

JC 5.8.13, L. Elzi

Studie	SAILING	SPRING-2
Titel	Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV : week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study	Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study
Einleitung	Dolutegravir (DGV), ein neuer Integrase-inhibitor, Verabreichung 1x täglich (unabhängig von den Mahlzeiten); keine Wirkung auf Cyp P450. Raltegravir (RGV) muss 2x tgl. verabreicht werden. Elvitegravir, 1x tgl. Verabreichung (zusammen mit Mahlzeit), braucht ein Booster (Cobicistat), welches zu Interaktionen führt.	
Methoden		
Design	Randomisiert, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, multizentrisch	
Patienten	HIV-RNA >400 K/ml, Resistenz zu mindestens 2 Klassen <i>Ausschlusskriterien:</i> AIDS, Schwangerschaft, schwere Leber-, Nierenerkrankungen	HIV-RNA >1000 K/ml, keine Resistenz, alle CD4
Intervention	DGV 50 mg einmal täglich versus RGV 400 mg 2x täglich	
	<u>Backbone:</u> mind. 2 aktive Wirkstoffe (mind 1 NNRTI, ± PI)	<u>NRTI Backbone:</u> Abacavir/3TC oder Tenofovir/Emtricitabin
Endpunkte	1.EP: Anteil Pat. mit HIV-RNA <50 K/ml nach 48 Wo	
	2. EP: Resistenzentwicklung zu Integrase-Inh., Resistenz zu Backbone, CD4, AIDS, Tod, Nebenwirkungen, Lebensqualität (EQ-ED)	2. EP: CD4, Nebenwirkungen, Resistenzentwicklung, Lebensqualität (EQ-5D)
Fallzahlbestimmung	333 Pat. pro Gruppe (angenommen, dass 65% aller Pat. HIV-RNA<50 nach 48 Wo erreichen , $\alpha=0.05$, $\beta=0.9$, „inferiority 12%“)	394 Pat. pro Gruppe (angenommen, dass 75% aller Pat. HIV-RNA<50 nach 48 Wo erreichen, $\alpha=0.05$, $\beta=0.9$, „inferiority“ 10%)
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsfolge	1:1; Stratifizierung gemäss HIV-RNA 50'000 k/ml, Darunavir/r (falls keine Mutation in PI) und 1 versus 2 aktive Substanzen im NRTI-Backbone	1:1; Stratifizierung gemäss HIV-RNA 100'000 K/ml und Backbone
Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Zentrale Randomisierung per Telefon und Web	
Verblindung	Placebo-Tabl., Staff und Patienten bis 48 Wo	Placebo-Tabl., Staff und Patienten bis 96 Wo
Statistische Methoden	Intention-to-exposed	

Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	724 eingeschlossen	822 eingeschlossen
Aufnahme/Rekrutierung	1441 gescreent	1035 gescreent
Anzahl der ausgewerteten Patienten	715 analysiert	719 analysiert
Ergebnisse	<p>Allg. Charakteristika: Tab 1 CD4 200; 46% AIDS, 85% PI (21% DRV ohne PI-Res.)</p> <p>HIV-RNA <50 K/ml nach 48 Wo: 71% DGV versus 64% RGV; (PF 73% vs 66%) Diff. 7.4% (95% Ci 0.7-14.2, p=0.030) (Abb.2,Tab.2) - Kein Unterschied zw. DGV und RGV in der Subgruppe mit DRV ohne PI-Resistenzen</p>	<p>Allg. Charakteristika: Tab.1 CD4 359 vs 362; TDF-FTC in 60%; HIV-VL>100'000 in 28%</p> <p>HIV-RNA <50 K/ml nach 48 Wo: 88% DGV versus 85% RGV; (PF 90% vs 88%) Diff. 2.5% (95% CI -2.2 bis7.1%) (Abb.2, Tab.2-4) - Non-inferiority auch in Subgruppen (\pmVL>100'000; NRTI-Backbone) (Abb.3)</p>
Zusätzliche Analysen	CD4-Anstieg ähnlich (Median 162 DGV, 153 RGV-Gruppe)	CD4-Anstieg ähnlich (Median 230 beide Gruppen)
Unerwünschte Wirkungen	<p>Ähnlich in beiden Gruppen (Tab 3): cART stopp in 3% (DGV) vs 2% (RGV) <u>Klinik</u>: Durchfall in 20% vs 18% <u>Labor</u>: Kreatinin-, ALT-Anstieg ähnlich in beiden Gruppen (Abb.3)</p>	<p>Ähnlich in beiden Gruppen; cART stop in 2% <u>Klinik</u>: Nausea (13-14%), Kopfweg (12%), Durchfall (11%) <u>Labor</u>: Lipide ähnlich; Kreatinin-Anstieg (DGV>RGV, Abb.4); ALT-Anstieg ähnlich</p>
Resistenzentwicklung	<p>Virologisches Versagen bei 6% in DGV versus 12% in RGV- Gruppe; Resistenz zu Int-Inhib. tiefer in der DGV (1%) versus RGV (5%) Gruppe (p=0.003)</p>	<p>1 Pat. mit Int-Inhib.+NRTI- Resistenz in der RGV-Gruppe (baseline VL>3 Mio)</p>
Lebensqualität	Ähnlich in beiden Gruppen	
Diskussion		
Interpretation	DGV superior to RGV: Virussuppression häufiger, weniger Resistenzen auf Int- inhibitoren	DGV non inferior to RGV
Generalisierbarkeit	Abhängig von aktiven Wirkstoffe im Backbone	Wenig Pat. mit tiefer CD4, wenig Frauen und andere Ethnien