

IMPLEMENTAZIONE DI STRATEGIE MULTIDISCIPLINARI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV E/O VIRUS EPATOTROPI (HCV E HBV) IN OTTICA DI UN CONTROLLO VIROIMMUNOLOGICO OTTIMALE E GESTIONE DELLE COMORBIDITA'

Razionale

Le infezioni croniche da virus HIV e/o virus epatotropi maggiori (HCV e HBV) rappresentano una delle maggiori problematiche infettive nella popolazione generale e drenano un'importante quota delle risorse sanitarie utilizzate per la gestione delle malattie infettive.

I recenti progressi in campo di terapia antiretrovirale hanno ridotto la morbilità e mortalità AIDS-relatede, trasformando l'infezione da HIV in una malattia a gestione cronica (1). Attualmente l'aspettativa di vita dei pazienti HIV-positivi trattati con terapia antiretrovirale è solo lievemente ridotta rispetto a quella della popolazione generale, in maniera simile a quello che succede in altre patologie croniche (2).

L'invecchiamento della popolazione HIV-positiva ha portato ad una maggiore complessità di gestione del paziente. La popolazione HIV-positiva può infatti essere considerata una popolazione fragile per la tendenza a sviluppare precocemente patologie numerose correlate all'età (es. malattie cardiovascolari, metaboliche, renali, ossee) (3). Tale "invecchiamento precoce" è probabilmente dovuto a vari fattori, quali ad esempio la persistenza di uno stato infiammatorio da immunoattivazione correlata alla replicazione virale residua o una potenziale tossicità a lungo termine dei farmaci antiretrovirali (4, 5).

In epoca moderna, la gestione del paziente HIV-positivo è divenuta particolarmente complessa in quanto non è più circoscritta al solo controllo della replicazione virale, ma acquisisce sempre maggiore importanza l'ottimizzazione della terapia al fine di limitare lo sviluppo di tossicità a lungo termine. Negli ultimi anni sono state introdotte molte molecole che presentano una potente azione antiretrovirale ma con miglior profilo di tollerabilità (6-8). Nonostante i dati sull'efficacia virologica delle terapie siano ormai assodati, l'utilizzo ottimale dei vari farmaci in diversi regimi di combinazione necessita di ulteriori valutazioni.

Inoltre, la gestione delle comorbilità rappresenta un elemento cardine per il miglioramento della qualità di vita del paziente HIV+. Per la sua peculiarità, il modello di gestione dell'infezione da HIV deve prevedere un approccio multidisciplinare così da integrare varie competenze nell'ottica di una gestione ottimale di una patologia caratterizzata da una vasta complessità di quadri clinici.

Tra le varie comorbilità nel paziente HIV+, le problematiche epatologiche conseguenti alla coinfezione con i virus epatotropi HCV e HBV rappresentano un elemento di rilievo. Circa un terzo dei pazienti HIV+ è coinfecto con virus epatotropi. Inoltre, una vasta fetta della popolazione italiana è affetta da monoinfezione con virus epatotropi. L'Italia rappresenta infatti una delle nazioni europee con più alta prevalenza di HCV. Nel nostro Paese, si stima che i pazienti portatori cronici del virus HCV siano oltre un milione, di cui 330.000 con cirrosi (9).

I pazienti con epatite cronica presentano spesso comorbilità, sia perché anziani, sia perché il virus HCV stesso è implicato nella genesi di disturbi metabolici che comprendono la steatosi epatica, l'insulino-resistenza, e il diabete. Oggi disponiamo di terapie innovative che stanno cambiando radicalmente la possibilità di trattamento dei pazienti con epatite C cronica, e che rendono possibile e agevole l'eradicazione del virus HCV in pochi mesi. Al tempo stesso esistono metodiche di monitoraggio dei disturbi del metabolismo semplici, riproducibili, e non invasive. Di fronte a questa nuova opportunità terapeutica non è ancora chiaro l'impatto clinico, specie nel medio-lungo termine. Infatti, sebbene accanto ai dati di straordinaria efficacia emersi dagli studi registrativi siano ampi ormai anche quelli di real life che confermano gli elevati tassi di successo virologico, non sono ancora ben noti gli effetti dei trattamenti sugli aspetti metabolici sia epatici

che sistemici. Mentre l'analisi dei parametri della funzionalità epatica e la sorveglianza delle complicanze della cirrosi fa parte della normale pratica clinica, il management delle comorbidità non segue un modello predefinito. Diventa quindi determinante monitorizzare l'impatto dei trattamenti sul profilo metabolico, in particolare sui parametri di fibrosi/steatosi epatica, e su quelli del metabolismo glucidico/lipidico, al fine di ricavare informazioni utili alla gestione clinica del paziente e delle sue delle comorbidità.

Obiettivo del progetto

Lo scopo dello progetto è quello di implementare il modello gestionale dell'infezione da HIV e da virus epatotropi (HCV e HBV) al fine di una migliore integrazione fra la gestione delle problematiche infettivologiche, la riduzione di tossicità a lungo termine delle terapie e la gestione delle comorbidità associate. Tale approccio appare essenziale per migliorare la pratica clinica nella gestione della malattia da HIV e/o HCV-HBV ed identificare i bisogni del paziente nel suo complesso.

In particolare, lo scopo del progetto è quello di istituire una piattaforma ed un modello organizzativo gestionale che ha lo scopo di:

- monitorizzare i cambiamenti epidemiologici dell'infezione da HIV, HCV, HBV.
- massimizzare il supporto ai pazienti con infezione da HIV, HCV, HBV che assumono trattamenti antivirali
- promuovere interventi per individuare precocemente i fallimenti terapeutici e l'eventuale insorgenza di resistenze virali
- ottimizzare la tollerabilità a lungo termine dei vari regimi terapeutici, riducendo in particolare l'impatto su profilo glucidico e lipidico, sul rischio cardiovascolare, e gli effetti tossici su osso e rene.
- ottimizzare (a) il monitoraggio dell'evoluzione della funzionalità epatica in corso di infezione da HCV-HBV o dopo trattamento e (b) prevenire lo sviluppo di complicanze nel paziente cirrotico.
- monitorizzare l'evoluzione della funzione neurocognitiva in corso di infezione da HIV, per ridurre il rischio di sviluppo di forme di demenza HIV-relate.
- prevenire l'insorgenza di neoplasie mediante mirate azioni di screening
- prevenire lo sviluppo di infezione mediante adeguata copertura vaccinale, secondo i calendari vaccinali vigenti

Disegno del progetto

Il presente progetto prevede l'implementazione e l'ottimizzazione del modello gestionale dei pazienti affetti da HIV, HCV, HBV afferenti presso gli ambulatori di malattie infettive dell'Ospedale San Gerardo di Monza.

Alla base del progetto è innanzitutto prevista la stesura di protocolli gestionali interni, al fine di uniformare la gestione del paziente alle linee guida nazionali e ridurre la difformità degli atteggiamenti.

Per ogni paziente seguito presso la Clinica, verranno raccolti al momento della prima visita e durante le visite di follow-up informazioni anamnestiche e dati di laboratorio normalmente monitorizzati durante le visite di routine. Tali dati verranno inseriti in un database elettronico in modo tale da avere accesso durante le visite in tempo reale ed in modo facilitato a tutta la storia clinica del paziente. Sarà così possibile monitorizzare in tempo reale l'andamento epidemiologico e le caratteristiche cliniche dell'infezione da HIV, HCV, HBV nel nostro centro, sviluppando e

stimolando un approccio sempre più interattivo e multidisciplinare. Sarà inoltre possibile verificare eventuali deviazioni dai protocolli gestionali che, se non giustificate, potrebbero derivare da errori nella pratica clinica. Il database elettronico genererà autonomamente "alert" in caso di difformità da indicatori di qualità. Questo renderà possibile monitorizzare in tempo reale le prescrizioni diagnostiche e terapeutiche in modo da ottimizzare la gestione dei pazienti.

Particolare attenzione sarà posta alla gestione delle comorbidità (epatiche, cardiovascolari, metaboliche, ossee, renali, neurocognitive, ematologiche), sempre avvalendosi dell'ausilio informatico e del suddetto database elettronico. Verrà implementata la funzionalità dell'Ambulatorio MERLOT, struttura dedicata alla gestione delle comorbidità nel paziente HIV+, avvalendosi del supporto e della collaborazione di personale specialistico multidisciplinare (neuropsicologo, psicologo, psichiatra, endocrinologo, nefrologo, cardiologo, ematologo) istituendo canali preferenziale per la valutazione interdisciplinare del paziente HIV+. Al fine di integrare informazioni cliniche di interesse di diverse branche specialistiche, i dati riguardanti i principali esami strumentali (es: radiologici, DEXA, Fibroscan) e i test di screening (es: PAP-test cervicale e anale, ricerca HPV, mammografia) verranno adeguatamente registrati nel sistema informatico. Verrà implementato il monitoraggio dell'evoluzione della fibrosi epatica mediante accesso facilitato a metodiche di stadiazione (es. Fibroscan, biopsia, marcatori non invasivi). L'accesso ad una singola cartella elettronica contenente informazioni inerenti a diverse specialità cliniche permetterà un miglioramento della gestione globale del paziente.

Mediante la collaborazione con le strutture territoriali, verrà garantito un monitoraggio interno della copertura vaccinale dei pazienti affetti da HIV, HCV e HBV secondo le attuali raccomandazioni regionali. Al fine di ottimizzare la copertura, ad oggi carente, verrà istituito un servizio di somministrazione dei vaccini all'interno dell'ambulatorio di Malattie Infettive, in modo che tale somministrazione avvenga in concomitanza della visita medica. Tale servizio permetterà di implementare la copertura vaccinale, strumento essenziale di prevenzione. La gestione informatica con "alert" di conformità al calendario vaccinale rappresenterà un elemento aggiuntivo.

Altro elemento centrale del progetto consisterà nell'attività di sensibilizzazione e informazione complicità del personale assistenziale, medico e infermieristico sulla problematica dell'infezione da HIV, HCV e HBV e delle loro possibili. Obiettivo è quello di stabilire dei protocolli gestionali condivisi. Verranno organizzati corsi dedicati gestiti da personale altamente specializzato e saranno programmati periodici incontri fra il personale assistenziale al fine di discutere di eventuali criticità organizzative e gestionali.

Tempo di realizzazione

Il Progetto avrà durata di 1 anno

Risorse economiche

Le risorse economiche saranno impiegate per la costituzione del team multidisciplinare coinvolto nel progetto, per l'organizzazione delle attività di formazione, per le attività di data input e data manager al fine di ottimizzare la gestione dei dati per l'attività clinica e la ottimizzazione dei percorsi.

In particolare elementi fondamentali del progetto saranno:

1. Medico infettivologo/altra laurea affine responsabile dell'implementazione e strutturazione del sistema di gestione multidisciplinare dell'infezione da HIV, HCV, HBV. Tale figura dedicata sarà responsabile di monitorare il sistema gestionale in tutti i suoi aspetti in modo

tale da facilitare l'integrazione fra le diverse figure competenti.


Euro 25.000 netti per una borsa di studio/contratto libero professionale della durata di un anno per una figura deputata all'implementazione, al monitoraggio e al coordinamento del sistema gestionale.

2. Medici infettivologi/altra laurea affine responsabili del coordinamento e della gestione interdisciplinare (in stretta collaborazione con gli altri specialisti) delle differenti aree di comorbidità. In particolare: (a) patologie epatiche; (b) disturbi neurocognitivi; (c) patologie ematologiche; (d) disturbi metabolici; (e) strategie di prevenzione e copertura vaccinale); (e) gestione infettivologico-ostetrica.
 - Euro 25.000 netti per una borsa di studio/contratto libero professionale della durata di un anno per un medico deputato al coordinamento/esecuzione delle indagini strumentali per il monitoraggio del paziente epatopatico.
 - Euro 25.000 netti per una borsa di studio/contratto libero professionale della durata di un anno per un medico/psicologo deputato all'esecuzione di test neurocognitivi e alla terapia di riabilitazione cognitiva.
 - Euro 25.000 netti per una borsa di studio/contratto libero professionale della durata di un anno per un medico deputato alla sorveglianza della copertura vaccinale e alla gestione della somministrazione dei vaccini.
3. Attività di formazione: corsi dedicati gestiti da personale altamente specializzato verranno organizzati al fine di sensibilizzare e informare il personale assistenziale, infermieristico e medico sulla tematica dell'infezione da HIV, HCV, HBV e delle loro complicanze. In considerazione della eterogeneità delle figure coinvolte è importante che sia un medico che un infermiere partecipino all'organizzazione delle attività di formazione al fine di una maggiore completezza dei contenuti.
Euro 20.000 netti per l'organizzazione ed espletamento dell'attività formativa.
4. Attività di data entry: i dati raccolti verranno inseriti in un database centralizzato che sarà utilizzato per il monitoraggio e l'analisi integrata dei dati.
Euro 20.000 netti per l'attività di data input.
5. Attività di data manager. Con riferimento in particolare alla gestione complessiva, amministrazione e coordinamento del progetto, unitamente al monitoraggio della corretta ed accurata raccolta dei dati, alla generazione di "alert" di non conformità alla qualità gestionale e all'espletamento del sistema di sorveglianza.
Euro 20.000 netti per l'attività di data manager.
6. Elaborazione dei dati. Una figura con professionalità in ambito statistico sarà responsabile dell'elaborazione periodica dei dati e dell'analisi degli stessi al fine di fornire informazioni in tempo reale sull'andamento epidemiologico dell'infezione e sulla percentuale di conformità agli standard diagnostici-terapeutici.
Euro 25.000 netti per l'elaborazione dei dati.

Bibliografia

1. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(1):27-34. Epub 2006/08/01.
2. Zwahlen M, Harris R, May M, Hogg R, Costagliola D, de Wolf F, et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *International journal of epidemiology*. 2009;38(6):1624-33. Epub 2009/10/13.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(11):1120-6. Epub 2011/10/15.
4. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Topics in antiviral medicine*. 2012;20(3):101-5. Epub 2012/09/08.
5. Lucas S. Causes of death in the HAART era. *Current opinion in infectious diseases*. 2012;25(1):36-41. Epub 2011/12/14.
6. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013;381(9868):735-43. Epub 2013/01/12.
7. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796-806. Epub 2009/08/04.
8. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379(9835):2439-48. Epub 2012/07/04.
9. Ministero della Salute. Piano Nazionale per la prevenzione delle epatiti da virus B e C (PNEV). 2015; Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2437_allegato.pdf.

Monza, 28.09.2016



Prof. Andrea Gori
Direttore UOC Malattie Infettive