

No Treatment versus 24 or 60 Weeks of Antiretroviral Treatment during Primary HIV Infection: The Randomized Primo-SHM Trial

Marlous L. Grijzen et al.

PLOS MEDICINE March 2012 | Volume 9 | Issue 3 | e1001196

Hintergrund

- Das optimale Management von primary HIV infections (PHI) und die möglichen Auswirkungen einer vorübergehenden frühen cART-Therapie auf das klinische Outcome sind kontrovers.
- Einige (Observations-)Studien zeigten einen tieferen viral set point, einen langsameren CD4-Abfall, eine teilweise Normalisierung der CD4-Zellzahl, eine Erhaltung der HIV-spezifischen Immunantwort oder eine Begrenzung des HIV-Reservoirs, falls eine cART früh nach der Infektion (vorübergehend) gestartet wurde.
- Andere Studien konnten keinen Effekt auf den viral set point zeigen, bzw. zeigten einen ähnlichen oder sogar rascheren CD4-Abfall bei früher cART.
- Eine randomisierte Studie mit 6 Monaten Zidovudine-Monotherapie bei PHI zeigte eine Reduktion von kleineren opportunistischen Infektionen im ersten Jahr der Beobachtung.
- 2 randomisierte Studien weisen auf einen klinischen Benefit einer vorübergehenden cART bei PHI hin:
- Präliminäre Daten der SPARTAC-Studie (Vergleich 12 bzw. 48 Wochen cART mit keiner Therapie) zeigen ein leicht verzögertes Fortschreiten der Erkrankung nach 48 Wochen Therapie.
- Die SETPOINT-Studie, welche unmittelbaren cART-Start nach einer PHI mit einem späteren Start verglich, wurde 2009 vorzeitig wegen häufigerer Krankheitsprogression in der Gruppe mit späterem Start gestoppt.

Methoden

Studienpopulation

Alter >18 Jahren und Zeichen einer PHI, definiert als neg. oder indeterminierter Western blot zusammen mit nachweisbarer HIV Viruslast (VL) oder bei positivem Western blot dokumentierter negativer HIV-Test in den vorangegangenen 180 Tagen. Schwangere und stillende Frauen wurden ausgeschlossen.

Design

Multicenter (13 Zentren in den Niederlanden), open-label, randomisierte (1:1:1) kontrollierte Studie, welche eine zeitweise cART über 24 bzw. 60 Wochen mit keiner Therapie (kT) verglich. Falls eine Therapie klinisch indiziert war (z.B. HIV-Meningitis) oder der Patient auf einer Therapie bestand, wurden die entsprechenden Patienten 1:1 in die Gruppen 24 bzw. 60 Wochen randomisiert. Einschluss: Mai 2003 bis März 2010. Analyse der Daten bis September 2011.

End points

- Einfluss der Therapie auf den viral set point, definiert als VL 36 Wochen nach Randomisierung bzw. nach Therapie-Interruption (TI).
- Gesamtzeit ohne cART nach der Randomisierung bis zum Start oder Re-Start der cART nach TI.
- Vergleich von 24 mit 60 Wochen cART

Therapie

Zidovudine / Lamivudine / Efavirenz / Lopinavir/r. Lopinavir/r wurde gestoppt, sobald die VL <50 fiel. Andere Therapieschemata waren erlaubt bei Resistenz oder Unverträglichkeit gegen eine dieser Substanzen. Nach dem 28. Jan. 2008 wurde Zidovudine / Lamivudine durch Tenofovir / Emtricitabine ersetzt.

cART-Start: CD4 <350 (2 konsekutive Messungen), klinische Indikation, Entscheid des Klinikers oder Patienten, mit einer Therapie zu starten.

Statistik

Modifizierte intention to treat-Analyse (mITT) (Ausschluss von Patienten, welche cART verweigerten obwohl in einem Therapiearm oder cART verlangten obwohl in die therapiefreie Gruppe randomisiert) wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Patienten welche cART vorzeitig beendeten blieben in der Analyse (konservativer Ansatz)

Resultate

- Enrollment siehe **Figur 1 (Seite 4)**, 168 Patienten fanden Eingang in die mITT-Analyse
- Patienten Charakteristika siehe **Tabelle 1 (Seite 5)**
- Follow-up 3 bis 400 Wochen (IQR: 60 – 160)
- 66/76 (87%) in einer early treatment group hatten eine VL <50 zum Zeitpunkt TI (5 stoppten cART trotz erhöhter VL beim geplanten Zeitpunkt der TI, 5 bevor dem geplanten TI-Zeitpunkt)
- 69/71 (97%) hatten einen virologischen Rebound 12 Wochen nach TI (Rebound in den ersten 8 Wochen)
- VL zwischen Woche 8 und 36 nach Randomisierung/TI veränderte sich nicht signifikant in der kT- oder wk 24-Gruppe, aber stieg in der wk 60-Gruppe signifikant ($p=0.02$) (**Figur 2A, Seite 6**)
- Viral set point zum Zeitpunkt Woche 36 nach Randomisierung/TI lag bei 4.8 log in der kT-Gruppe und bei 4.0 log (wk 24) und bei 4.3 log (wk 60) ($p<0.001$). Nach 2 bis 3 Jahren lagen die VL in allen drei Gruppen gleich auf (**Figur 2A, Seite 6**)
- Rascher Abfall der CD4-Zellzahl in den ersten 8 Wochen nach TI in beiden Therapiegruppen (6.3 bzw. 10.7 Zellen pro Woche $p=0.3$), CD4-Abfall zwischen Woche 8 und Woche 36 bzw. Woche 36 und Woche 144 nach Randomisierung bzw. TI war vergleichbar in allen drei Armen (**Figur 2B, Seite 6**). CD4-Zellzahl beim viral set point war signifikant kleiner in der kT-Gruppe ($p<0.001$) (383 vs. 584 vs. 503)
- 32/36 (89%) in der kT-Gruppe, 22/38 (58%) in der wk 24-Gruppe und 24/38 (63%) in der wk 60-Gruppe starteten Therapie bis zum Zeitpunkt der Analyse ($p=0.008$). Von diesen 78 Patienten starteten 54 wegen tiefer CD4 (zwei mal <350), vier wegen schweren Symptomen, 20 auf Grund des Wunsches des Klinikers oder Patienten (davon hatten 14 bereits einen CD4-Wert <350)
- Bei einer CD4-Schwelle zum (Re-)Start der cART von 500 statt 350, 94% (kT), 68% (wk 24) bzw. 71% (wk 60) wären unter cART gewesen.
- Zeitdauer ohne Therapie nach Randomisierung/TI lag bei 0.7 Jahren (kT), 3.0 Jahren (wk 24), 1.8 Jahren (wk 60) ($p<0.001$) (**Figur 3A, Seite 8**)
- Bei Schwelle CD4 500, Zeit ohne Therapie wäre 0.5 Jahre (kT), 2.0 Jahre (week 24) bzw. 0.7 Jahre (week 60) gewesen ($p=0.002$)
- Die Zeit ohne Therapie im Vergleich der beiden Therapiegruppen unterschied sich nicht signifikant ($p=0.1$) (**Figur 3B, Seite 8**).
- Modelierungen zeigten, dass folgende Faktoren einen signifikanten Einfluss auf den Zeitpunkt des cART-(Re-)Starts hatten: kT verglichen mit wk 24 oder wk 60, viral set point und CD4-Zellzahl am viral set point (**Tabelle 2, Seite 9**). Keinen signifikanten Einfluss hatten: Stadium der PHI, akutes retrovirales Syndrom (Selbstreport), baseline VL.

Diskussion

- „Stärkste bis anhin vorhandene Evidenz, dass eine Frühtherapie klinisch positiv ist: vorübergehende Minderung des viral set points (0.5 bis 0.8 log), höhere CD4-Zellzahl beim viral set point, späterer cART-Start (1.1 bis 1.8 Jahre)“
- „Kein Unterschied ob 24 oder 60 Wochen cART nach Diagnose einer PHI“
- „Resultat ist im Einklang mit SETPOINT und SPARTAC trial“
- „Schwächen: CD4 bei Baseline höher in der wk 24 Gruppe, Wechsel der initialen cART in der Mitte der Studie, über 80% der Patienten hatten ein akutes retrovirales Syndrom (starker Prädiktor für rasche Progression) (Daten ev. nicht gültig für asymptomatischen PHI), 5 Wochen Abstand zwischen Diagnose der PHI und cART-Start (golden hour)“
- „Wäre eine andauernde cART besser?“
- Kleine Zahlen, keine Angaben über Adherence, Nebenwirkungen, tatsächlich angewandte Therapien
- Nicht-Berücksichtigung der Therapiezeit vor TI im Vergleich der Therapiefreien Zeit zwischen kT und wk 24 bzw 60 Gruppe
- AIDS-definierende Erkrankungen traten in welchen Gruppen auf?
- Viral set point, CD4 am viral set point, Dauer ohne Therapie = klinische Endpunkte?

Konklusion: *Früher cART-Start hat einen temporären Einfluss auf gewisse Surrogatmarker bei in den Niederlanden geborenen MSM mit symptomatischer PHI*