

## Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection.

INSIGHT START Study Group

*N Engl J Med. 2015 Ahead of publishing*

### Hintergrund & Zielsetzung

- Aktuell weltweit unterschiedliche Empfehlungen zum Beginn der ART
- Mehrere Beobachtungsstudien weisen auf günstige Effekte einer ART bei CD4-Zz > 500/μl hin
- Auswirkungen von ART-Start bei CD4-Zz > 500/μl auf nicht-AIDS-definierende Erkrankungen kaum untersucht

### Methodik

Studiendesign

- Prospektive, randomisierte, multizentrische Studie
- Beginn der ART CD4-Zellzahl > 500/μl („Sofort-ART“) vs. Abwarten bis CD4-Zz < 350 u/o AIDS oder Schwangerschaft („Verzögert-ART“)

ART 89% TDF/FTC, 80% EFV, 18% geboosterter PI

Setting

- 215 Studienzentren in 35 Ländern und 6 Kontinenten (Schweiz 31 Patienten)
- 33% der Patienten Europa/Israel, 22% Afrika
- 2009 – 2013 Rekrutierung, Follow up bis einschl. Mai 2015

Follow-up mittleres Follow up 3 Jahre

Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre, bisher keine ART, kein AIDS
- CD4-Zellen > 500 in zwei Bestimmungen

Ausschlusskriterien

- schwangere oder stillende Frauen (kein Ausschluss nach Randomisierung)

1° Endpunkt **zusammengesetzter Endpunkt: (A) „serious AIDS-related event“ u/o (B) „serious non-AIDS related event“**

#### Definition „serious AIDS-related event“

- AIDS-definierende Erkrankung (CDC ohne HZ und Candida-Ösophagitis) plus M. Hodgkin

#### Definition „serious non-AIDS related event“

- KHK (MI, Schlaganfall, AKB oder Tod infolge KHK)
- Terminales Nierenversagen (Dialyse oder NTx)
- Fortgeschrittene Lebererkrankung (Dekompensierte Zirrhose oder Tod infolge Lebererkrankung)
- Erkrankung an oder Tod durch Nicht-AIDS-definierende Malignome (Ausnahme Basalzellca. der Haut)

2° Endpunkte

- individuellen Faktoren des primären Endpunkts
- Grad 4 Ereignis, nicht-elektiver Spitaleintritt
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen der ART

Statistik

- Geplante Interim-Analyse → vorzeitige Beendigung der Studie bei ausreichender Fallzahl zu Beantwortung der primären Studienfrage (60% der geplanten Fälle rekrutiert)
- Intention To Treat Analyse
- Time-to-event Methoden (Kaplan-Meier, Cox Modell)
- Stratifizierte Analysen nach Kontinenten

## Ergebnisse

### *Baseline Kriterien und HIV-Biomarker (Tabelle 1 und Fig. 1)*

- 4685 Patienten rekrutiert (2326 Sofort-ART Gruppe, 2359 Verzögert-ART Gruppe)
- 95% in der Sofort-ART Gruppe mit ART innerhalb 2 Monate nach Randomisierung begonnen, Loss to Follow Up 4%
- Interventions- und Placebogruppe hinsichtlich Baseline-Kriterien vergleichbar
- Repräsentative Stichprobe für alle Kontinente, Ethnizität (30% Schwarze, 45% Weisse), Geschlecht (27% Frauen), sowie Transmissionsmodus (38% heterosexuell)
- im Mittel Einschluss 1 Jahr nach HIV-Erstdiagnose, Baseline HIV-Biomarker: CD4-Zz 651  $\mu$ l/ml, HIV-Viruslast 13.000 K/ml
- Start der HIV Therapie in der Verzögerte ART Gruppe bei 28% während der Nachbeobachtung. Start ART bei einem Median von 408 CD4-Zellen/ $\mu$ l und 3 Jahren
- Grund Start ART Kontrollgruppe in 37% CD4-Zz < 350/ $\mu$ l
- Auswirkungen ART auf HIV-Biomarker: Sofort-ART Gruppe mit raschem Ansprechen und > 95% der Patienten mit supprimierter HIV-VL (<200 k/ml) und sehr guter Immunrekonstitution.
- Populationsbezogen CD4-Zz und HIV-VL in der Verzögert-ART Gruppe schlechter

### *Primärer und sekundärer Endpunkt (Tabelle 2, Fig. 2)*

- Der primäre Endpunkt wurde bei 138 Patienten (3% der Gesamtstudienpopulation) erreicht
- häufigste Ereignisse: kardiovaskuläre Erkrankungen, nicht-AIDS-definierende Malignome und Tuberkulose
- häufigste AIDS-definierende Malignome (Kaposi 1 vs. 11, NHL 2 vs. 9)
- 71% der primären Endpunkte in der Verzögerte-ART Gruppe vor Beginn ART
- ART reduziert das Risiko für AIDS-definierende Erkrankungen (HR 0.28) aber auch nicht-AIDS definierende Ereignisse (HR 0.61) und die Gesamt-Letalität (HR 0.58, nicht signifikant)
- ART senkt in westlichen Industrieländern v.a. die kardiovask. Sterblichkeit und nicht-AIDS-definierende Malignome, in Afrika v.a. das Risiko für TB.
- deutliche Senkung der Rate auf bakteriellen Infektionen in der Sofort-ART Gruppe, weniger Spitalaufnahmen, sowie des zusammengesetzten sek. Endpunkts
- SAE in Zusammenhang mit ART selten (16 Studienteilnehmer, 3 „probable/definitively“)

### *Subgruppenanalyse und Einfluss von CD4-Zellzahl (Fig. 3)*

- Effekte im Wesentlichen in allen Subgruppen nachweisbar
- Im Trend höhere Effektstärke bei niedrigen CD4-Strata, aber kein Schwellenwert
- Die meisten primären Endpunkte traten bei CD4-Zz > 500/ $\mu$ l auf (88% Sofort-ART-Gruppe, 59% Verzögerte-ART Gruppe)

## Diskussion

- |              |  |
|--------------|--|
| Kernaussagen | <ul style="list-style-type: none"><li>• Auch bei einer CD4-Zz &gt; 500/<math>\mu</math>l hat ART positive Effekte auf Morbidität und Mortalität</li><li>• ART schützt bei hohen CD4-Strata vor AIDS UND vor kardiovaskulärer und Krebs-bedingter Morbidität</li><li>• Der Effekt von HIV auf die Gesundheit wird durch die nur CD4-Zellzahl inkomplett dargestellt</li></ul> |
| Stärken      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hochrelevante Fragestellung, die in einer grossen Studie mit sauberer Methodik beantwortet wurde</li><li>• für alle Weltregionen repräsentative Studienstichprobe</li></ul>  |
| Limitationen | <ul style="list-style-type: none"><li>• Teststärke („Power“) nicht ausreichend für Subgruppenanalyse</li><li>• Gültigkeit Studienergebnisse für ART-Regime ausser EFV+TDF+FTC</li></ul>  |
| Fazit        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die sofortigen Beginn einer ART sprechen nun neben dem Argument der Senkung der Transmissionsrate nun auch die erstklassige Evidenz hinsichtlich der positive Effekte auf die Gesundheit von HIV Patienten</li><li>• An der Lebenszeit-Exposition mit ART ändert sich kaum etwas (3 Jahre entsprechend &lt; 10%)</li></ul>       |