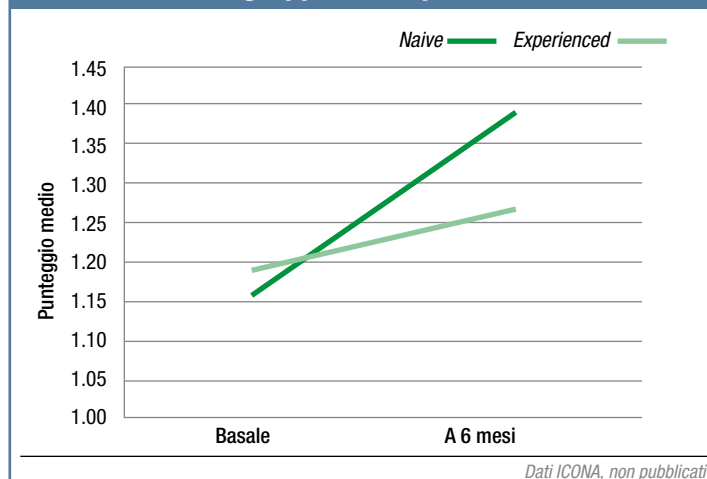


Fig.2 Andamento del benessere negativo secondo il gruppo di trattamento

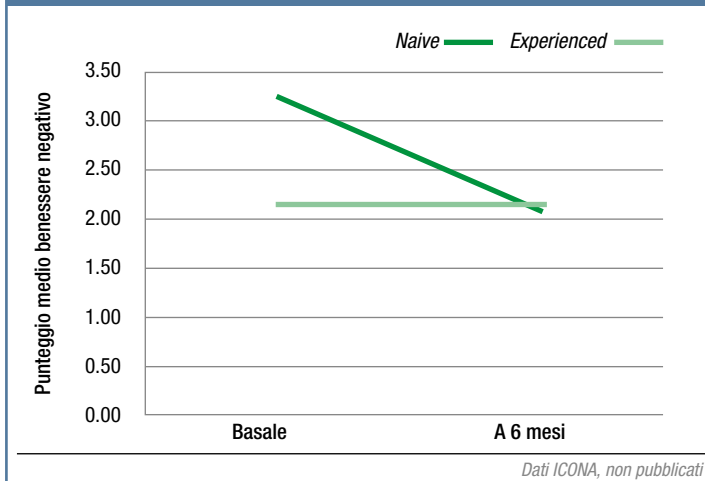
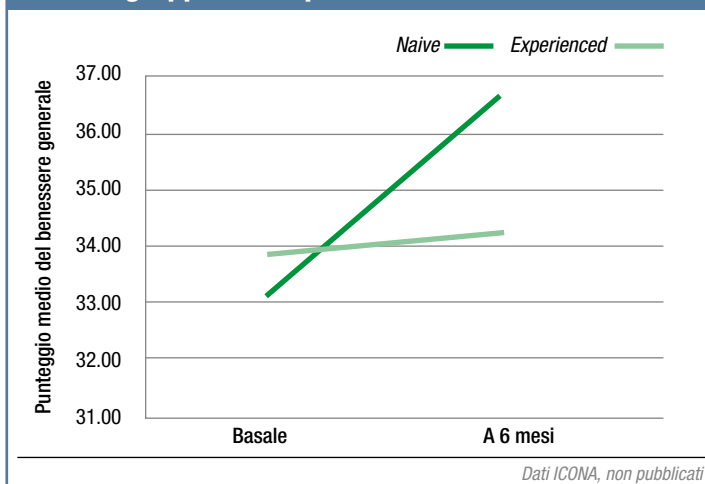


Fig.3 Andamento del benessere generale secondo il gruppo di terapia



no riportato una qualità di vita significativamente inferiore rispetto ai pazienti con un conteggio di CD4 ≥ 500 cellule/mmc. Nessuna correlazione è stata individuata con HCV o HBV.

Gli aspetti del benessere esplorati nelle analisi effettuate sono stati misurati utilizzando il WBQ-16 e comprendono il malessere, i livelli di energia, il benessere positivo, lo stress e il benessere generale. L'esplorazione del benessere nel tempo e per gruppo di trattamento ha rilevato che per i pazienti *naive* al trattamento il benessere negativo era significativamente inferiore a 6 mesi rispetto al basale (Figura 2) e che l'energia e il benessere

Nei *naive* il benessere negativo si è ridotto a 6 mesi mentre energia e benessere generale sono aumentati in correlazione con il recupero immunologico

generale erano significativamente aumentati (Figura 3).

La stessa direzione di effetto è stata riscontrata anche per i livelli di stress, con lo stress riferito più basso a 6 mesi rispetto al basale, la differenza tuttavia non era significativa.

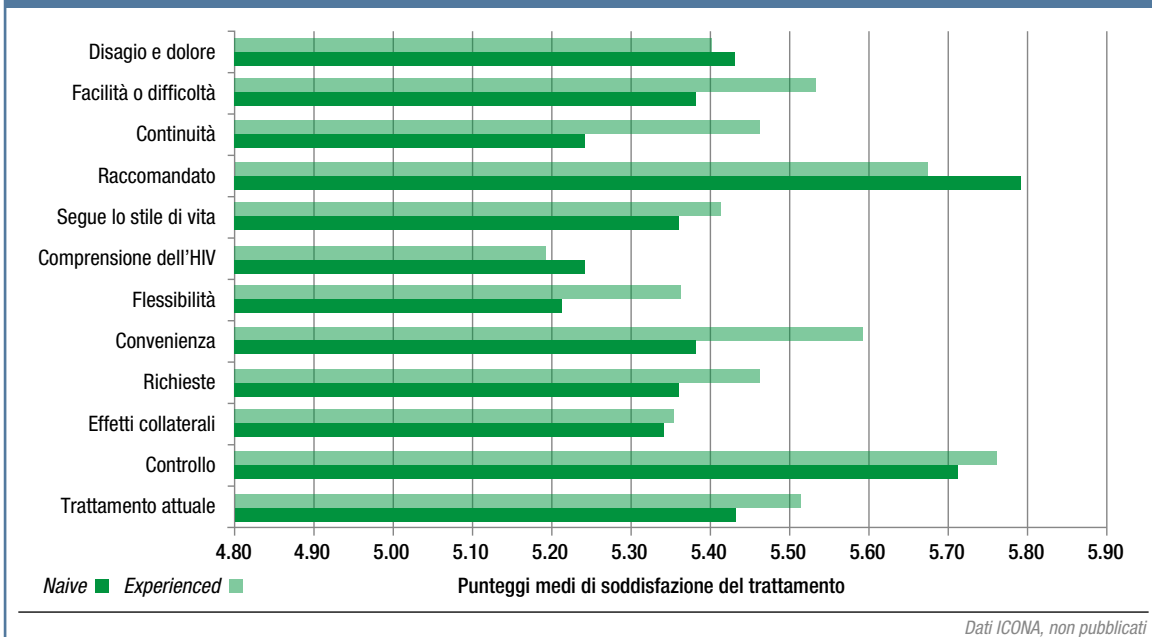
L'esplorazione delle differenze nel benessere riportate da donne e uomini ha rilevato che le donne riportano livelli di stress significativamente più elevati rispetto agli uomini. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative tra donne e uomini sulle misure di energia, benessere positivo e benessere generale.

L'esplorazione dell'impatto della conta di CD4 sul benessere ha rivelato che, nel complesso, i pazienti *naive* al trattamento hanno riferito un aumento significativo dei livelli di energia e di benessere generale nel tempo (Figura 3). Quando divisi per gruppo di trattamento, i pazienti con una conta di CD4 di 200-499 cellule/mmc hanno riportato livelli di stress significativamente più bassi rispetto ai pazienti con una conta di CD4 ≥ 500 cellule/mmc.

L'esplorazione dell'impatto della coinfezione da epatite C sugli aspetti del benessere ha rilevato che i pazienti (solo *experienced*) positivi per l'epatite C hanno riportato livelli di energia significativamente inferiori e livelli di benessere generale significativamente inferiori rispetto ai pazienti negativi per l'epatite C. Anche se non significativo, lo stesso effetto è stato riscontrato per il benessere negativo, il benessere positivo e lo stress.

La soddisfazione del trattamento è stata misurata con l'HIVTSQ-12. L'esame dei punteggi medi ha

Fig.4 Soddisfazione del trattamento a 6 mesi nei *naive* e negli *experienced*



Per i pazienti *experienced* la soddisfazione del trattamento è stata elevata, superiore ai *naive* e senza cambiamenti significativi tra il basale e i 6 mesi

dimostrato che in tutti i casi la soddisfazione per il trattamento è stata elevata. L'analisi longitudinale tra il basale e 6 mesi ha mostrato che per i pazienti *experienced* la soddisfazione del trattamento è stata elevata e che non c'è stato alcun cambiamento significativo nella soddisfazione del trattamento tra il basale e i 6 mesi. Inoltre, i pazienti *experienced* hanno riportato una maggiore soddisfazione del trattamento rispetto ai pazienti *naive* al trattamento su quasi tutti gli aspetti del trattamento (Figura 4).

Lo stato di salute è stato esplorato utilizzando il punteggio VAS EQ-5D. Le analisi che esplorano lo stato di salute nel tempo e tra i gruppi di trat-

tamento hanno rilevato che per i pazienti *naive* lo stato di salute è migliorato significativamente dal basale a 6 mesi, mentre per i pazienti *experienced* lo stato di salute è rimasto stabile senza differenze significative nei punteggi nel tempo.

Non sono state riscontrate differenze significative nello stato di salute tra donne e uomini nel tempo.

L'impatto del *disturbo da sintomi* è stato esplorato utilizzando il questionario HIVSRQ.

L'esame dei punteggi medi ha rilevato che la stanchezza, la depressione, i problemi del sonno e il sentirsi emotivamente o facilmente turbati erano i sintomi che avevano i più alti punteggi medi di sintomi fastidiosi.

Aspetti metodologici e validazione dei questionari

Affinchè un PROM possa essere ritenuto valido, è necessario che rispetti specifiche caratteristiche relative a 8 domini: adeguatezza, attendibilità, validità, sensibilità, precisione, interpretabilità, accettabilità e eseguibilità. Tali domini non rispondono ad una scala gerarchica di importanza o ad una sequenzialità logica di utilizzo.

Adeguatezza: lo strumento deve essere adeguato alle tematiche che il clinico è intenzionato ad affrontare. Uno degli *step* principali e fondamentali nella scelta di un PROM è quello di identificare lo strumento più adeguato agli obiettivi di quel particolare *trial*. È necessario prestare molta attenzione a quali domini della QoL si desidera analizzare come *endpoint* primario e secondario, alla natura dello studio e della coorte di pazienti.

Attendibilità: si riferisce alla riproducibilità e alla coerenza degli strumenti di valutazione. Valuta il livello di errore che grava su quello specifico strumento e stabilisce se i dati ricavati sono o meno dovuti al trattamento o alla patologia che si sta analizzando o, piuttosto, a errori di misurazione. Maggiore è la probabilità di errore, maggiore sarà la dimensione del campione da arruolare per ottenere una stima precisa e attendibile.

L'attendibilità di uno strumento non è una proprietà fissa, ma dipende dal contesto e dalla popolazione oggetto di analisi (1). Il grado di attendibilità richiesto ad uno strumento utilizzato per la valutazione di un singolo paziente è superiore rispetto a quello richiesto ad uno strumento di valutazione di una popolazione (2).

Gli strumenti per la valutazione della qualità della vita devono passare al vaglio di metodi di validazione che ne garantiscono la validità, la consistenza interna e la riproducibilità

Validità: fa riferimento alla capacità dello strumento di valutare ciò che si propone di valutare. Come per l'attendibilità, anche la validità non è una proprietà fissa, ma è valutata in relazione agli scopi e alle impostazioni del *trial* (3). Per esempio, una valutazione della disabilità ritenuta valida per pazienti con artrite non può essere automaticamente considerata valida per la valutazione di pazienti con un pregresso evento cerebrovascolare.

Sensibilità: si riferisce alla capacità di identificare variazioni che si verificano nel corso del tempo che sono importanti per il paziente che le sperimenta. Il modo più semplice per valutare la sensibilità di uno strumento è quello di calcolare le variazioni di precisi *score* nel corso del tempo all'interno di un *trial* ed esaminare la correlazione di tali cambiamenti con le modifiche ottenute nello stesso lasso di tempo relativamente ad altre variabili.

Precisione: un ulteriore dominio da valutare è il grado di precisione degli *score* ottenuti con uno specifico strumento. Questa variabile è largamente influenzata dalla configurazione delle categorie di risposta, ovvero dalla modalità con la quale i pazienti possono fornire la risposta a ciò che gli viene chiesto. Ad un estremo troviamo le catego-

rie di risposta binaria, ad esempio sì/no. Queste hanno sicuramente il vantaggio di essere semplici e intuitive, ma limitano la capacità del rispondente di indicare il grado di difficoltà o severità dell'esperienza che stanno descrivendo (4). Molti strumenti, pertanto, consentono di graduare le risposte attraverso l'uso di una scala Likert, o attraverso la possibilità di scegliere tra più opzioni di frequenza di presentazione di un determinato problema. Un'alternativa alle scale Likert è la scala visuo-analogica, che consente una maggiore precisione. Il rispondente può indicare un punto qualsiasi di una linea continua per indicare la severità o la frequenza dell'esperienza che intende descrivere.

Interpretabilità: gli score ottenuti grazie all'utilizzo di un PROM devono essere facilmente interpretabili. È stato ampiamente discusso che i risultati ottenuti dall'utilizzo dei PROMs non godono della stessa interpretabilità che caratterizza invece altre misurazioni, come ad esempio la pressione arteriosa, i livelli di glicemia plasmatica o i valori di VES (5). Questo, però, dipende in parte dalla mancata familiarità dei clinici con l'uso di tali strumenti.

Accettabilità: lo strumento che si intende utilizzare deve essere accettabile, tollerato dal paziente. Questo risulta fondamentale per minimizzare il disagio del paziente che sta già affrontando la patologia. È inoltre importante per consentire di ottenere alti tassi di partecipazione e di risposta, che rendono più facilmente interpretabili e generalizzabili i risultati ottenuti dall'analisi, riducendo al minimo i *bias*.

I pazienti potrebbero omettere alcune risposte o intere sezioni. Se ciò avviene frequentemente, potrebbe essere spia del fatto che quel questionario è troppo complesso da capire, troppo impegnati-

La raccolta dei PROs mediante strumenti *touch-screen* permetterebbe di ridurre le problematiche di raccolta e completamento, con una ampia accettazione da parte dei pazienti

La selezione degli strumenti di valutazione dei PROs rappresenta l'ostacolo principale al loro uso *routinario*

vo e, di conseguenza, non tollerato. Alcuni autori raccomandano di ridurre in termini di lunghezza e numero di domande, sempre che tale procedura non vada a comprometterne la validità, la sensibilità e tutte le altre variabili (6).

Eseguibilità: fa riferimento alla facilità di somministrazione del questionario ai pazienti e della raccolta e dell'analisi delle informazioni da parte dello *staff* clinico e dei ricercatori. I dati sono spesso raccolti nel contesto della regolare assistenza sanitaria e un carico eccessivo sul personale sanitario potrebbe compromettere lo svolgimento dello studio e il processo assistenziale e di cura.

Limiti e prospettive

Nonostante l'utilizzo dei PROMs nella ricerca e nella pratica clinica sia fortemente raccomandato, alcune osservazioni metodologiche limitano al momento il loro uso *routinario* nell'ambito dell'assistenza alla patologia. Innanzitutto, la selezione degli strumenti di valutazione dei PROs rappresenta la sfida più importante nell'ambito della pratica clinica. Esistono molte *review* che analizzano pro e contro dell'utilizzo di questionari per la valutazione di specifici domini come la sintomatologia e la HRQoL (7), mentre per altre dimensioni come la fiducia riposta nei trattamenti (8) e la disabilità, le informazioni presenti sono scarse, addirittura assenti per quanto riguarda aspetti della vita del paziente come l'attività sessuale e riproduttiva.

L'idea di raccogliere informazioni sui PROs attraverso strumenti tecnologici *touch-screen* è risultata essere attuabile (9), associata a una minima quantità di dati mancanti, alti tassi di completamento, un investimento economico modesto (10) e ad un'ampia accettazione da parte dei pazienti, ma l'implementazione effettiva di questi strumenti nel processo *routinario* è ancora di difficile applicazione.

Le prospettive di ricerca

Franco Maggiolo

A 30 anni dall'inizio dell'epidemia da HIV la situazione delle PLWH può definirsi rivoluzionata, in quanto è ormai chiaro che le moderne terapie antiretrovirali sono in grado di influenzare in senso positivo lo stato di salute delle PLWH, ma anche di modificare, sempre in senso positivo, l'andamento della curva epidemica, esercitando quindi anche una azione di medicina sociale. Se molto si è ottenuto in termini clinici e molto si è sviluppato in termini farmacologici, va anche detto che l'evoluzione dei parametri su cui basare il giudizio clinico sono rimasti piuttosto costanti ed ancora oggi si riducono alla conta dei linfociti T e alla carica virale. Se questi parametri ci consentono di valutare molti aspetti quali il rischio di trasmissione dell'infezione (1,2), quello di progressione della stessa e quello di sviluppare opportunismi negativi, essi risultano per lo più impotenti nel chiarire molti dei problemi che le PLWH affrontano oggi: la disabilità, l'isolamento e la discriminazione, l'incertezza sullo stato di salute e la sopravvivenza a lungo termine, la ridotta salute mentale e sessuale, i disturbi del sonno, l'ansia, l'affaticamento cronico (3-5).

Come misurare le nuove dimensioni del benessere delle PLWH

Malgrado l'espansione delle opzioni terapeutiche, non si è pertanto ottenuto l'azzeramento dei problemi, ma piuttosto si è indotto un cambiamento da problematiche acute e contingenti a variazioni dello stato di salute più propri di una patologia cronica che richiede, tra l'altro, una

È importante oggi definire quali dimensioni del benessere sono di maggior rilevanza e con quali strumenti misurarle dal punto di vista del paziente

adesione terapeutica pressoché assoluta, ma che per valutare la quale abbiamo bisogno di strumenti innovativi.

Il nuovo *challenge* nella gestione clinica delle PLWH sta proprio nel definire, sviluppare, validare ed applicare gli strumenti più idonei per catturare queste nuove sfumature dei problemi che le PLWH affrontano. Ciò è importante non solo per identificare le loro necessità, ma anche per valutare in modo più compiuto ed estensivo il valore delle future innovazioni siano esse terapeutiche o gestionali.

Esistono però diversi problemi ancora parzialmente irrisolti lungo questo cammino. Uno degli aspetti più importanti è identificare i "bisogni" delle PLWH (6), intendendo come bisogni la mancanza o una carenza non voluta di un "bene". In altre parole definire quali dimensioni del benessere sono di maggior importanza e con quali strumenti misurare queste dimensioni dal punto di vista del paziente.

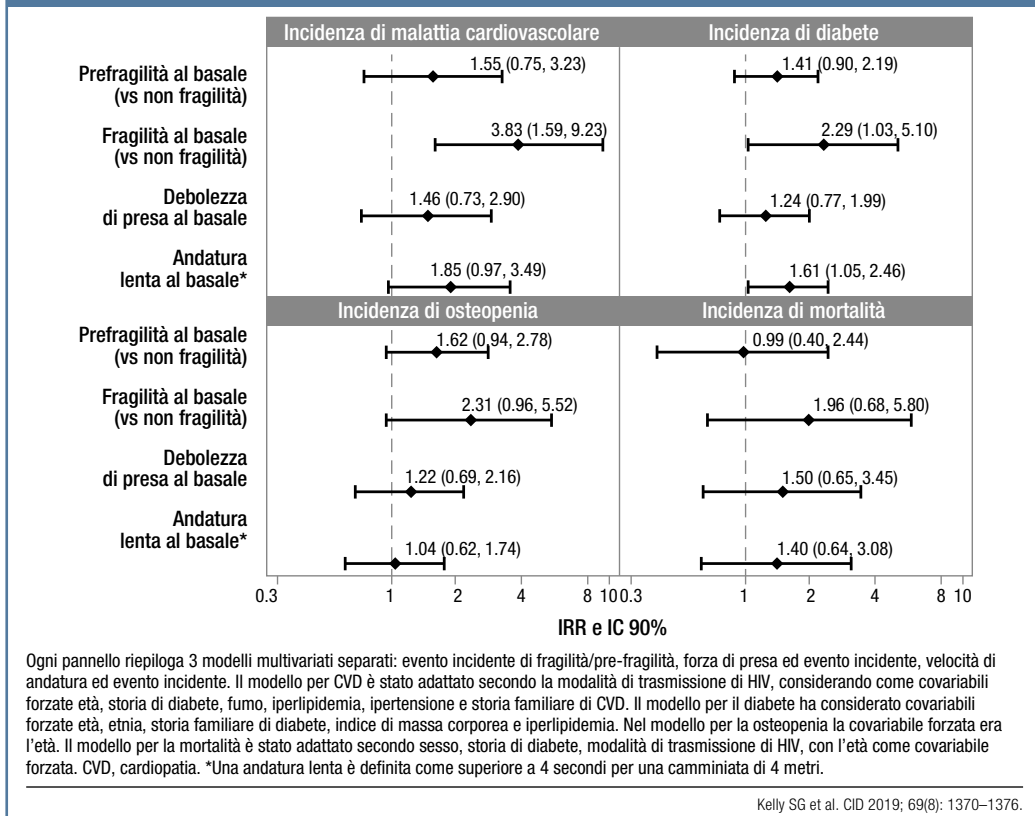
In un'ottica di medicina centrata sul paziente l'utilizzo delle misure direttamente riportate dai pazienti (PROs) assume un ruolo critico nel processo di ricerca. Le dimensioni investigabili con questo metodo sono molteplici e la scelta delle singole valutazioni può variare sia in base alle finalità di uno studio, sia in base alle possibilità organizzative. Diversi, infatti, sono i

quesiti che si pone uno studio di salute pubblica o di costo efficacia che privilegeranno misurazione della qualità di vita, delle necessità individuali ancillari, della accettabilità di un prodotto farmaceutico e delle preferenze del singolo paziente; rispetto agli studi di pratica clinica (osservazionali) più interessati all'individuazione ed al monitoraggio degli effetti collaterali, alle difficoltà connesse all'assunzione dei farmaci ed all'aderenza; o ancora ai *trial* comparativi che puntano a quantificare e valorizzare differenze in termini di efficacia, tollerabilità, accettabilità e soddisfazione al trattamento.

Come misurare la qualità di vita

In questo ambito esistono, quindi molteplici dimensioni, ma anche molteplici problemi sia concettuali che metodologici. Un chiaro esempio dei problemi concettuali riguarda la qualità di vita. Cosa è opportuno misurare? La qualità di vita generale (QoL) che si articola su una componente medica, cioè sulla salute fisica e mentale, e su una componente sociale individuabile in termini di ambiente salubre o non salubre, ma che a sua volta è modulata da aspetti quali i rapporti ed il supporto sociale, lo stigma, la discriminazione, il tenore economico ed il livello culturale sia individuale che collettivo; op-

Fig.1 Associazioni multivariate tra fragilità di base, forza di presa, velocità dell'andatura e tassi di eventi incidenti



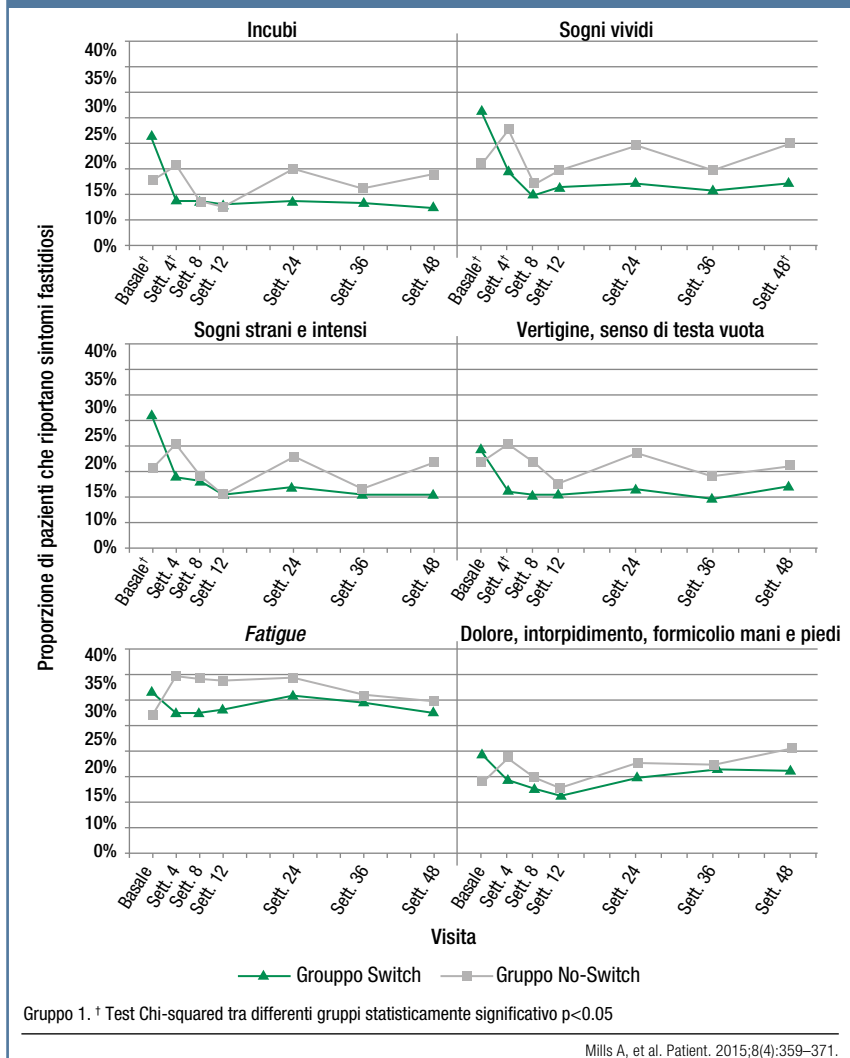
Si deve mantenere il distinguo tra QoL e qualità della vita legata all'HIV poiché ancora oggi HIV condiziona uno stato di particolare fragilità fisica, psicologica, sociale, affettiva

pure la qualità di vita legata alla salute (HRQoL), più concentrata sugli aspetti medici che di fatto non possono essere però completamente disgiunti dal vissuto affettivo e sociale o dalle capacità di interpretazione della realtà del singolo individuo?

Sempre dal punto di vista concettuale c'è da chiedersi se nella situazione medico/sanitaria attuale abbia un senso differenziare tra QoL e qualità della vita legata all'HIV.

In altre parole, se esista ancora senso ad accumulare, solo sulla base della sieropositività, persone tra loro profondamente diverse. Se l'unico tratto aggregativo, tra il giovane gay della classe medio-alta borghese ed il pensionato che negli '70 ha avuto esperienza di tossicodi-

Fig.2 Sintomi fastidiosi secondo il gruppo di trattamento: riduzione della prevalenza alla settimana 4 e mantenimento fino alla settimana 48



L'indagine di QoL, HRQoL ed aderenza mediante questionari auto-riportati a volte ha una utilità ridotta poiché ottiene quasi sempre un effetto di *ceiling* cioè una distribuzione delle misurazioni verso l'estremo superiore

pendenza, è l'HIV, ciò identifica una popolazione omogenea. Molti ritengono che la risposta sia sì, in quanto l'HIV condiziona uno stato di particolare fragilità (*frailty*) fisica, psicologica, sociale, affettiva (7), e continua a portare con sé convivenza con lo stigma, lotta alla discriminazione e necessità di nascondersi dal pregiudizio (Figura 1).

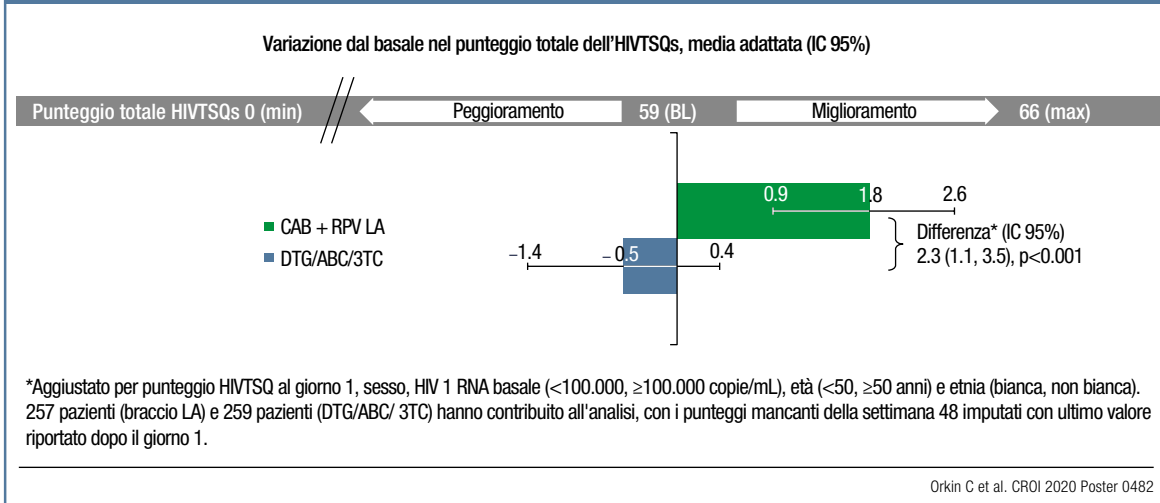
Complessità metodologica

Metodologicamente le cose non sono molto più semplici. Se si indagano QoL, HRQoL ed aderenza tramite questionari auto-riportati si osserva quasi invariabilmente un effetto di *ceiling* cioè una distribuzione non Gaussiana delle misurazioni con media e mediana che tendono a situarsi verso l'estremo superiore. Ciò limita l'utilità di queste misurazioni. Ad esempio, nello studio Strategy-NNRTI (8), che confrontava la coformulazione di elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir (EVG/cobi/FTC/TDF) con un regime contenente FTC/TDF più un NNRTI, la prevalenza di effetti collaterali fastidiosi (incubi e sogni vividi, sensazione di vertigine e testa vuota, astenia e perdita di energia, dolore, ipoestesia e formicolii alle estremità) si sono modificati sostanzialmente dopo lo *switch* a EVG/cobi/FTC/TDF, ma questa variazione non si è riflessa in un cambiamento della HRQoL che non mostrava diversità tra i gruppi ed è rimasta invariata nel tempo (Figura 2).

I bias di selezione

Un altro problema metodologico riguarda come evitare i *bias* di selezione. Ad esempio, lo studio FLAIR ha arruolato pazienti *naïve* alla ART che venivano dapprima trattati con una associazione orale di dolutegravir/abacavir/lamivudina (DTG/ABC/3TC) ed una volta completate 20 settimane di terapia, se con viremia < 50 copie/ml, randomizzati a continuare la terapia orale o a passare alla somministrazione intramuscolare mensile di cabotegravir e rilpivirina *long acting* (CAB+RPV LA) (9). I pazienti hanno riportato elevati valori di soddisfazione del trattamento privilegiando

Fig.3 Soddisfazione del trattamento secondo l'HIVTSQs nei partecipanti allo studio FLAIR a 96 settimane



Nello studio FLAIR la consapevolezza dei pazienti dello *switch* alla formulazione *long acting* può averli indotti a partecipare, con un *bias* di selezione

la formulazione iniettiva (Figura 3).

Questi pazienti avevano comunque rilasciato un consenso informato, ed erano pertanto perfettamente a conoscenza che lo studio prevedeva un possibile *switch* alla formulazione LA. E' possibile ipotizzare che proprio questa possibilità fosse uno dei *driver* che ha portato i pazienti ad accettare lo studio. Se pertanto la popolazione in studio era predisposta a effettuare questo tipo di terapia non è sorprendente che la stessa risultasse la preferita.

La domanda è quanto in realtà questo campione rappresenti la totalità delle PLWH. Per altro non sarebbero stati (nella fattispecie) possibili neppure tentativi di rendere lo studio in cieco in quanto l'introduzione del placebo (*dubble-dummy*) avrebbe, di per sé, precluso la possibilità di indagare la preferenza del paziente.

Problematiche etiche

L'utilizzo dei PROs può anche indurre problemi etici. Un esempio può essere l'utilizzo dei PROs nella diagnosi dei problemi di salute mentale. Diversi studi hanno riportato che le PLWH presentano disordini mentali più frequentemente

della popolazione generale (10,12) ed è altresì dimostrato che disordini mentali quale la depressione maggiore, o stress psichici (ansia, sindrome da stress post-traumatico) come anche l'abuso e la dipendenza da alcol o altre sostanze influiscano in modo negativo con la ritenzione in cura e l'aderenza alle terapie (13,14). Il sottoporre però i pazienti a *screening* di salute mentale, sia in ambito di ricerca che clinico (15,16) può risultare non-etico se poi il sistema sanitario non è in grado di provvedere un trattamento specifico per il disturbo di salute mentale.

Importanza dei PROs negli studi strategici

Nondimeno i PROs sono stati utilizzati con successo in studi strategici. Lo studio START (17) ha valutato l'inizio immediato della terapia anti-retrovirale con il rinvio della stessa sino a valori di CD4 < 200 cellule/mcL.

Nello studio erano inserite diverse variabili indagate mediante PROs: la QoL generale, la HR-QoL, l'autovalutazione della salute fisica e mentale. Lungo un *follow-up* di tre anni le variazioni della QoL hanno favorito il gruppo con inizio im-

Tab.1 Studio START: risultati di qualità di vita

Variatione media della QoL dal basale alla prima visita QoL subito dopo un evento primario non fatale (AIDS grave, malattia grave non-AIDS), rispetto al cambiamento medio di QoL tra i partecipanti che non hanno manifestato un evento primario*

Outcome di QoL**	Partecipanti con evento		Partecipanti senza evento		Stima differenza (IC95%) [§]	p-value [§]
	N	Media [†]	N	Media [†]		
Salute attuale (VAS)						
Fino a 12 mesi	26	-8.38	4343	1.28	-10.2 (-15.5, -4.98)	<0.001
Fino a 36 mesi	71	-7.94	4345	1.52	-8.83 (-12.2, -5.48)	<0.001
Percezione salute generale						
Fino a 12 mesi	22	-7.95	4006	1.69	-9.41 (-17.3, -1.52)	0.019
Fino a 36 mesi	64	-14.4	4019	2.19	-14.3 (-19.1, -9.59)	<0.001
Punteggio componente salute fisica (PCS)						
Fino a 12 mesi	19	-4.47	3690	-0.40	-4.54 (-7.41, -1.67)	0.002
Fino a 36 mesi	58	-5.42	3686	-0.48	-5.08 (-6.78, -3.38)	<0.001
Punteggio componente salute mentale (MCS)						
Fino a 12 mesi	19	-2.83	3690	0.65	-2.00 (-6.09, 2.08)	0.337
Fino a 36 mesi	58	-3.36	3686	1.04	-3.22 (-5.64, -0.81)	0.009

*Per ridurre al minimo i *bias* dovuti ai follow-up più brevi nei partecipanti con eventi, il follow-up è stato censurato a 12 e 36 mesi. **I partecipanti hanno valutato la loro "salute attuale" su una scala analogica visiva (0-100). I risultati generali di salute, PCS e MCS sono stati calcolati dal questionario SF-12v2. [†]Variatione media della QoL dal basale all'ultima visita prima dell'evento, se questa visita è avvenuta 12 mesi o prima (36 mesi o prima). [‡]Variatione media della QoL dal basale all'ultima visita o prima del mese 12 (mese 36). [§]Stimato in un modello di regressione lineare aggiustato per la QoL basale.

Lifson AR et al. CID 2019; 69(8): 1370-1376.

Oggi i PROs fanno parte integrante degli *end-point* degli studi clinici per lo sviluppo e l'approvazione dei nuovi farmaci

provazione di nuovi farmaci. Questo interesse è testimoniato dal fatto che fin dal 2005 sia EMA che FDA hanno pubblicato un considerevole numero di *guidelines* e documenti su come inserire i PROs tra gli *end-point* dei *trial* clinici (18-20) e le stesse agenzie attribuiscono ai PROs la stessa rilevanza di ogni altro *end-point* clinico.

Il ruolo dei PROs oltre CD4 e carica virale

Esiste una vasta letteratura scientifica che affronta i pro e i contro riguardo l'utilizzo di questionari auto-riportati su variabili come l'HRQoL ed i sintomi (21-23), molte meno informazioni

mediato della terapia ed anche la sotto-analisi di questa variabile in diversi sottogruppi clinici e demografici ha costantemente privilegiato l'inizio immediato della terapia (Tabella 1).

Valutazione dei farmaci: il valore dei PROs

La rilevanza dei PROs come strumento di valutazione nell'ambito degli studi scientifici e dello sviluppo dei farmaci è anche riconosciuta dalle principali Autorità regolatorie.

Sia EMA (European Medicine Agency) che FDA (Food and Drug Administration) condividono l'importanza di inserire le aspettative ed il punto di vista dei pazienti nel processo di sviluppo e ap-

sono disponibili per dimensioni quali le aspettative e il giudizio sulle terapie (24), la disabilità (22,23) e quasi nulla invece in merito al vissuto dei pazienti, alle loro preoccupazioni in merito ad esempio alla salute sessuale, alla vita riproduttiva o al benessere a lungo termine.

Esiste pertanto ancora molto lavoro per validare e fare entrare questi strumenti nel processo di ricerca farmacologico e nella pratica clinica quotidiana, ma con il progressivo miglioramento delle terapie antiretrovirali è giunto il momento di superare il metro di giudizio che i soli CD4 o l'HIV-RNA possono offrire e, senza dimenticare questi caposaldi, volgere lo sguardo altrove.

PROs o ePROs: questo è il dilemma!

Giovanni Guaraldi, Davide Ferrari, Jovana Milic

La trasformazione della malattia da HIV in una condizione di cronicità che si interseca progressivamente nel fenomeno dell'invecchiamento delle persone che vivono con HIV (PLWH) impone un cambiamento di paradigma nella valutazione clinica che, lentamente ma in maniera irreversibile, va verso la capacità di descrivere lo stato di salute e il benessere sociale e psicologico dell'individuo.

Salute e benessere sono concetti multidimensionali che partono dalla raccolta e possibilmente dall'integrazione di parametri fisiologici e di misure direttamente riportate dai pazienti, i così detti *patient reported outcomes* (PROs).

Il tema di questa trattazione è la discussione critica delle potenzialità che derivano dalla raccolta e dall'elaborazione dei PROs tramite tecnologie digitali. Discuteremo in particolare le potenzialità di eseguibilità e di interpretazione di questi strumenti.

Gli articoli precedenti hanno illustrato l'importanza del contenuto dei PROs, dimostrando l'importanza di ottenere informazioni significative, utili, facili da raccogliere con carta e penna e soprattutto facili da interpretare.

Qualità del dato raccolto

La qualità del dato raccolto dipende in prima battuta dalla capacità di coinvolgere il paziente e di sapere catturare la sua attenzione in modo continuativo, attraverso un registro comunicativo adeguato (1).

I requisiti essenziali sono appropriatezza culturale e linguistica e strumento tecnologico di

Il limite principale dei questionari è l'impossibilità di poter interpretare in tempo reale i dati raccolti e quindi di restituire un risultato che permetta l'*empowerment* del paziente

raccolta. Quest'ultimo, rappresentato da carta e penna, è il *setting* più frequentemente adottato nei questionari, preferenzialmente auto-compilati dal paziente. La gestione del paziente che deve ricevere il questionario e le istruzioni di compilazioni, rimangono appannaggio dell'operatore sanitario, pertanto la raccolta dati avviene abitualmente all'interno di un *setting* di cura e limitata agli accessi del paziente per problemi medici. Forse però il limite maggiore di questo strumento è l'impossibilità di poter avere in tempo reale una interpretabilità dei dati raccolti e conseguentemente di poter restituire un risultato che permetta un *empowerment* (2) del paziente stesso rispetto agli elementi di *feed back* che si possono generare.

La rivoluzione digitale della raccolta dei PROs

Con l'adozione diffusa di *smartphone*, *tablet* e altri dispositivi intelligenti, le app mobili offrono una nuova piattaforma per i pazienti che diventano membri attivi del proprio *team* sanitario. La tecnologia digitale per la salute comprende strumenti clinici, algoritmi statistici avanzati, *cloud computing* e intelligenza artificiale (3). La ricerca sulla tecnologia digitale può valutare approcci innovativi per migliorare l'assistenza attraverso

Con le tecnologie digitali oggi sviluppate, la raccolta dei dati diventa rapida, accurata, economica e facilmente scalabile

Le misure dei PROs (3). Il trasferimento bidirezionale di dati tramite *smartphone* offre un metodo senza precedenti per la raccolta di PROs durante l'intero percorso delle PLWH, consentendo ai fornitori di monitorare i risultati a lungo termine. Tuttavia, la traduzione degli interventi sanitari basati sull'evidenza su una piattaforma digitale dovrebbe essere valutata per determinare se sia possibile ed efficace una tecnologia per la salute digitale (10-12).

Come migliorare la raccolta dati: gli ePROs

Di seguito ci concentreremo sugli aspetti più metodologici e implementativi dei questionari, con un taglio specifico in favore dell'utilizzo di tecnologie informatiche (ePROs).

Eseguibilità

L'aspetto immediatamente più evidente è la *rapidità* e *accuratezza* con cui è possibile raccogliere i dati. Si tratta di processi automatizzati via *software*, che hanno il pregio di gestire in tempi rapidissimi un gran numero di richieste, eliminando in partenza sia la necessità di personale dedicato alla trascrizione delle risposte dei pazienti, sia l'eventuale quanto frequente verificarsi di errori di lettura, trascrizione e interpretazione del testo scritto a mano.

Economicità e scalabilità

Le tecnologie sempre più economiche e sempre più diffuse tramite cui si possono raccogliere i dati rendono ancor più interessante questo approccio. Lo stretto rapporto di utilizzo con gli *smartphone*, che ora sono appannaggio della quasi totalità della popolazione, anche quella più anziana, rende *molto facile* e *scalabile* la raccolta di dati, per non parlare dell'*economia* di questo processo; lo spostamento del paziente

che deve raggiungere l'ospedale, spesso anche molto lontano, per compilare il questionario può essere totalmente evitabile, rendendo indolore anche una raccolta dati a carattere addirittura giornaliero.

Sugli aspetti economici, occorre ricordare sempre che l'implementazione di un servizio di raccolta dati per 10 utenti condivide gli aspetti più rilevanti con un sistema identico costruito per 10.000 utenti. Oggigiorno, anche grazie alle infrastrutture di *Cloud Computing*, sempre più economiche e scalabili, esiste la possibilità di configurare la quantità di risorse informatiche in tempo reale, pagando il fornitore solamente per il reale utilizzo momento per momento. Questa possibilità non deve essere sottovalutata perché la gestione "tradizionale" dei PROs coinvolge un lavoro proporzionale al numero di utenti (creazione dei questionari, consegna dei test, raccolta dei dati, registrazione delle risposte), mentre gli approcci più moderni aumentano la loro capacità di interi ordini di grandezza con il costo di pochi *click* e permettono la condivisione delle applicazioni *mobile* con gli utenti finali.

Versatilità

Uno degli aspetti più apprezzabili di questo approccio è anche la *versatilità* con cui è possibile creare questionari anche in lingue differenti con sforzi minimi, inviando sondaggi potenzialmente in ogni parte del mondo garantendo comunque una raccolta omogenea in tempo reale dei dati ovunque il paziente si trovi; si pensi sia ad approcci multicentrici, ma anche ai più semplici periodi di viaggio dei pazienti che oggigiorno possono trovare ovunque una connessione a internet.

In secondo luogo, gli strumenti informatici permettono anche una *integrazione* profondamente automatizzata tra questionari creati con strutture e tecnologie differenti. Pensiamo, per esempio, alla scelta di applicazioni per *smartphone* per ciò che riguarda la raccolta dati più snella e frequente, affiancate a siti *web* interattivi più

completi e dettagliati nel caso si voglia arricchire il PRO con informazioni più complesse e strutturate.

L'avvento dei *social network* nel mondo *consumer* ha aperto un nuovo modo di concepire Internet: agli albori questa tecnologia era concepita come strumento di mera consultazione di contenuti (prevalentemente scientifici) che erano creati da una cerchia ristretta e consultati da un pubblico più ampio (anche se di poco). L'introduzione dei *social network* è stato l'elemento che più di tutti ha contribuito a ribaltare questo approccio dando la possibilità agli utenti di essere loro stessi gli autori dei contenuti, cambiando completamente il paradigma di consultazione. Senza dilungarsi su questo pezzo di storia dell'informatica, è opportuno ricordare che le tecnologie nate per supportare questa importante evoluzione sono oggi a totale disposizione anche dei contesti clinici dando ai pazienti una possibilità mai vista nella storia di essere loro stessi a poter generare i dati e condividere contenuti sul proprio stato di salute anche in forma multimediale. Il valore aggiunto che foto, audio e video danno ai dati testuali dovrebbe essere un punto chiave per sfruttare al massimo potenzialmente le capacità delle tecnologie odierne.

Elaborazione

La raccolta dei dati, sia essa digitale o analogica, soprattutto se su larga scala, trova la sua massima utilità nella loro applicazione in strumenti di analisi statistiche descrittive e inferenziali che negli ultimi anni sono diventati sempre più potenti e affidabili; questo grazie sia alla maggior facilità di raccogliere sempre più dati, sia alla capacità di elaborazione tramite le diverse tecniche di *artificial intelligence* (AI) tramite gli algoritmi di *machine learning* (ML) (4).

La raccolta programmata, frequente e precisa di dati è un aspetto essenziale negli approcci di *machine learning* perché essi trovano la loro potenzialità nella buona costruzione di *database* che siano quanto più completi e ampi possibi-

Ai pazienti è data una incredibile possibilità di generare loro stessi dati e di condividere contenuti sulla propria salute anche in forma multimediale

le. Pur mantenendo il carattere di esclusività del rapporto diretto tra medico e paziente, l'utilizzo di modelli predittivi di ML permette l'applicazione di potenti strategie di carattere clinico. Queste elaborazioni automatizzate possono garantire *imparzialità*, verificata tramite strumenti di interpretazione dei modelli matematici, *continuità*, essendo disponibili potenzialmente in qualsiasi momento del giorno e della notte, ma anche *affidabilità* e *consistenza*, eliminando gli errori umani di valutazione dovuti a stanchezza e distrazione, nonché ai *bias* cognitivi che inevitabilmente sono presenti in ogni processo decisionale (5,6).

Coinvolgimento del paziente

Allo stesso modo in cui i sistemi digitali portano vantaggi nella raccolta dei dati, la portano anche nella consegna degli *esiti* e delle informazioni che questi dati trasportano. La velocità con cui esiti e valutazioni automatiche (impostate sulle opportune conoscenze cliniche) possono essere consegnati rende particolarmente interattivo questo approccio. Il tempo che intercorre tra la compilazione dei questionari e la ricezione di un commento o valutazione dei dati può essere ridotto anche a pochissimi istanti, così da rendere il paziente più *coinvolto nell'intero processo*, rendendolo più fiducioso sull'utilità del tempo speso a fare i questionari e dandogli un maggior senso di contatto col medico e di continuità nel monitoraggio del suo stato di salute.

La modalità di comunicazione degli esiti della valutazione dei questionari è importante quanto la scelta delle domande stesse e l'utilizzo di tecnologie digitali può dare un grande valore aggiunto a questo aspetto.

La possibilità di mostrare al paziente non solo testi e commenti, ma anche immagini e grafici

La rapida consegna degli esiti aumenta la consapevolezza del paziente sull'evoluzione del proprio stato di salute

esplicativi, così come *feedback* in tempo reale e commenti a distanza, rende la comunicazione estremamente più efficace; allo stesso modo uno strumento digitale, per sua stessa natura, è facilmente *aggiornabile* e *personalizzabile* in modo da rendere ancor più aderente la risposta e la sua forma alle specifiche esigenze del caso. Infine, ad unione di tutti questi aspetti di semplicità, continuità ed efficacia, non possiamo dimenticare l'effetto di consapevolezza sull'evoluzione del proprio stato di salute, non solo in modo puntuale nel momento della visita, ma contestualizzata nella lunga durata della patologia cronica.

Limiti e problematiche di accesso

Rimane tuttavia evidente che l'utilizzo di tecnologie di ultima generazione, seppur economiche ed efficienti, porta con sé anche una lista di *limiti* non trascurabili (7).

In prima istanza è opportuno ricordare che la velocità con cui le tecnologie si sono diffuse nel mondo non trova confronto con la velocità con cui la popolazione è in grado di adottarle e adeguarsi. L'utilizzo di *smartphone* e *tablet* sta diventando appannaggio anche delle fasce di popolazione meno abituate a tali rapide evoluzioni, tuttavia una parte di esse è ancora priva o della tecnologia stessa, o della competenza che ne permetta il loro utilizzo. Questo fenomeno prende il nome di *Digital Divide* (8,9) ed è presente anche nei paesi più avanzati, come il nostro.

Un esempio molto attuale a testimonianza di questa condizione è rappresentato dalla necessità del sistema educativo nazionale di acquistare nuovi strumenti tecnologici (principalmente computer, *laptop* e *87y*) da fornire alle famiglie meno abbienti per permettere ai loro giovani di continuare l'attività formativa anche in tempo

di quarantena. Questa necessità testimonia la presenza diffusa e non trascurabile di una parte di popolazione che non ha un accesso agevole a strumenti tecnologici che talvolta diamo per scontati.

Vulnerabilità dei dati

Secondariamente, ma non per importanza, l'introduzione di strumenti informatici e di comunicazioni internet introduce e introdurrà sempre *vulnerabilità* riguardanti la *sicurezza sul trattamento dei dati*, che possono essere anche sensibili e riservati, unitamente all'inevitabile necessità di provvedere alla loro mitigazione. Questo aspetto di estrema rilevanza si pone ad ostacolo alla diffusione delle raccolte dati telematiche sia a causa degli aspetti tecnici necessari alla loro implementazione, sia a causa della possibile mancanza di fiducia degli utenti nei confronti di tale approccio. Non è certamente la prima volta che questa tematica viene trattata, e non è certamente un aspetto semplice da affrontare. Il più recente documento normativo sulla *privacy* prodotto dalla CE, il Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR) e la Direttiva e Privacy (ePR) includono a ragion veduta queste tematiche al loro interno.

My Smart Age with HIV

Un esempio di raccolta di ePROs attraverso strumenti digitali in ambito HIV è stato lo studio *My Smart Age with HIV (MySAwH)*, uno studio prospettico multicentrico che ha permesso di raccogliere, della quotidianità numerosi PROs per un periodo di osservazione di oltre 18 mesi. La piattaforma di *Internet of medical Thing (IoMT)* era rappresentata da una app per *smartphone* collegata a un dispositivo indossabile per il *fitness tracking* che raccoglie i dati delle

Lo studio *My Smart Age with HIV* ha raccolto gli ePROs di 273 PLWH con una app per *smartphone* collegata ad un dispositivo di *fitness tracking*

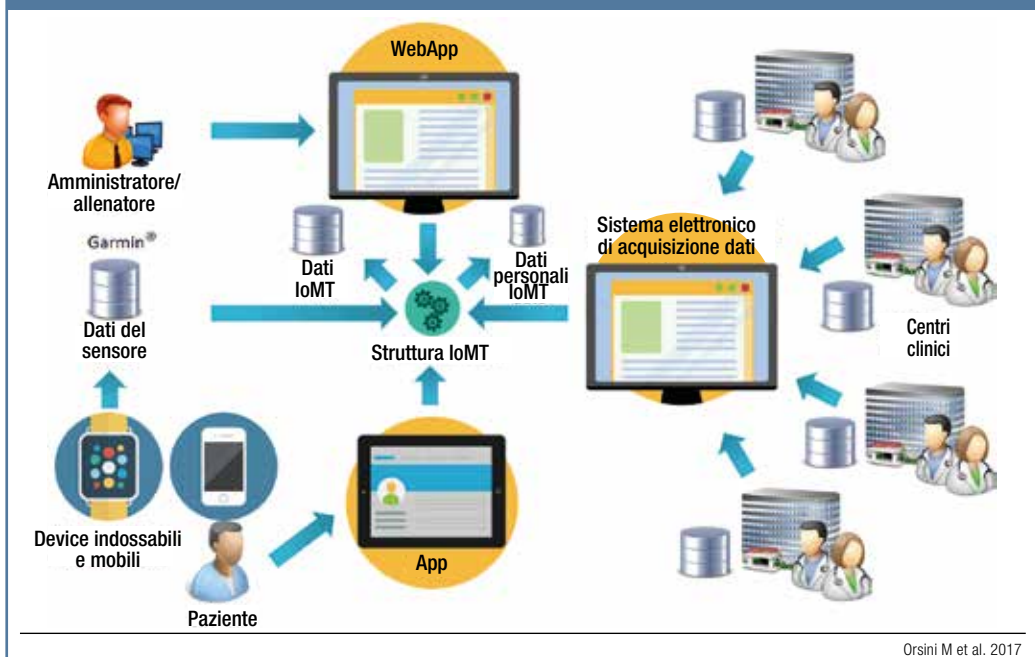
single funzioni fisiche in tempo reale (calorie, passi, ore di sonno) e che consentiva di raccogliere risultati elettronici del paziente (ePROs) attraverso la compilazione di questionari su diversi domini funzionali: vulnerabilità sociale, comportamento alimentare, livello di stress, attività fisica e sonno, umore, abitudine al fumo e neurocognitivi. I sondaggi basati su *smartphone* vengono gestiti tramite EMA (*Ecological Momentary Assessment*) ogni 48 ore. Inoltre, l'app *mobile* restituisce informazioni sulla salute al paziente e ha un canale di comunicazione dedicato con un *caregiver* ("Health Coach").

La **Figura 1** mostra la piattaforma di controllo dell'amministratore/allenatore, che permetteva di gestire le iscrizioni dei pazienti, raccogliere dati da dispositivi indossabili, inviare sondaggi ai pazienti attraverso l'app *MySAwH*, monitorare i dati individuali e lo stato di salute, supportare il paziente.

Sono stati reclutati 273 PLWH da 3 diversi Paesi: 140 da Modena (Italia), 100 da Sidney (Australia) e 33 da Hong Kong (Cina) e per tutti i pazienti l'applicazione *smartphone* permetteva di valutare il proprio andamento temporale sia dei parametri fisiologici raccolti che degli *score* dei vari questionari.

L'elemento più innovativo è stato la possibilità di usare i dati raccolti per alimentare uno stru-

Fig.1 Architettura del Sistema *My Smart Age with HIV*



Gli ePROs raccolti mediante la compilazione di questionari su diversi domini funzionali hanno alimentato uno strumento di *machine learning* in grado di predire numerosi outcome clinici tra cui la HRQoL

mento di *machine learning* che si è dimostrato in grado di predire diversi *outcome* clinici, tra cui la HRQoL in maniera più attendibile delle valutazioni cliniche (10).

Questo studio permette di capire che gli ePROs aprono la strada alle elaborazioni di intelligenza artificiale tramite gli strumenti di *machine learning*.

ePROs e la prospettiva del futuro

Prima dell'epoca in cui stiamo vivendo i computer sono stati per tutti noi, medici inclusi, solamente un sistema di supporto all'organizzazione e memorizzazione di informazioni. Non esisteva una interazione tra uomo e macchina che avesse come tema e contenuto l'informazione clinica.

Oggi le cose stanno cambiando profondamente e in modo unicamente rapido; tutte le grandi evoluzioni tecnologiche sono arrivate senza annunciarsi rivoluzionando il mestiere e la vita di milioni

di persone e lo stesso sta avvenendo nel mondo medico in cui, grazie all'avvento dell'AI in tutte le sue varie forme si sta trasformando un rapporto di *consultazione* in un rapporto di *collaborazione*. Le pubblicazioni scientifiche che uniscono AI e Medicina sono aumentate esponenzialmente in tutto il mondo e prima o dopo la loro reale applicazione diventerà inevitabile. Non è tuttavia una condanna della professione medica, che è resa unica dall'insostituibile componente umana di empatia e sensibilità che le macchine non sono in grado di riprodurre.

Intelligenza artificiale e *machine learning* come supporto alla decisione medica

Stiamo infatti parlando di "collaborazione" e non di "sostituzione". Lontani se non irraggiungibili sono i tempi in cui un *robot* sostituirà *in toto* il profilo del medico, tuttavia l'incredibile aiuto e sostegno che la matematica e l'informatica possono fornire sono qualcosa che può giovare a tutti, medici e pazienti. L'utilizzo di queste tecnologie nella valutazione dei PROs può essere un punto di accesso alle cure unico perché rende interattivo il contributo del paziente che precedentemente era puramente di ascolto, con beneficio per il paziente stesso sulla completezza, personalizzazione e qualità del trattamento, ma anche del medico che può dedicare più tempo al rapporto umano e può affidare alla tecnologia il compito di raccolta di informazioni che contribuiscono alla conoscenza umana della medicina e della natura umana.

Le tematiche di responsabilità, ad oggi, sono di relativamente semplice trattazione e interi manuali potrebbero essere dedicati ad esse. L'utilizzo che oggi si fa dell'AI in ambito medico è di "supporto alla decisione". Questo significa che un tale strumento fornisce una interpretazione programmatica basata sull'evidenza e si limita a rendere più evidente per un medico il riconoscimento degli elementi di maggiore interesse ed,

Intelligenza artificiale e *machine learning* rendono interattivo il contributo del paziente a beneficio di completezza, personalizzazione e qualità del trattamento e supportando la decisione clinica

eventualmente, nascosti.

L'AI nasce storicamente dalla statistica che già quotidianamente è utilizzata nella pratica medica, aumentando in modo mai visto la complessità matematica, e quindi le potenzialità, dei modelli predittivi. Nonostante tutto, sempre matematica e statistica rimane. Il concetto di *machine learning* deve essere preso alla lettera nella misura in cui la macchina "impara" le caratteristiche più ricorrenti e caratterizzanti dei dati che noi le forniamo a supporto. Possiamo quindi assumere che l'affidabilità e la potenza dei sistemi di AI risiedono nella costruzione di un adeguato set di dati da cui farle imparare un comportamento. Da questo pare evidente che, in un mondo in cui ormai è inevitabile immaginarsi l'integrazione dell'AI in modo sempre più presente e pervasivo anche e soprattutto negli aspetti più difficili della pratica medica, dovrebbe essere nell'interesse di tutti (medici e pazienti) un contributo costruttivo affinché i sistemi di AI siano quanto più affidabili e completi possibili. Allo stesso modo in cui medici ed infermieri non possono svolgere il loro lavoro gli uni senza gli altri, oggi siamo alle porte di un'era in cui anche il mondo informatico si sta ponendo in questi termini.

Siamo evidentemente agli inizi della possibilità di usare e integrare i PROs nell'ambito della medicina personalizzata, tuttavia la strada pare già tracciata verso la raccolta di ePROs e la loro interpretabilità attraverso algoritmi di *machine learning*.

Allora, come si dice in gergo, **stay tuned!**

I PROMs nella gestione dell'infezione da HIV

1. **Nelson E, Wasson J, Kirk J, et al.** Assessment of function in routine clinical practice: description of the COOP chart method and preliminary findings. *J Chronic Dis* 1987;40(Suppl 1):55-69.
2. **Brooks R.** EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37(1):53-72.
3. **EuroQol Group, EuroQol** – a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy* 1990;16(3):199-208.
4. **Henrich G, Herschbach P.** Questions on life satisfaction (FLZM) – a short questionnaire for assessing subjective quality of life. *Eur J Psychol Assess* 2000; 16(3):150-9.
5. **Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G.** The health utilities index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:54.
6. **Cohen SR, Hassan SA, Lapointe BJ, Mount BM.** Quality of life in HIV disease as measured by the McGill quality of life questionnaire. *AIDS* 1996;10(12):1421-7.
7. **Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD.** A 12-item short form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34(3):220-33.
8. **Ware JE Jr, Sherbourne CD, Davies AR.** Developing and testing the MOS 20-item short-form of health survey: a general population application. In: Stewart A.L., Ware J.E., editors. *Measuring functioning and well-being: the medical outcomes study approach*. Durham, N.C.: Duke University Press. 1992. P:277-90.
9. **McHorney CA, Ware JE Jr, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
10. **WHOQOL Group.** Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL group. *Psycho Med* 1998;28(3):551-8.
11. **Clayson DJ, Wild DJ, Quarterman P, et al.** A comparative review of health-related quality of life measures for use in HIV/AIDS clinical trials. *Pharmaco Economics* 2006;24(8):751-65.
12. **Davis EA, Pathak DS.** Psychometric evaluation of four HIV disease-specific quality of life instruments. *Ann Pharmacoter* 2001;35(5):546-52.
13. **Wu AW, Hanson KA, Harding G, et al.** Responsiveness of the MOS-HIV and EQ-5D in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapies. *Health Qual Outcomes* 2013;11:42.
14. **Gakhar H, Kamali A, Holodniy M.** Health-related quality of life assessment after antiretroviral therapy: a review of the literature. *Drugs* 2013;73(7):651-72.
15. **Skevington SM, O'Connell KA.** Measuring quality of life in HIV and AIDS: a review of the recent literature. *Psychol Health* 2003;18(3):331-51.
16. **Simpson KN, Hanson KA, Harding G, et al.** Patient reported outcome instruments used in clinical trials of HIV-infected adults on NNRTI-based therapy: a 10-year review. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:164.
17. **Jenkinson C, Stewart-Brown S, Petersen S, et al.** Assessment of the SF-36 version 2 in the United Kingdom. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(1):46-50.
18. **Robberstad B, Olsen JA.** The health related quality of life of people living with HIV/AIDS in sub-Saharan Africa – a literature review and focus group study. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010;8:5.
19. **AIDS Clinical Trials Group Outcomes Committee.** ACTG Quality of Life 1999;601-602 Health Survey Manual. (<https://www.frontierscience.org/apps/common/QOLAdherenceForms/resources/actg/manualql601-2799.pdf>).
20. **Leplege A, Rude N, Ecosse E, et al.** Measuring quality of life from the point of view of HIV-positive subjects: the HIV-QL31. *Qual Life Res* 1997;6(6):585-94.
21. **Wu AW.** 1999. *MOS.HIV health survey users manual*.
22. **Smith KW, Avis NE, Mayer KH, et al.** Use of the MQoL-HIV with asymptomatic HIV-positive patients. *Qual Life Res* 1997;6(6):555-60.
23. **Duracinsky M, Hermann S, Berzins B, et al.** The development of PROQOL-HIV: an international instrument to assess the health-related quality of life of persons living with HIV/AIDS. *J Acquir Immune*

Defic Synoir 2012;59(5):498-505.

24. **O'Connell KA, Skevington SM.** An international quality of life instrument to assess well-being in adults who are HIV-positive: a short form of the WHOQOL-HIV (31 items). *AIDS Behav 2012;16(2):452-60.*
25. **Spire B, Arnould B, Barbier F, et al.** Simplification and first validation of a short battery of patient questionnaires for clinical management of HIV infected patients: the HIV-SQUAD (symptoms quality of life adherence) questionnaire. *HIV Clinical Trials 2009;10(4):215-32.*
26. **Carabin H, Sonleitner NK, Keese M, Shinault K.** Quality of life measurement tools for people living with HIV/AIDS. *Journal of HIV/AIDS & Social Services 2008;7(1):71-83.*
27. **Colautti M, Palchik V, Botta C, et al.** Review of questionnaires to assess health related quality of life in HIV patients. *Acta Farm Bonaer 2006;25(1):123-30.*

L'applicazione in ambito di ricerca degli strumenti HIV-specifici: studi osservazionali

1. **Liu BC.** Quality of life - concept, measure and results. *Am J Econ Social 1975;34(1):1-14.*
2. **Stewart AL.** Greenfield S., Hays R.D., et al., Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA 1989;262(7):907-13.*
3. **Cooper V, Clatworthy J, Harding R, et al.** Emerge Consortium. Measuring quality of life among people living with HIV: a systematic review of reviews. *Health Qual Life Outcomes 2017;15(1):220.*
4. **Rodriguez-Penney AT, Iudicello JE, Riggs PK, et al.** Co-morbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS 2013;27(1):5-16.*
5. **Rzeszutek M, Gruszczynska E.** Consistency of health-related quality of life among people living with HIV: latent state trait analysis. *Health Qual Life Outcomes 2018;16(1):101.*
6. **Vigneshwaran E, Padmanabhareddy Y, Devana N, et al.** Gender differences in health related quality of life of people living with HIV/AIDS in the

era of highly active antiretroviral therapy. *N Am J Med Sci 2013;5(2):102-7.*

7. **Miners A, Philips A, Kreif N, et al.** Health-related quality of life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. *Lancet HIV 2014;1:e32-40.*
8. **Obry-Roguet V, Bréigigeon S, Cano CE, et al.** Risk factors associated with overweight and obesity in HIV-infected people: aging, behavioural factors but not cART in a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore) 2018;97(23):e10956.*

Aspetti metodologici e validazione dei questionari

1. **Streiner DL, Norman GR.** 1995, Health measurement scales: a practical guide to their development and use. Second edition. *Oxford: Oxford University Press.*
2. **Nunnally J, Bernstein JC.** 1994, Psychometric theory. *Third edition. New York: McGraw-Hill.*
3. **Jenkinson C, Carroll D, Egerton M, Frankland T, McQuay H, Nagle C.** Comparison of the sensitivity to change of long and short form pain measures 1995. *Qual Life Res; 4:353-7.*
4. **Donovan JL, Frankel SJ, Eyles JD.** Assessing the need for health status measures. *J Epidemiol Community Health 1993;47:158-62.*
5. **Deyo RA, Patrick DL.** Barriers to the use of health status measures in clinical investigation, patient care and policy research. *Med Care 1989;27:254-68.*
6. **Burisch M.** You don't always get what you pay for: measuring depression with short and simple versus long and sophisticated scales. *Journal of Research in Personality 1984;18:81-98.*
7. **O'Brienn KK, Bayoumi AM, Strike C, et al.** How do existing HIV-specific instruments measure up? Evaluating the ability of instruments to describe disability experienced by adults living with HIV. *Health Qual Life Outcomes 2010;8:88.*
8. **Land L, Nixon S, Ross JD.** Patient-derived outcome measures for HIV services in the developed world: a systematic review. *Int J STD AIDS 2011;22(8):430-5.*

9. **Fredericksen R, Crane PK, Tufano J, et al.** Integrating a web based, patient-administered assessment into primary care for HIV-infected adults. *J AIDS HIV Res* 2012;4(2):47-55.
10. **Crane HM, Lober W, Webster E, et al.** Routine collection of patient-reported outcomes in an HIV clinic setting: the first 100 patients. *Curr HIV Res* 2007;5:109-28.

Le prospettive di ricerca

1. **Trickey A, May MT, Vehreschild J-J et al.** The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV*. 2017; 4 (8): e349 - e356.
2. **Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al.** Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
3. **UNAIDS.** Agenda for zero discrimination in health-care settings (2017) - <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017-agenda-zero-discrimination-health-care>.
4. **Ibarra-Barrueta O, Mora-Atorrasagasti O, Aguirre U, et al.** Pilot study to develop and validate a questionnaire based on HIV symptoms index. *Farmacia Hospitalaria* 2019;43(3):87-93.
5. **Mounzer K, Brunet L, Fusco J, et al.** Gastrointestinal disorders following initiation of dolutegravir, elvitegravir, raltegravir or darunavir. *10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), July 21-24, 2019, Mexico City. Abstract TUPEB221.*
6. **Weatherburn P, Keogh P, Reid D, et al.** What do you need? 2007-2008: findings from a national survey of people diagnosed with HIV. London: Sigma Research 2009 - <http://oro.open.ac.uk/44975/>.
7. **Kelly SG, Wu K, Tassiopoulos K et al.** Frailty is an independent risk factor for mortality, cardiovascular disease, bone disease and diabetes among aging adults with HIV. *CID* 2019; 69(8): 1370-1376.
8. **Mills A, Garner W, Pozniak A, et al.** Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase IIIb Non-Inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Co-Formulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF versus Continuation of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. *Patient*. 2015;8(4):359-371.
9. **Murray M, Bernal E, Chounta V, et al.** Patient reported outcomes on long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: FLAIR 48 Week results. *IAS 2019; Mexico City. Mexico. Oral MO-PEB258.*
10. **Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al.** Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:721-728.
11. **Do AN, Rosenberg ES, Sullivan PS, et al.** Excess burden of depression among HIV-infected persons receiving medical care in the United States: data from the medical monitoring project and the behavioral risk factor surveillance system. *PLoS One* 2014; 9:e92842.
12. **Kendall CE, Wong J, Taljaard M, et al.** A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health* 2014; 14:161.
13. **Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA.** Depression and HIV/AIDS treatment non adherence: a review and meta analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;2011; 58:181-187.
14. **Krumme AA, Kaigamba F, Binagwaho A, et al.** Depression, adherence and attrition from care in HIV-infected adults receiving antiretroviral therapy. *J Epidemiol Community Health* 2015; 69:284-289.
15. **Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nache-ga JB.** Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Curr HIV AIDS Rep* 2014; 11:291-307.
16. **Ali G-C, Ryan G, De Silva MJ.** Validated screening tools for common mental disorders in low and middle income countries: a systematic review. *PLoS One* 2016; 11:e0156939.
17. **Lifson AR, Grund B, Gardner EM, et al.** Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS* 2017;31(7):953-963.

18. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP): "Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products." 27 July 2005, London - https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf.
 19. **FDA.** U.S Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: "Patient-Reported Outcome Measures. Use in Medical Product Development to Support Labelling Claims." December 2009. - <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
 20. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY.** Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP): "Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies" - 17 June 2014 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies_en.pdf.
 21. **Simpson KN, Hanson KA, Harding G, et al.** Patient reported outcome instruments used in clinical trials of HIV-infected adults on NNRTI-based therapy: a 10-year review. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:164. *Published 2013 Oct 3.* doi:10.1186/1477-7525-11-164.
 22. **O'Brien KK, Bayoumi AM, Strike C, et al.** How do existing HIV-specific instruments measure up? Evaluating the ability of instruments to describe disability experienced by adults living with HIV. *Health Qual Life Outcomes.* 2010; 8:88.
 23. **Gakhar H, Kamali A, Holodniy M.** Health-related quality of life assessment after antiretroviral therapy: a review of the literature. *Drugs.* 2013;73:651–72.
 24. **Land L, Nixon S, Ross JD.** Patient-derived outcome measures for HIV services in the developed world: a systematic review. *Int J STD AIDS.* 2011;22(8):430–5.
- PROs o ePROs: questo è il dilemma!
1. **Kjær ASHK, Rasmussen TA, Hjøllund NH, et al.** Patient-reported outcomes in daily clinical practice in HIV outpatient care. *Int J Infect Dis.* 2018; 69:108–114.
 2. **Cooper V, Clatworthy J, Harding R, Whetham J.** Measuring empowerment among people living with HIV: a systematic review of available measures and their properties. *AIDS Care.* 2019; 31(7):798–802.
 3. **Fallahzadeh R, Rokni SA, Ghasemzadeh H, et al.** Digital Health for Geriatric Oncology. *JCO Clin cancer informatics.* 2018; 2:1–12.
 4. **Hamet P, Tremblay J.** Artificial intelligence in medicine. *Metabolism. United States;* 2017; 69S:S36–S40.
 5. **Croskerry P.** From mindless to mindful practice--cognitive bias and clinical decision making. *N Engl J Med.* 2013; 368(26):2445–2448.
 6. **Shortliffe EH, Sepulveda MJ.** Clinical Decision Support in the Era of Artificial Intelligence. *JAMA.* 2018; 320(21):2199–2200.
 7. **Vaportzis E, Clausen MG, Gow AJ.** Older Adults Perceptions of Technology and Barriers to Interacting with Tablet Computers: A Focus Group Study. *Front Psychol.* 2017; 8:1687.
 8. **Ball C, Francis J, Huang K-T, et al.** The Physical-Digital Divide: Exploring the Social Gap Between Digital Natives and Physical Natives. *J Appl Gerontol Off J South Gerontol Soc.* 2019; 38(8):1167–1184.
 9. **Hoogland AI, Mansfield J, Lafranchise EA, et al.** eHealth literacy in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2020;S1879-4068(19)30438-2
 10. **Ferrari D, Guaraldi G, Mandreoli F, et al.** Data-driven vs knowledge-driven inference of health outcomes in the ageing population: A case study. *CEUR Workshop Proc.* 2020; 2578.

Quaderno
di ReAdfiles

EDITORE

Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano

www.readfiles.it - readfiles@effetti.it

tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

Direttore Responsabile: **F. Tacconi**

Coordinamento Scientifico: **A. Lazzarin**

Coordinamento Redazionale: **L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani**

Direzione grafica: **Effetti srl**

Impaginazione: **S. Portipiano**

Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**

Stampa: **Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)**

© Effetti srl 2020

Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale, con qualunque mezzo, sono riservati.

Con la sponsorizzazione non condizionante di

