

RR

QUADERNO
di **ReAd**files

Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n°2 giugno 2022. Anno 23

READFILES
REPORT



Obiettivo
efficacia della ART
mediante un approccio
centrato sulla persona

Guida di consenso
raggiunto attraverso
un processo Delphi



Obiettivo efficacia a lungo termine della ART mediante un approccio centrato sulla persona. Guida di consenso raggiunto attraverso un processo Delphi

Optimizing the antiretroviral treatment focusing on long-term effectiveness and a person-centred approach. Consensus Guidance Using a Delphi Process.

<https://medrxiv.org/cgi/content/short/2022.05.25.22275575v1>

Authors:

- **Franco Maggiolo**, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
- **Sergio Lo Caputo**, Università di Foggia - A.O.U. Ospedali Riuniti Foggia
- **Stefano Bonora**, Ospedale Amedeo di Savoia, Università degli Studi di Torino
- **Marco Borderi**, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna
- **Antonella Cingolani**, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
- **Gabriella D'Ettore**, Azienda Policlinico Umberto I, Roma
- **Antonio Di Biagio**, Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova
- **Simona Di Giambenedetto**, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
- **Cristina Gervasoni**, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Luigi Sacco, Milano
- **Giovanni Guaraldi**, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
- **Paolo Maggi**, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli
- **Lucia Taramasso**, Infectious Disease Clinic, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Delphi reviewer committee: **Massimo Andreoni**, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma; **Andrea Antinori**, INMI "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma; **Giovanni Di Perri**, Ospedale Amedeo di Savoia, Università degli Studi di Torino; **Andrea Gori**, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; **Cristina Mussini**, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; **Giuliano Rizzardini**, ASST Fatebenefratelli Sacco - Ospedale Luigi Sacco, Milano; **Antonella d'Arminio Monforte**, ASST Santi Paolo e Carlo - Polo Universitario, Milano; **Antonella Castagna**, IRCCS Ospedale San Raffaele Università Vita-Salute, Milano.

Study group: M. Allegrini, G. Angjoni, L. Attala, F. Bai, A. Bandera, O. Bargiacchi, A. Beltrame, B. Borchi, M. Brizzi, A. Calcagno, M. Camici, M. Campus, D. Canetti, S. Casari, A. Cascio, B.M. Celesia, A. Celotti, G. Cenderello, L. Chessa, S. Cicalini, R. Cinelli, M. Colafigli, P. Colletti, N. Coppola, A. Costantini, L. Cristiano, G. Cuomo, M. De Gennaro, P. De Leo, F.G. De Rosa, F. Del Puente, G. Di Giuli, E.M. Erne, V. Esposito, M. Fabbiani, D. Farinacci, S.M. Ferrara, E. Foca', D. Francisci, A. Franco, F.M. Fusco, I. Gentile, A. Giacometti, N. Gianotti, G. Guadagnino, M. Guerra, A. Ialungo, F. Lagi, M. Lanzafame, G. Lapadula, A. Lazzaro, A. Longo, G. Madeddu, E. Manzillo, A. Masiello, M. Menozzi, B. Menzaghi, L. Meroni, P. Milini, M.C. Moiola, A. Muscatello, G. Orfino, F. Ortu, S. Ottou, G. Pantò, A. Parisini, G. Parruti, A. Patacca, T.S. Prestileo, D. Ripamonti, S. Rusconi, R. Scaggiante, P. Scerbo, M.P. Sciotti, M. Scuderi, L. Sighinolfi, L. Taramasso, E. Teti, C. Torti, M. Trezzi, J. Vecchiet, D. Vitullo.



Obiettivo efficacia a lungo termine della ART mediante un approccio centrato sulla persona. Guida di consenso raggiunto attraverso un processo Delphi

INTRODUZIONE

Oggi il clinico impegnato nella gestione dei pazienti con HIV è supportato da una importante letteratura internazionale sulla efficacia delle diverse strategie di ART, grazie alla quale ha a disposizione una vasta possibilità di scelta, sia per quanto riguarda le terapie che per il monitoraggio delle stesse e delle condizioni di salute nel lungo termine.

Obiettivo è la gestione globale del paziente, che vada oltre la risposta viro-immunologica, ampiamente garantita dalle moderne terapie antiretrovirali, per comprendere gli aspetti metabolici, infiammatori e funzionali.

Queste informazioni vengono fatte proprie dal clinico in funzione delle conoscenze acquisite, delle possibilità di laboratorio e dei limiti organizzativi.

In mancanza di dati univoci e conclusivi, un gruppo di esperti rappresenta-

tivi dei Centri clinici italiani ha deciso di valutare le possibili best practices in modo da raggiungere un consenso sui trend attuali del management ottimale del paziente con HIV.

Il valore aggiunto di questa Consensus è quello di avere coagulato intorno a questa idea un gruppo consistente di esperti che hanno collaborato in modo molto attivo, esprimendo una serie di giudizi personali che hanno dimostrato anche una ampia e approfondita conoscenza della letteratura più recente.

In questa edizione di ReadFiles Report vi presentiamo una sintesi dei risultati degli statement elaborati nei diversi round della Consensus, che costituiscono una guida per un approccio terapeutico mirato ai bisogni del paziente e ad ottenere il successo clinico e virologico a lungo termine nei pazienti con infezione da HIV.



Obiettivo efficacia a lungo termine della ART mediante un approccio centrato sulla persona. Guida di consenso raggiunto attraverso un processo Delphi

BACKGROUND

- Gli inibitori dell'integrasi hanno permesso di ampliare le strategie nei pazienti con HIV naive e nel setting dello switch terapeutico, disegnando un nuovo scenario in cui la ART può essere personalizzata, sulla base delle caratteristiche cliniche e virologiche di ogni singolo paziente. Un ruolo importante nel mantenimento dell'efficacia terapeutica a lungo termine è rappresentato dalla condizione di late presenter, dall'esposizione ai farmaci precedenti, dallo stile di vita, dal rischio di sviluppo di interazioni farmacologiche, dal sottotipo virale, dalla presenza di resistenze trasmesse e di viremia residua.
- Delle più recenti strategie terapeutiche mancano dati definitivi sul successo long term e sul ruolo nella viremia residua, nei reservoir e sui marcatori di immunoattivazione, così come in pazienti difficili come gli advanced o gli AIDS-presenter, i non aderenti o gli highly treatment-experienced.
- I nuovi farmaci, con tassi inferiori di eventi avversi e migliore tollerabilità a lungo termine, insieme al minore potenziale di interazioni farmacologiche o di eventi avversi di tipo metabolico, permettono una gestione più semplice anche degli scenari più complessi, con un ulteriore beneficio in termini di qualità della vita per i pazienti, i cui bisogni vengono così soddisfatti e la cui aderenza al trattamento viene garantita.



Obiettivo efficacia a lungo termine della ART mediante un approccio centrato sulla persona. Guida di consenso raggiunto attraverso un processo Delphi

METODI

- Con l'obiettivo di fornire un orientamento sulla personalizzazione e il monitoraggio long term della ART centrata sulla persona con HIV, un gruppo di infettivologi italiani ha sviluppato un Documento di Consenso sulla migliore strategia per ottenere e mantenere il successo terapeutico a lungo termine (LTTS) della ART, seguendo il metodo Delphi.
- La tecnica Delphi è un processo strutturato per sviluppare il consenso su un argomento su cui esistono ancora alcuni gap rispetto all'orientamento basato sui dati clinici.
- Il panel di infettivologi ha raggiunto un consenso su 4 aree tematiche: come monitorare l'efficacia clinica della ART, aspetti immunologici e farmacologici, sicurezza a lungo termine della ART e come usare le misure di qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) e i risultati riportati dai pazienti (PRO) nel contesto clinico.
- Il sondaggio Delphi è stato sottoposto a 90 infettivologi impegnati nella terapia dell'infezione da HIV e delle sue complicanze in diversi centri di Malattie Infettive in Italia, su 106 aderenti (circa 85% del panel).



Obiettivo efficacia a lungo termine della ART
mediante un approccio centrato sulla persona.
Guida di consenso raggiunto attraverso un processo Delphi

METODI

- Sulla base delle loro opinioni cliniche basate sulle esperienze e sulla conoscenza della letteratura disponibile, i 90 infettivologi hanno risposto ai diversi round di somministrazione di un questionario di 20 statement (sviluppati da un gruppo ristretto di esperti che non ha poi partecipato al processo Delphi), esprimendo il proprio disaccordo, accordo o completo accordo. La soglia per ottenere l'accordo e, al contrario, il disaccordo, è stata stabilita al 75%. Gli statement che non raggiungevano il consenso al primo round venivano riformulati e rivotati dopo revisione della letteratura su quell'argomento.
- Tutti i 90 infettivologi hanno partecipato al primo round di votazione, 76 al secondo e 64 al terzo.
- Di questi 90, 8 hanno scelto di rimanere anonimi durante la votazione e la revisione delle dichiarazioni; dei rimanenti 82, 27 (33%) erano donne. Del gruppo dei non anonimi, 14 partecipanti (17%) avevano meno di 40 anni, 34 (41,5%) erano tra i 40 e i 55 anni e 34 (41,5%) avevano più di 55 anni.



Obiettivo efficacia a lungo termine della ART
mediante un approccio centrato sulla persona.
Guida di consenso raggiunto attraverso un processo Delphi

EFFICACIA CLINICA: STRATEGIA DI MONITORAGGIO DELLA ART

- Al primo round è stato raggiunto l'accordo sul fatto che l'obiettivo di ottenere un valore non rilevabile della carica virale dell'HIV è raggiungibile e può essere mantenuto in tutti i pazienti indipendentemente dall'HIV-RNA di base con l'uso di una ART triplice di riconosciuta efficacia e di elevata barriera genetica.
- Un HIV-RNA di almeno <200 copie/ml è riconosciuto come fondamentale per portare la trasmissione del virus a zero.
- Lo studio dei reservoir virali non dovrebbe essere fatto di routine, ma potrebbe, in situazioni cliniche particolari, essere utile nella gestione del paziente.
- La caratteristica della terapia di "forgiveness", nonostante l'aderenza subottimale, è stata considerata come una caratteristica aggiuntiva che può migliorare ulteriormente la possibilità di successo a lungo termine.
- Il Therapeutic Drug Monitoring (TDM) potrebbe rappresentare la chiave per ottimizzare il trattamento antiretrovirale in una popolazione di pazienti complessa o speciale.



Obiettivo efficacia a lungo termine della ART
mediante un approccio centrato sulla persona.
Guida di consenso raggiunto attraverso un processo Delphi

PROBLEMATICHE DI IMMUNOLOGIA E FARMACOLOGIA

- Il monitoraggio continuo della conta e della percentuale di CD4 rimane cruciale per valutare il rischio di eventi AIDS-correlati e non AIDS-correlati.
- Anche la valutazione del rapporto CD4/CD8 è ritenuta molto rilevante, come marcatore di immuno-senescenza, immuno-attivazione e infiammazione, mentre lo studio diretto delle citochine pro-infiammatorie o di altri marcatori di immuno-attivazione e infiammazione è stato generalmente considerato oggetto di ricerca piuttosto che strumento nella pratica clinica.
- I setting di una bassa aderenza e di resistenze note archiviate, o della mancanza di una storia clinica e virologica completa in una persona con HIV (PLWH), che necessita di uno switch antiretrovirale, o il setting della ART di prima linea in pazienti naive con bassi CD4 o alte cariche di HIV-RNA rappresentano le possibili situazioni in cui preferire il backbone di 2NRTI combinato con un terzo farmaco, rispetto ad altre strategie terapeutiche.



Obiettivo efficacia a lungo termine della ART
mediante un approccio centrato sulla persona.
Guida di consenso raggiunto attraverso un processo Delphi

SICUREZZA A LUNGO TERMINE DELLA ART

- L'introduzione di nuove classi di farmaci e di nuovi regimi ha profondamente migliorato la tollerabilità a lungo termine della ART, grazie alla mancanza di effetti sull'aumento dei lipidi plasmatici, e alla mancata interferenza con gli outcome renali, ossei e cardiovascolari, rispetto ai farmaci antiretrovirali precedenti.
- È stato raggiunto il consenso sull'indicazione di valutare il rischio di sviluppo di malattia cardiovascolare nelle PLWH trattate con TAF usando punteggi di rischio aggiornati (ad esempio Framingham, ASCVD, D:A:D:) e non solo sulla base delle alterazioni dei lipidi plasmatici.
- L'aumento di peso osservato con i moderni regimi farmacologici non mostra una correlazione con l'aumento del rischio cardiovascolare nelle persone con un indice di massa corporea (BMI) $<30 \text{ kg/m}^2$ e in assenza di sindrome metabolica e altri fattori di rischio, ma è necessario un follow-up più lungo per fornire indicazioni più precise.



Obiettivo efficacia a lungo termine della ART
mediante un approccio centrato sulla persona.
Guida di consenso raggiunto attraverso un processo Delphi

L'USO CLINICO DEI PROMS

- La qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) dovrebbe essere valutata di routine nella gestione delle PLWH mediante la misurazione di PROMs (Patient Related Outcome Measures) validati in questo setting.
- La valutazione dei PROMs è uno strumento importante nella cura delle PLWH ed è stato considerato fondamentale negli studi di valutazione della strategia terapeutica e dovrebbe contribuire alla valutazione globale dell'efficacia di un trattamento.
- I profili di tossicità di specifici farmaci antiretrovirali possono impattare con un peso diverso sui domini che descrivono la HRQoL.
- Il monitoraggio della HRQoL nei servizi clinici e gestiti dalla Community può fornire un feedback diretto e centrato sulla persona dell'efficacia degli interventi e possiede il potenziale per identificare le PLWH che possono beneficiare di servizi specifici e per affrontare i fattori modificabili che hanno un impatto negativo sulla loro qualità della vita.



Supplemento n. 1 alla Rivista ReadFiles n. 2, giugno 2022. Anno 23 .
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006.

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: **Effetti srl**
- Segreteria di Redazione: **E. Valli**
- Stampa: **Magicgraph srl, Busto Arsizio (VA)**

© **Effetti srl 2022**

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



Con la sponsorizzazione non condizionante di

