

Utilizzo del Selfy-MPI quale strumento predittivo di fragilità in una coorte di pazienti HIV ultracinquantenni: risultati preliminari.

Use of Selfy-MPI as a predictive tool for frailty, in a cohort of HIV-patients over 50: preliminary results.

Simone Dini¹, Chiara Carrea², Fabio Grassano², Alberto Venturini², Lorenzo Crupi³, Giacomo Siri⁴, Crocefissa Fiorella Casuccio⁵, Giovanni Cassola², Alberto Pilotto¹, Giovanni Cenderello^{2,6}

¹ SC Geriatria, EO Ospedali Galliera Genova

² SC Malattie Infettive, EO Ospedali Galliera Genova

³ Università degli Studi di Genova, Genova

⁴ Direzione Scientifica EO Ospedali Galliera Genova

⁵ SC Medicina Interna, EO Ospedali Galliera

⁶ SC Malattie Infettive, ASL-1 Imperiese

Autore per la corrispondenza:

Giovanni Cenderello
SC Malattie Infettive,
ASL1 Imperiese
Via G. Borea, 56
18038 Sanremo

g.cenderello@asl1.liguria.it

Keywords:

Frailty, People living with HIV (PLWH), Selfy-MPI

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2020; 5(3): 47-51

DOI: 10.19198/JHA31498

Riassunto

Questo lavoro pone l'attenzione sulla *frailty* delle persone che vivono con l'infezione da HIV, con lo scopo di validare il Selfy-MPI come strumento utile a valutare i pazienti ad alto rischio. Il test è stato somministrato a un campione di pazienti di 50 anni e oltre, afferenti all'ambulatorio dell'Ospedale Galliera a Genova e dell'ASL-1 Imperiese. I risultati preliminari mostrano che il Selfy-MPI è un test affidabile nell'individuare i pazienti fragili, e che i suoi valori correlano con gli eventi clinici non AIDS.

Abstract

This paper focuses attention on frail people living with HIV. Aim of the work is to validate the Selfy-MPI as a useful tool for evaluating patients at high risk. This test has been implemented on a sample of patients aged ≥50 years, from the outpatients' service at Galliera-Hospital and ASL-1 Imperiese. The preliminary results showed that Selfy-MPI is a reliable test for detecting frail patients and its values correlates with non-AIDS clinical events.

Introduzione

Negli ultimi dieci anni è completamente mutato il quadro epidemiologico e la gestione del paziente HIV. Oggi i clinici si trovano a gestire pazienti affetti da differenti polipatologie e comorbidità non infettive. Inoltre, molteplici studi epidemiologici hanno evidenziato la fragilità dei pazienti HIV positivi e la presenza di un "invecchiamento precoce".

Poiché il numero di anziani che vivono con l'HIV continua ad aumentare, la comprensione di come incorporare le valutazioni geriatriche nell'ambito della cura dell'HIV sarà fondamentale.

La valutazione delle sindromi geriatriche e della funzione fisica può essere uno strumento utile per i medici e i ricercatori dell'HIV per aiutare a identificare gli anziani più vulnerabili e per

comprendere meglio il processo di invecchiamento nelle persone che vivono con l'HIV (1).

Al riguardo, diviene fondamentale disporre di strumenti che ci permettano di identificare anticipatamente, tra i nostri pazienti oggi cinquantenni, quelli che sono ad elevato rischio di un invecchiamento precoce o associato a patologie e che pertanto necessitano prima degli altri della implementazione di una rete sociale ed assistenziale che possa gestire in maniera ottimale questo processo (2). Il Multidimensional Prognostic Index (MPI) e un indice prognostico di mortalità a breve (1 mese) e lungo-termine (1 anno) basato su informazioni ottenute da una Valutazione Multidimensionale (VMD) del soggetto anziano; tale score è stato validato in diverse patologie croniche.

L'MPI è calcolato da parametri che valutano i seguenti otto domini della VMD:

1. Attività della vita quotidiana (*Activities of Daily Living, ADL*),
2. Attività strumentali della vita quotidiana (*Instrumental Activities of Daily Living, IADL*),
3. Valutazione cognitiva tramite Short Portable Mental Status Questionnaire (*SPMSQ*),
4. Valutazione nutrizionale (*Mini Nutritional Assessment, MNA*),
5. Scala di Exton-Smith,
6. Presenza di comorbidità (*Comorbidity Index Rating Scale, CIRS*),
7. Numero di farmaci,
8. Stato abitativo.

Con tale indice è possibile calcolare il rischio di mortalità a breve e lungo termine di un soggetto anziano; è possibile inoltre identificare per il soggetto un diverso grado di rischio di mortalità, lieve-moderato-severo. Più recentemente è stata introdotta in pratica clinica e validata una forma ridotta ed autosomministrabile dell'indice MPI. Questo score ha dimostrato una buona correlazione con MPI e si dimostra uno strumento utile ed efficace per lo screening dei pazienti in setting ambulatoriale (3,4).

Obiettivo dello studio è la validazione dell'utilizzo dell'indice Selfy-MPI (*Self-Administered Multidimensional Prognostic Index*) nell'identificare i pazienti HIV ultracinquantenni più fragili e come test di screening per la popolazione HIV. Il Selfy-MPI prevede due varianti a seconda del metodo di valutazione dello stato condizione sociale: *Gijon's social-familial evaluation scale (SFES)* oppure "co-habitation status" (co-hab).

L'obiettivo dello studio è quello di utilizzare un campione di pazienti HIV positivi per testare il questionario Selfy-MPI quale predittivo di esiti clinici come ospedalizzazione, mortalità, eventi AIDS e non-AIDS correlati e quindi poter identificare precocemente i pazienti a rischio di andare incontro a fragilità o già in questa fase.

Materiali e Metodi

Lo studio è avvenuto tramite somministrazione del test ai pazienti in cura presso il servizio ambulatoriale della S.C. di Malattie Infettive dell'E.O. Ospedali Galliera ed ASL 1 Imperiese.

Sono stati arruolati i pazienti HIV positivi con età superiore ai 50 anni, afferenti presso il nostro

ambulatorio dal 1° settembre 2018 al 1° settembre 2019. Ai pazienti è stato richiesto il consenso all'esecuzione del test, eseguito dallo psicologo in servizio presso la nostra UO, supportato dallo studente in scienze infermieristiche.

I pazienti sono stati reclutati durante le operazioni di prelievo o durante le visite di follow up longitudinale presso il nostro servizio.

Abbiamo somministrato ai pazienti il Selfy-MPI, un indice geriatrico di fragilità basato su otto domini (attività basali e strumentali di vita quotidiana, mobilità, mini nutritional assessment, indice di comorbidità stato abitativo, questionario test your memory). I pazienti sono stati così stratificati in tre categorie in base al punteggio ottenuto nel questionario: MPI1 (rischio lieve 0-0,33), MPI2 (rischio moderato 0,34-0,66) e MPI3 (rischio elevato 0,67-1,0).

Sono stati infine raccolti genere, età, fattore di esposizione, coinfezione HCV, nadir CD4, ultima conta CD4, durata di soppressione virale, eventi AIDS, eventi non-AIDS, ricoveri.

Il periodo di osservazione per lo studio si è esteso nei sei mesi precedenti e nei sei successivi alla determinazione del Selfy-MPI. Sono stati definiti eventi AIDS tutti gli eventi clinici registrati sulle cartelle cliniche ed appartenenti alle *AIDS-defining illnesses* secondo i criteri CDC 1993. Quali eventi non-AIDS definenti abbiamo registrato tutti gli eventi clinici che hanno richiesto intervento medico e che non appartengono alla categoria degli eventi AIDS definenti.

Quindi in ambiente protetto e riservato è stato somministrato il questionario, che è stato registrato automaticamente nel Database della rete Ligure dell'HIV, ove erano già presenti anche i dati immuno-virologici dei medesimi pazienti, che venivano identificati tramite codice alfanumerico senza riferimenti alla loro identità.

Risultati

Sono stati valutati 151 pazienti, di cui 103 di sesso maschile e 48 femminile, età media 58,7 anni, 68 HCV positivi. Su 151, 144 erano in soppressione virale, con mediamente 38,8 mesi di soppressione (range 0-227).

In 70 (46,4%) pazienti l'infezione era stata acquisita per utilizzo di sostanze stupefacenti, in 17 (11,3%) per rapporti omosessuali ed in 59 (39,1%) per rapporti eterosessuali.

In media, il nadir CD4 è stato 191,2 (range 1-967) cell/mm³ e l'ultima conta CD4 687,2 (range 1-1788) cell/mm³.

La stratificazione secondo Selfy-MPI è stata: nessun MPI-3, 16 MPI-2, 135 MPI-1 (**Figura 1**). Sono stati inoltre registrati: 19 ricoveri, 5 eventi AIDS e 51 eventi non-AIDS correlati.

Prendendo in esame i nadir CD4, dei 151 pazienti 81 mostravano nadir CD4 minore o uguale a 200, mentre 70 pazienti presentavano nadir CD4 maggiore di 200. Nei due gruppi, 16 (19,8%) e tre (4,0%) sono stati ricoverati ($p < 0,05$).

Considerando l'ultima conta CD4 dei 151 pazienti presi in esame, 10 (6,6%) presentavano conta minore o uguale a 200 cell/mm³ e 141 (93,4%) maggiore di 200 cell/mm³.

Dei primi dieci, cinque (50,0%) sono stati ricoverati e cinque non hanno avuto bisogno del ricovero ospedaliero. Dei 141 pazienti che presentavano conta maggiore di 200 cell/mm³ nell'ultima valutazione, 127 non sono dovuti ricorrere al ricovero ospedaliero mentre 14 (9,9%) sono stati ricoverati ($p < 0,05$).

Prendendo in esame il numero di mesi di soppressione virale, 7 pazienti hanno presentato 0 mesi di soppressione: tra questi, un paziente è stato ricoverato (14,3%); 47 hanno presentato da 1 a 29 mesi di soppressione virale: 11 (23,4%) hanno avuto necessità di ricovero ospedaliero; 50 hanno mostrato dai 30 ai 53 mesi di soppressione virale: 3 (6,0%) hanno avuto un ricovero ospedaliero durante questo periodo. Infine, 47 pazienti hanno mostrato soppressione virale di durata maggiore di 54 mesi, e tra questi si sono verificati 4 ricoveri (8,5%).

Dei 151 pazienti, 81 (53,6%) presentavano nadir CD4 minore o uguale a 200 cell/mm³: 29 (35,8%) hanno sviluppato nei sei mesi precedenti o nei sei mesi successivi la somministrazione del test Selfy-MPI patologie non-AIDS correlate. Tra i 70 pazienti con nadir CD4 maggiore di 200 cell/mm³ 22 (31,4%) hanno sviluppato eventi non-AIDS definiti (**Figura 2**).

Le patologie AIDS-definienti osservate sono state: 2 polmoniti da *Pneumocystis Carinii*, una sepsi da Citomegalovirus, un'encefalopatia AIDS-relata ed una cachessia-AIDS relata. Il Selfy-MPI ha mostrato correlazione negativa con nadir CD4 e ultima conta CD4, positiva con eventi non-AIDS e ricoveri.

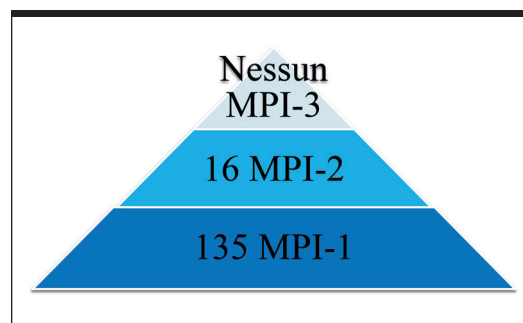


Figura 1. Risultati per classi MPI.

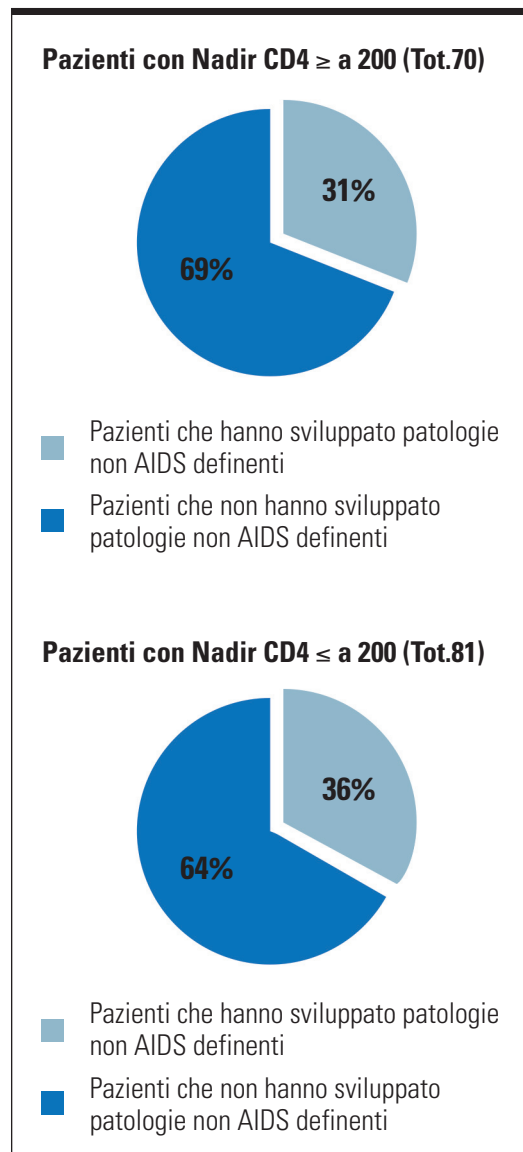


Figura 2. Patologie non AIDS per nadir CD4.

Dai dati registrati, risulta che l'MPI correla positivamente con l'età ($p=0,04$), ovvero questi due fattori aumentano insieme: all'aumentare dell'età biologica del paziente aumenterà il valore MPI predicendo così un maggior rischio di fragilità.

L'ultima conta CD4 risulta inversamente correlata al self-MPI (-20%, $p=0,01$), ovvero diminuendo il numero di cellule CD4 aumenterà il valore MPI e quindi la probabilità che il paziente risulti più fragile. Dall'analisi di regressione logistica corretta per età, genere e mesi dalla diagnosi, il nostro modello risulta predittivo per le ospedalizzazioni, considerando il solo Selfy-MPI, presentando una area under the curve (AUC) del 75,3%. Aggiungendo al modello precedente la conta dei CD4 la predittività aumenta del 3,8% raggiungendo un AUC del 79,1%.

Questo modello risulta inoltre predittivo per gli eventi non-AIDS correlati considerando il solo Selfy-MPI presentando un AUC del 71,9%. Aggiungendo la conta dei CD4 al modello precedente, la predittività aumenta del 2,4% raggiungendo un AUC del 74,3%.

Utilizzando un modello multivariato corretto per età, sesso, tempo dalla prima positività e HCV, non si osserva un'associazione significativa fra MPI-cohab e nadir CD4 ($p=0,4$), mentre MPI-SFES risulta inversamente correlato. Per ogni incremento di 0,1 punti sull'MPI-SFES si ha una riduzione sulla conta nadir CD4 del 12% ($p=0,076$). Se si analizza MPI nei sottogruppi, non si ottengono risultati statisticamente significativi a causa del ridotto numero di pazienti nel livello "mild risk". Gli effetti osservati sono dello stesso tenore di quelli visti utilizzando MPI su scala continua, ovvero una riduzione del nadir CD4 si traduce in un incremento di MPI e quindi in un aumento del rischio di fragilità. Come nel caso descritto precedentemente, anche utilizzando l'ultima conta CD4 si osserva che la sua riduzione si associa a un incremento dell'MPI-SFES. Il numero di cellule CD4 all'ultima conta è mediamente più basso del 10% per ogni incremento decimale su MPI-SFES ($p=0,031$), al netto di età, sesso e tempo dalla prima positività HCV. Dividendo la variabile rispetto alla mediana

dei mesi di soppressione virale (33 mesi), risulta statisticamente significativa l'associazione fra MPI-SFES e mesi di soppressione virale. La probabilità di avere più di 33 mesi di soppressione virale aumenta al diminuire dell'MPI SFES.

Per ogni punto in meno si ha un incremento dell'odds del 50% ($p=0,043$).

Discussione

L'associazione tra Selfy-MPI e i dati clinici (CD4, carica virale, mesi di soppressione) mostra l'utilità dello score per identificare i pazienti a rischio di evoluzione di malattia e quindi a maggior rischio di sviluppare sindromi geriatriche e morte.

Come dimostrato in letteratura, fattori come la diagnosi precoce di HIV, il mantenimento della conta dei CD4 tra 350-500 cellule/mm³ e la soppressione della carica virale possono ridurre sensibilmente la mortalità tra le persone affette da HIV, mostrando risultati simili alla mortalità dei pazienti non affetti da HIV (8,9). Diviene perciò molto importante introdurre nella pratica quotidiana test per la valutazione della predittività di fragilità nel paziente anziano, inserendo anche *cut-off* clinici come appunto il mantenimento delle cellule CD4 entro determinati range.

Al giorno d'oggi non ci sono ancora raccomandazioni su *screening* della fragilità nel paziente HIV positivo, anche se nelle Linee Guida AIDS redatte dal Ministero della Salute viene consigliato di attuare metodologie di *screening* in pazienti sieropositivi a partire dai cinquant'anni, poiché in questo modo vengono identificati precocemente i pazienti anziani fragili e si possono evitare cadute, ospedalizzazioni e complicanze cliniche (10-12).

Pertanto, Selfy-MPI potrebbe diventare uno strumento rapido e di facile implementazione da utilizzare nella pratica ambulatoriale dei servizi territoriali di Malattie Infettive. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Pilotto A, Ferrucci L. *A clinical definition of frailty: usefulness of the multidimensional assessment*. G Gerontol 2011; 59: 125-9.
2. Gustafson DR, Shi Q, Thurn M, et al. *Frailty and Constellations of Factors in Aging HIV-infected and Uninfected Women - The Women's Interagency HIV Study*. J Frailty Aging 2016; 5: 43-8
3. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, et al. *Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection*. J Infect Dis 2014; 210: 1170-9.
4. Greene M, Justice AC, Covinsky KE. *Assessment of geriatric syndromes and physical function in people living with HIV*. Virulence 2017; 8: 586-98.

5. Cenderello G, Dini S, Venturini A, et al. *Invecchiamento ed infezione da HIV, l'approccio dell'Ospedale Galliera: work in progress. Ageing and HIV infection: work in progress from the Galliera Hospital.* JHA 2018; 3: 66-9.
6. Pilotto A, Veronese N, Quispe Guerrero KL, et al. *Development and Validation of a Self-Administered Multidimensional Prognostic Index to Predict Negative Health Outcomes in Community-Dwelling Persons.* Rejuvenation Res 2019; 22: 299-305.
7. Cella A, Ferrari A, Rengo G, et al. *Agreement of a Short Form of the Self-Administered Multidimensional Prognostic Index (SELFY-MPI-SF): A Useful Tool for the Self-Assessment of Frailty in Community-Dwelling Older People.* Clin Interv Aging 2020; 15: 493-9.
8. Wing EJ. *HIV and aging.* Int J Infect Dis. 2016; 53: 61-8.
9. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. *All-causes in mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration.* Int J Epidemiol 2012; 41: 433-45.
10. Han N, Wright ST, O'Connor CC, et al. *HIV and aging: insights from the Asia Pacific HIV Observational Database (APHOD).* HIV Med 2015; 16: 152-60.
11. Ministero della Salute. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1.* Edizione 2017.
12. Nozza S, Malagoli A, Maia L, et al. *Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPPPO cohort study.* J Antimicrob Chemother 2017; 72: 2961.