

## **The Immunomodulatory Nutritional Intervention NR100157 Reduced CD4+ T-Cell Decline and Immune Activation: A 1-Year Multicenter Randomized Controlled Double-Blind Trial in HIV-Infected Persons Not Receiving Antiretroviral Therapy (The BITE Study)**

Cahn P, Ruxrungtham K, Gazzard B et al. for the BITE (Blinded Nutritional Study for Immunity and Tolerance Evaluation) Study Team. *Clin Infect Dis* 2013;57(1):139-46

### **Hintergrund:**

Die HIV-Infektion ist mit einem schnellen Verlust der darmassoziierten CD4 + T-Zellen und Änderungen in der Zusammensetzung der Darmflora verbunden, was zu einem Verlust von Magen-Darm-Homöostase und Barrierefunktion führt.

Als Konsequenz aus einem kompromittierten Darm, können Bakterien oder bakterielle Produkte in den Kreislauf gelangen und zur Aktivierung des Immunsystems beitragen.

Residuale Immunaktivierung bleibt sogar bei Patienten, die unter stabiler antiretroviraler Behandlung sind bestehen. Dies ist zunehmend mit non-AIDS Ereignissen und Progression der HIV Infektion verbunden.

Störung der Darmflora-Zusammensetzung treten früh nach einer HIV-Infektion auf und die Intervention mit prebiotischen Oligosacchariden kann bei der Normalisierung der Mikroflora helfen.

Die spezifische Oligosaccharide in NR100157 (aufgeführt in **Tabelle 1**) haben in früheren Studien eine Verbesserung der T-helper 1-Immunantwort gezeigt.

Man nimmt an, dass NR100157 die Darm-Integrität und die Funktion des Darmimmunsystems unterstützen könnte und CD4 + Zellzahlen erhalten könnte.

### **Methoden:**

-Multizenter-, multinationale (30 Spitälern in 8 Staaten), randomisierte, kontrollierte, Doppelblindstudie (ISRCTN81868024; BITE) ; Dauer: 52 Wochen, von März 2007 bis Juli 2009.

-Einschlusskriterien: ARV-naive HIV erwachsene Patienten ( $\geq 18$  J.), HIV-1 RNA >5000 copies/ml, CD4<sup>+</sup> <800 cells/ $\mu$ l

-Ausschlusskriterien: bekannte Milchallergie, ungewollter Gewichtverlust von über 10% in den letzten 3 Monaten, bekannter Diabetes Mellitus, Dialyse.

-Es wurde eine Pilotstudie in einem Zentrumsspital mit 20 Patienten durchgeführt, um die CD4+ und die CD8+ T-Zellaktivierung zu untersuchen.

-Primary Outcome: CD4+ T-Zellen Änderung von der Baseline.

-Secondary Outcomes: HIV-1 RNA, CD8+, % CD4+, % CD8+, und CD4+/CD8+ ratio.

-Adherence wurde mit Patienten-Tagebüchern bewertet und mit den zurückgesandten Päckchen überprüft.

-Die Magen-Darm-Toleranz wurde mit einem Fragebogen und mit einer 4-Punkte-Schwere-Skala bewertet.

-Nach den vordefinierten Stopping Rules, die Studie wurde wegen der hohen Loss-to-Follow-Up-Raten beendet und die beiden Studienarmen unverblindet.

-Die Daten wurden in einer Intention-to-Treat (ITT) Analyse bestätigt.

### **Resultate:**

-von 409 Patienten erfüllten 340 die Einschlusskriterien.

-143 Patienten schlossen die einjährige Behandlung ab, 83 aus der Kontrollgruppe, 60 aus der Interventionsgruppe (**Figure 1**).

-Baseline Charakteristika (aufgeführt in **Table 2**). Die Produkt-Compliance war 85% und gleich in beiden Gruppen.

-Primary Outcome: ein geringerer CD4+ Rückgang wurde in der Interventionsgruppe beobachtet:  $28 \pm 16$  cells/ $\mu$ L vs  $68 \pm 15$  cells/ $\mu$ L nach 52 Wochen (P=.030, **Figure 2**).

-Secondary Outcomes: kein beobachtbarer Unterschied zwischen den Gruppen.

-Pilotstudie: gleiche Baseline Charakteristika zwischen den beiden Gruppen und der Studie Gesamtbevölkerung, ebenfalls gleiche Primary und Secondary Outcomes Resultate. CD4+ T-Zellaktivierung war deutlich höher in der Kontrollgruppe nach 26 und 52 Wochen (P=.006,

P=.048, **Figure 3**). Kein signifikanter Unterschied in CD8+ T-Zellaktivierung und FoxP3 Expression (Treg) zwischen den Gruppen.

**-Studienabbrüche (Figure 1):**

- ARV Behandlungsbeginn: 25 (15%) Patienten aus der Interventionsgruppe vs 29 (17%) aus der Kontrollgruppe.
- Zeit vor ARV Behandlungsbeginn: 230 ± 15 Tagen in der Interventionsgruppe vs 167 ± 13 Tagen in der Kontrollgruppe (P=.018, **Figure 4**).
- Gründe außer ARV Behandlungsbeginn: 83 (49%) Patienten aus der Interventionsgruppe vs 60 (35%) aus der Kontrollgruppe.
- Loss-to-Follow-Up und Informed Consent Rücktritt: 37 Patienten in beiden Gruppen.
- AEs: 30 (18%) Patienten aus der Interventionsgruppe vs 14 (8%) aus der Kontrollgruppe.
- Magen-Darm-Verwandten-AEs: 74% Patienten aus der Interventionsgruppe vs 57% aus der Kontrollgruppe.

**-Sicherheit:**

- 513 AEs in der Interventionsgruppe vs 489 in der Kontrollgruppe. Diese 42% und 31% waren Produkt-verwandt.
- nur 1 wichtiges AE wurde als Produkt-verwandt angesehen (Durchfall).
- Die Laborwerte waren alle in den bestimmten Bezugsintervallen.
- Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase erhöhten sich mit der Zeit in der Interventionsgruppe und erreichten statistische Signifikanz nach 52 Wochen (P ≤.022 und P ≤.001, bzw.). Jedoch, die beide blieben in den bestimmten Bezugsintervallen.

**Diskussion:**

- CD4+ Rückgang wurde deutlich reduziert in der Interventionsgruppe.
- in der Kontrollgruppe war der Rückgang (68 cells/μL) nach 52 Wochen in dem erwarteten Bereich.
- der Unterschied des Rückgangs zwischen den Gruppen war grösser als erwartet.
- die CD4+ Zellaktivierungsreduktion korreliert mit reduziertem CD4+ Rückgang.
- keine klinischen relevanten AEs und Laborparameter Veränderungen.

**Limitationen:**

- hoher Loss-to-Follow-Up auf Grund von den Magen-Darm-AEs, mit interim Abschluss der Studie (unerkannte Laktose Intoleranz?).
- kleine Stichprobe der Pilotstudie

**Kommentar:**

- der Umfang der Zielgruppe dieser Studie wird durch die zukünftigen ARV treatment guidelines reduziert, wegen eines früheren ARV Behandlungsbeginns
- weitere Studien sind erforderlich, um zu bestätigen ob NR100157 effektiver ist in Kombination mit ARV Behandlung