

La conta dei linfociti nel monitoraggio del paziente con infezione da HIV: evidenze per un impiego ragionato.

Is it time to change the timeline of lymphocyte T CD4+ count in clinical practice?

Antonio Di Biagio, Davide Sirello, Niccolò Riccardi

Clinica Malattie Infettive, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

**Autore
per la corrispondenza:**

Antonio Di Biagio
Clinica Malattie
Infettive IRCCS
AOU San Martino-IST,
Largo R. Benzi 10
16132, Genova
Tel.: +390105554651
Fax: +390103537680
antonio.dibiagio@hsanmartino.it

Keywords:
HIV, AIDS, antiretroviral
therapy, CD4+ cell count.

JHA 2016; 1(1): 10 -14

DOI: 10.19198/JHA31404

Riassunto

La conta dei linfociti CD4+ è un esame essenziale per stabilire il grado di immunodepressione dei pazienti con infezione da HIV. Inoltre ci fornisce la stima del recupero immunitario e recentemente il suo ruolo ha acquisito importanza con la valutazione del rapporto CD4/CD8. Recenti studi clinici hanno però dimostrato come la conta dei linfociti CD4 possa essere non sempre necessaria nei pazienti stabili. Questo articolo approfondisce la letteratura scientifica a supporto dell'ipotesi di aumentare l'intervallo tra una determinazione e l'altra dei CD4, nei pazienti con infezione da HIV, e le possibili conseguenze sulla spesa del servizio sanitario nazionale.

Abstract

The lymphocyte CD4 count is essential in the management of HIV infected patients to determine staging of infection, immunological status, ratio CD4/CD8. Recent trials have suggested that frequent routine CD4 count monitoring may no longer be necessary or cost-effective. This article focuses the scientific data in this setting, with potential consequences on the economic burden of the National Health Service.

Introduzione

Con l'avvento delle nuove classi di farmaci, di schemi terapeutici più efficaci e meglio tollerati, oltre allo sviluppo di una ricerca virologica all'avanguardia, siamo di fronte all'ennesima rivoluzione nel campo dell'infezione da HIV. Alla luce delle conoscenze attuali possiamo affermare, con ragionevole certezza, di dover affrontare, da specialisti dell'infezione da HIV, una patologia cronica (1-5).

Infatti, per le ragioni sopraesposte i pazienti con infezione da HIV hanno una aspettativa di vita media quasi equiparabile alla popolazione generale. Questa grande conquista ha posto la comunità scientifica di fronte a nuove criticità:

- 1) il pesante fardello della cronicizzazione sul paziente sia dal punto di vista fisico sia psicologico (effetti collaterali, adeguamento dello stile di vita, aderenza alla terapia, ecc.);
- 2) l'onere economico per le nazioni coinvolte che devono farsi carico di garantire la continua formazione di medici specialisti, il follow-up ambulatoriale e la disponibilità di farmaci anche innovativi.

I costi dell'HIV

In Italia, ad oggi, sono state stimate circa 123.000 (115.000-145.000) persone che vivono con l'infezione da HIV-1 (6). Il costo per singolo paziente ammonta a circa 10,000€ l'anno. Si stima che la spesa annuale del Servizio Sanitario Nazionale dedicata all'HIV sia prossima a 700 milioni di euro (2008) (7). Nell'era attuale, dove i tagli alla spesa pubblica sono una necessità ineludibile, è di fondamentale importanza, per gli operatori sanitari, prevedere un razionale risparmio delle risorse. I singoli medici e le società scientifiche dovrebbero individuare voci di spesa ridondanti, ridotte le quali, senza inficiare la qualità dell'assistenza medica, potrebbero contribuire a mantenere sotto controllo i budget. In particolare, gli esami di laboratorio, spesso, sono eseguiti in modo routinario, senza valutare adeguatamente il reale bisogno del paziente.

Tra gli esami di laboratorio necessari per offrire la migliore assistenza possibile ad un paziente affetto da HIV, imprescindibili per un corretto controllo della malattia, sono la determinazione di HIV-RNA e la

conta dei linfociti T CD4+ (CD4).

Le linee guida italiane recentemente aggiornate sottolineano che la conta dei CD4 nel paziente con infezione da HIV andrebbe ripetuta in due misurazioni successive ravvicinate (si suggerisce un mese) dall'inizio della terapia, per essere successivamente ripetuta ogni 3-4 mesi in fase di stabilità (8).

Le stesse linee guida suggeriscono, sebbene con forza di raccomandazione BII, che, in pazienti con terapia stabile, viremia stabilmente soppressa e CD4 >500cells/mm³, il monitoraggio potrebbe essere effettuato ogni 12 mesi.

La conta dei CD4 è un esame sempre utile? Lo è sempre per tutti i pazienti con infezione da HIV? È giusto mantenere questa schedula di esecuzione? Quale potrebbe essere il risparmio in termini economici?

In questa revisione vogliamo discutere del paziente con infezione da HIV, in terapia antiretrovirale efficace, con HIV-RNA <50copie/ml e CD4 >500cellule/mm³ da almeno dodici mesi.

In base alle evidenze della letteratura possiamo affermare che detto paziente sia lontano dallo sviluppare una diagnosi di AIDS (1-5). Seguendo questo ragionamento, per questo paziente non sarebbe necessario uno stretto controllo dei CD4, mentre rimane di fondamentale importanza il controllo dell'HIV-RNA, per consentire uno stretto monitoraggio dell'attività virale e riconoscere tempestivamente una sua replicazione.

Sebbene tutto ciò dal punto di vista teorico appaia fondato, è necessario verificare che queste congetture siano avvalorate dai risultati provenienti della ricerca clinica.

Le evidenze a sostegno della strategia di riduzione della frequenza

Gli studi che seguono offrono alcuni spunti a sostegno delle strategie. Neuhaus e colleghi arruolava 2572 pazienti, in terapia antiretrovirale, con CD4>350 cell/mm³, dividendoli in tre gruppi in base alla copie/ml di HIV-RNA (<50, <400, >400); i risultati mostravano che i pazienti del primo gruppo (HIV-RNA<50) presentavano meno eventi correlati all'HIV con una minor tendenza alla discesa dei CD4 sotto 350 cell/mm³ rispetto ai pazienti degli altri due gruppi (9). Questi dati suggerivano che una ridotta frequenza di controllo dei CD4 fosse clinicamente accettabile nei pazienti che avessero sperimentato un buon recupero immunitario (CD4>350) e che avessero HIV-RNA <50 copie/ml.

Stephan e colleghi, nel 2012, in un piccolo studio su

256 elementi appartenenti alla coorte dello studio MONET, sostenevano che la frequente misurazione dei CD4, in pazienti con HIV-RNA<50 copie/ml e CD4 >350cell/mm³, non ha un particolare valore clinico. Gli autori auspicavano che questo genere di studio fosse condotto su coorti più ampie in modo da verificare i risultati ottenuti, i quali, se confermati, potrebbero giustificare una modifica del follow-up (verso una ridotta frequenza della conta dei CD4) in pazienti con carica virale soppressa e CD4>350 (10). Nel 2013 un nuovo studio portato avanti da Gale e colleghi, grazie ad una casistica più nutrita degli studi precedenti, si proponeva di stimare la probabilità per paziente di mantenere per 4 anni i CD4 >200cell/mm³ con HIV-RNA soppresso (escludendo quei cali di CD4 verificatisi successivamente ad un blip: HIV-RNA>200copie/ml), con particolare attenzione alle differenze tra i gruppi: CD4 200-249: 64%; CD4 250-299: 77%; CD4 300-349: 95%; CD4 >350: 97,5%;

Questi dati miglioravano ulteriormente quando venivano esclusi dalla casistica le discese sotto i 200 CD4 nei casi in cui era possibile rintracciare, nel mese precedente, una possibile causa di linfopenia (es. radio/chemioterapia, terapie con interferone, convalescenza post-chirurgica, infezioni gravi, polmoniti virali ed trattamenti steroidei): CD4 200-249: 69,5%; CD4 250-299: 86,7%; CD4 300-349: 99,2%; CD4>350: 99,6% (11).

Queste stime mostrano chiaramente quanto gli ultimi due gruppi abbiano limitate probabilità di sperimentare fallimenti immunologici, individuandoli come ottimi candidati alla riduzione dei controlli dei CD4.

Inoltre, lo studio suggerisce che, utilizzando come parametro di end-point la discesa dei CD4 sotto 200 unità, si sovrastima il vero rischio clinico di avere patologie opportunistiche, poiché molte di queste, in pazienti con viremia soppressa, si manifestano per soglie inferiori.

In conclusione, in accordo con la letteratura, gli autori sostengono che la frequenza dei controlli dei CD4 può essere ridotta in pazienti con infezione da HIV, clinicamente stabili, con HIV-RNA continuamente soppresso e CD4 >300 cell/mm³; suggeriscono inoltre che il monitoraggio routinario di tale parametro possa non risultare essenziale.

Queste ultime evidenze ispirano l'editoriale di Sax "Can We Break the Habit of Routine CD4 Monitoring in HIV Care?" pubblicato nel febbraio 2013 sulla rivista *Clinical Infectious Diseases* (12). L'autore, usando parole accorate, afferma: "Sia i medici che

i pazienti sono così abituati ad un regolare monitoraggio dei CD4 che sembra troppo difficile riuscire a darci un taglio. Ma se le evidenze fossero valutate con spirito critico, chiunque potrebbe facilmente arrivare alla conclusione che, in questi pazienti con infezione da HIV in terapia e clinicamente stabili, la conta dei CD4 non è assolutamente da fare.”

A fronte di queste dichiarazioni Sax espone quello che ritiene essere un valido programma in tre punti per raggiungere l'obiettivo:

1) *Le linee guida per la terapia dell'HIV dovrebbero rimuovere la raccomandazione del monitoraggio dei CD4 nei pazienti clinicamente stabili, soprattutto quelli che hanno valori dei CD4 normali. Per ridurre l'impatto di questo cambiamento su medici e pazienti che non sono pronti a rinunciare a questo esame sarebbe possibile inserirlo come "esame opzionale" per i pazienti che abbiano una conta superiore, per esempio, di 350 o 500;*

2) *i protocolli di miglioramento della qualità, ed altri protocolli, dovrebbero accettare la misurazione di HIV-RNA come il migliore (ed unico) marker dell'efficacia della terapia antiretrovirale, senza più richiedere come standard di monitoraggio laboratoristico l'accoppiata CD4/HIV-RNA;*

3) *è necessario educare continuamente i nostri pazienti su come la pratica medica cambi. Il messaggio deve essere semplice: "Non abbiamo più bisogno di questo test per prendere decisioni riguardo la tua condizione..."*

La provocazione di Sax non tarda a trovare risposta. Nel luglio del 2013 il team di Whitlock (13) invia alla stessa rivista il proprio lavoro: per la prima volta venne impostato uno studio di tipo prospettico per valutare i risultati di un monitoraggio annuale dei CD4 in pazienti stabili con infezione da HIV: esso contava 141 elementi con carica virale soppressa (HIV-RNA <50 copie/ml) e CD4 >350 cell/mm³ per i 12 mesi precedenti il baseline dello studio (ottobre 2009); i criteri di uscita dallo studio erano: raggiungimento della data di fine studio (dicembre 2012), oppure HIV-RNA >50 copie/ml.

In accordo con le tesi di Gale e altri, solo una minoranza (13/141; 9%) dei pazienti aveva valori di CD4 <350 cell/mm³ durante il totale di 318 anni-paziente di follow-up. La maggior parte (8/13) di questi pazienti aveva solo un calo transitorio dei CD4 sotto la soglia, con un successivo recupero. Tre pazienti avevano un conteggio inferiore a 200 cell/mm³, tuttavia ognuno di questi era in trattamento

con terapie note per ridurre i CD4, rendendo perciò detto calo facilmente prevedibile. Inoltre, in nessuno dei 141 pazienti il monitoraggio dei CD4 portò informazioni utili a modifiche del trattamento.

Lo stesso studio aggiunge che, nonostante la loro decisione di mantenere un monitoraggio annuale, la mediana della frequenza dei conteggi dei CD4 fu solamente di 8.4 mesi: *"Questo suggerisce che la miglior raccomandazione sarebbe quella di eliminare il monitoraggio routinario dei CD4 in individui stabili, dato che qualsiasi procedura che suggerisca una frequenza di esecuzione dell'esame si traduce spesso nella pratica clinica in un aumento della stessa. Questo porterebbe un messaggio forte allo staff clinico ed ai pazienti e permetterebbe che le limitate risorse disponibili siano usate per il bene della salute dei pazienti, piuttosto che per causare potenziali ansietà non necessarie nei pazienti, come sottolineato dall'editoriale di Sax".*

Nel 2015 la quantità di lavori in letteratura ha raggiunto la mole necessaria per permettere l'elaborazione di una prima metanalisi, ideata da Ford (14) e pubblicata dal *"Journal of the International AIDS Society"*: nella metanalisi sono compresi 12 studi, più uno non pubblicato, per un totale di 20.297 pazienti. I risultati dello studio, concordi con quelli dei lavori precedenti, permettono agli autori di affermare con sicurezza: *"... Per i pazienti in trattamento antiretrovirale in combinazione (cART), la conta dei CD4 rimane importante nei casi di fallimento terapeutico dove la carica virale risulti rilevabile. Il monitoraggio dei CD4 inoltre mantiene il suo valore nei pazienti in concomitante trattamento immunosoppressivo e potrebbe essere necessario in pazienti che abbiano sperimentato una immunoriduzione subottimale. D'altro canto, i nostri risultati sono a supporto delle recenti procedure, che riducono o eliminano il monitoraggio routinario dei CD4 in pazienti in cART immunologicamente stabili, in realtà cliniche/ospedaliere dove il monitoraggio routinario della carica virale sia disponibile".*

Le evidenze cliniche rispondono alla nostra prima domanda, confermando che, nei pazienti con infezione da HIV stabile, è senza dubbio praticabile un monitoraggio a frequenza ridotta (per esempio annuale) o addirittura del tutto eliminabile.

Quanto denaro si potrebbe risparmiare?

Degli studi pubblicati, risulta particolarmente in-

teressante uno dove venivano inseriti i 270.000 pazienti con infezione da HIV negli Stati Uniti che soddisfacevano i criteri di sostenuta soppressione virale in cART stabile (15).

Per questi pazienti veniva calcolato il costo, in milioni di dollari, di diverse strategie di monitoraggio dei CD4 (costo del singolo test: 38\$; con aggiunta di CD4%: 67\$): ogni tre mesi; ogni sei mesi (teoricamente l'approccio consigliato per questi pazienti dalle linee guida statunitensi); ogni anno.

Il costo di ognuna di queste strategie fu proiettato ad un anno, a 22 e a 34 anni; questi ultimi due rappresentano l'intervallo di confidenza al 95% della aspettativa di vita dei pazienti con infezione da HIV negli Stati Uniti. I risultati emersi sono riportati in *Tabella 1*.

Gli autori, riguardo questi dati, commentano: *“Le nostre proiezioni stimano che l'attuale politica di monitoraggio semestrale dei CD4 costa 20,5 milioni di dollari all'anno, al costo ottimisticamente stimato di 38 dollari per test; la riduzione ad una frequenza annuale risulterebbe in risparmi per 10.2 milioni.*

Molti medici usano tuttavia test più dispendiosi come la percentuale dei CD4 (speso associata alla conta dei CD8, per un costo di 67 dollari a test), in questo caso il risparmio annuale potrebbe raggiungere i 18.1 milioni.

Ridurre la frequenza del monitoraggio potrebbe risultare in risparmi tra 225 milioni e 615 milioni se proiettato sull'intera vita dei pazienti, a seconda delle aspettative di vita. In realtà cliniche dove la conta dei CD4 è eseguita ogni 3 mesi - frequenza vicina a quella italiana che si attesta intorno ai 3-4 mesi - i risparmi sarebbero tre volte maggiori”.

| | PROIEZIONE SPESE ¹ A 1 ANNO | | PROIEZIONE SPESE ¹ A 22 ANNI | | PROIEZIONE SPESE ¹ A 34 ANNI | |
|--------------------------------|---|-------|--|--------|--|--------|
| | Costo del test | | Costo del test | | Costo del test | |
| Monitoraggio | 38 \$ | 67 \$ | 38 \$ | 67 \$ | 38 \$ | 67 \$ |
| Ogni 3 mesi | 41.0 | 72.4 | 902.9 | 1591.9 | 1395.4 | 2460.2 |
| Ogni 6 mesi² | 20.5 | 36.2 | 451.4 | 796.0 | 697.7 | 1230.1 |
| Ogni 12 mesi | 10.3 | 18.1 | 225.7 | 398.0 | 348.8 | 615.1 |

Tabella 1. Proiezione delle spese, da Hyle e colleghi (15).

¹ Tutte le spese sono rappresentate in milioni di dollari.

² Attualmente il regime raccomandato dalle linee guida statunitensi per questi pazienti.

Conclusioni

Per le ragioni sopraccitate, è necessario che nuovi studi confermino, anche nel contesto italiano, i risultati riportati dalla letteratura internazionale, fornendo ulteriori evidenze per sostenere una eventuale revisione delle linee guida, che già suggeriscono il monitoraggio annuale dei CD4 nei pazienti stabili, ma con un grado di evidenza BII. Inoltre, il dato prodotto potrebbe incoraggiare l'elaborazione di analisi econometriche, che stimino quanto denaro pubblico sarebbe possibile risparmiare a livello regionale/nazionale adottando il suddetto regime annuale di monitoraggio dei CD4. È opinione di chi scrive che la conta dei CD4 è un esame fondamentale nella stadiazione della malattia, non solo per definire il grado di immunodepressione ma anche come marker surrogato di patologia (es. CD4/CD8 ratio), tuttavia una riduzione della frequenza di esecuzione nei pazienti stabili, mantenendo invariata la qualità dell'assistenza medica, non determinerebbe una riduzione dell'appropriatezza della cura dei pazienti HIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Guihot A, Bourgarit A, Carcelain G, Autran B. *Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus.* Trends Immunol 2011; 32: 131-37
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. *Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1: EuroSIDA study group.* Lancet 1998; 352: 1725-30
3. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. *AIDS across Europe, 1994-98: The EuroSIDA study.* Lancet 2000; 356: 291-6
4. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. *Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study.* Lancet 2003; 362: 22-9
5. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. *The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord: All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort.* Int J Epidemiol 2012; 41: 433-45
6. Camoni L, Regine V, Stanecki K, Salfa MC, Raimondo M, Suligoi B. *Estimates of the number of people living with HIV in Italy.* Biomed Res Int 2014; 2014: 209619

7. Rizzardini G, Restelli U, Bonfanti P, et al. *The Cost of HIV Disease in Northern Italy: The Payer's Perspective*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57: 211-7
8. *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1, 21 Dicembre 2015* (ultimo accesso febbraio 2016: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2442_allegato.pdf)
9. Neuhaus J, Chilton D, Edwards S, Palfreeman A, Williams I. *Utility of CD4 count monitoring in patients on HAART who maintain viral load suppression - experience from the VS arm of the SMART study*. AIDS 2008 XVII International AIDS Conference: Abstract no. THPE0059
10. Stephan C, Hill A., Xi N, van Delft Y, Moecklinghoff C. *Is Monitoring for CD4 Counts Still Needed for the Management of Patients With Long-Term HIV RNA Suppression?* *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61: e73-5
11. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. *Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts ≥ 300 Cells/ μ L and HIV-1 Suppression?* Presented in part: XIX International AIDS Conference, Washington, DC, 22-27 July 2012. Abstract WEPDB0101
12. Sax PE. *Can We Break the Habit of Routine CD4 Monitoring in HIV Care?* *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1344-6
13. Whitlock GG, Ahmed N, Benn P, Edwards S, Waters L. *Stop Routine CD4 Monitoring in HIV-Infected Patients With Fully Suppressed Virus and CD4 ≥ 350 Cells/mL*. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 327
14. Ford N, Stinson K, Gale H, et al. *CD4 changes among virologically suppressed patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis*. *J Int AIDS Soc* 2015; 18: 20061
15. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. *Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable HIV patients on antiretrovirals*. *JAMA* 2013; 173: 1746-8