

START Çalışmasının Sonuçları: Antiretroviral Tedavide Yeni Bir Dönem mi Başlıyor?

Dr. Sabri Atalay
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
KLİMİK İzmir Günleri
26 Mayıs 2016



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Original Makale

Erken Asemptomatik HIV Enfeksiyonunda Antiretroviral Tedavinin Başlanması

INSIGHT START Çalışma Grubu*

Giriş

- HIV'in neden olduğu immün baskılanma CD4+ T hücre kaybı ile karakterize
- Kandaki CD4+ T hücre sayısı azaldıkça, HIV ile ilişkili komplikasyonlar ve ölüm oranı artar
- Genel pratik yaklaşım, belli bir eşik seviyenin üzerinde CD4 sayısı olan asemptomatik hastalarda, antiretroviral tedaviyi (ART) ertelemektir
- Eşik değer zamanla değişmiştir, çeşitli rehberlerde farklılıklar göstermektedir

Giriş

- Randomize çalışmalarda HIV enfeksiyonu tedavisinin erken ya da geç başlanmasının yarar ve risklerini değerlendiren çalışmalarda CD4 sayısı $<500/\text{mm}^3$ tür
- Geç tedavi grubu ise genelde CD4 sayısı $<200-250$ hücre mm^3 tür
- Bu veriler ve gözlemsel çalışmalar sonucunda ART'nin CD4 sayısı $350/\text{mm}^3$ olan hastalarda başlanması konusunda güçlü kanıt ortaya konmuştur

Giriş

- CD4'ün $>350/\text{mm}^3$ olan hastalarda ART'ye başlamayı öneren çalışmalar önceden de vardır ancak eksik yanları vardır;
- Gözlemsel çalışmalardır
- Çalışmaların bulguları tutarlı değildir
- Çalışmalar sadece AIDS ve ölüm riski üzerine odaklanmış
- Yüksek CD4 sayısında komplikasyonlar ve ölüm genellikle AIDS-dışı nedenlerden olur
- Yüksek CD4 sayısında ART'nin risk ve faydalarını belirlemeyi hedeflememiş
- Bazı çalışmalar özellikle yaşlanan HIV(+) hasta grubunda ART'nin KVS ve renal sistem üzerine yan etkilerini araştırmıştır

Giriş

- Önemli olan AIDS gelişme riski çok düşük olan CD4 >350/mm³ olan asemptomatik hastalarda ART'nin başlanmasının güvenli ve faydalı olup olmadığının belirlenmesidir

Strategic Timing of Antiretroviral Therapy (START)

Çalışması

- Birden fazla kıtadan ülkenin katıldığı, randomize
- $CD4 > 500/mm^3$ olan asemptomatik HIV pozitif hastalarda **hemen** ART'nin başlanmasının riskleri ve faydalarının değerlendirildiği
- ART başlanmasının $CD4 < 350/mm^3$ olana dek **ertelenen** hastalarla kıyaslandığı bir çalışma

Çalışma Dizaynı

CD4 sayısı $> 500/\text{mm}^3$ olan
ART almamış HIV infekte bireyler

Erken ART Grubu

Randomizasyon sonrası
ART'sine hemen başla

n:2326

Geç ART Grubu

AIDS gelişinceye veya CD4
sayısı $< 350/\text{mm}^3$ 'e düşünceye
kadar ART'sini geciktir

n:2359

Primer sonlanım noktası:

- Ciddi AIDS ilişkili durum: AIDS'den ölüm veya AIDS tanımlayıcı durum
- Ciddi AIDS-dışı durum ve AIDS-dışı nedene bağlı ölüm
 - o KVH, ESRD, dekompanse karaciğer hastalığı & AIDS-dışı tanımlanan kanser

Sekonder sonlanım noktaları

- Ciddi AIDS ile ilişkili olay
- Ciddi AIDS dışı olay
- Herhangi bir nedenle ölüm
- Grade 4 durumlar
 - AIDS'e atfedilmeyen muhtemel hayatı tehdit edici semptomatik olaylar
- AIDS nedeni olmayan planlanmamış hastaneye yatışlar

Sonuçlar

- Çalışma Nisan 2009 – Aralık 2013 arasında yapılmıştır
- Toplam 4685 hasta dahil edilmiştir
 - Hemen ART başlanan grupta 2326 hasta,
 - ART'nin ertelendiği grupta 2359 hasta
- Ortalama yaş 36
- %27'si kadın
 - Gebe ve emziren kadınlar alınmamıştır
 - Çalışma sırasında gebe kalanlar çıkarılmamıştır

START



35 ülke ve 215 bölge
2530'u (54%) düşük ve orta gelirli ülkelerden

Hasta verileri

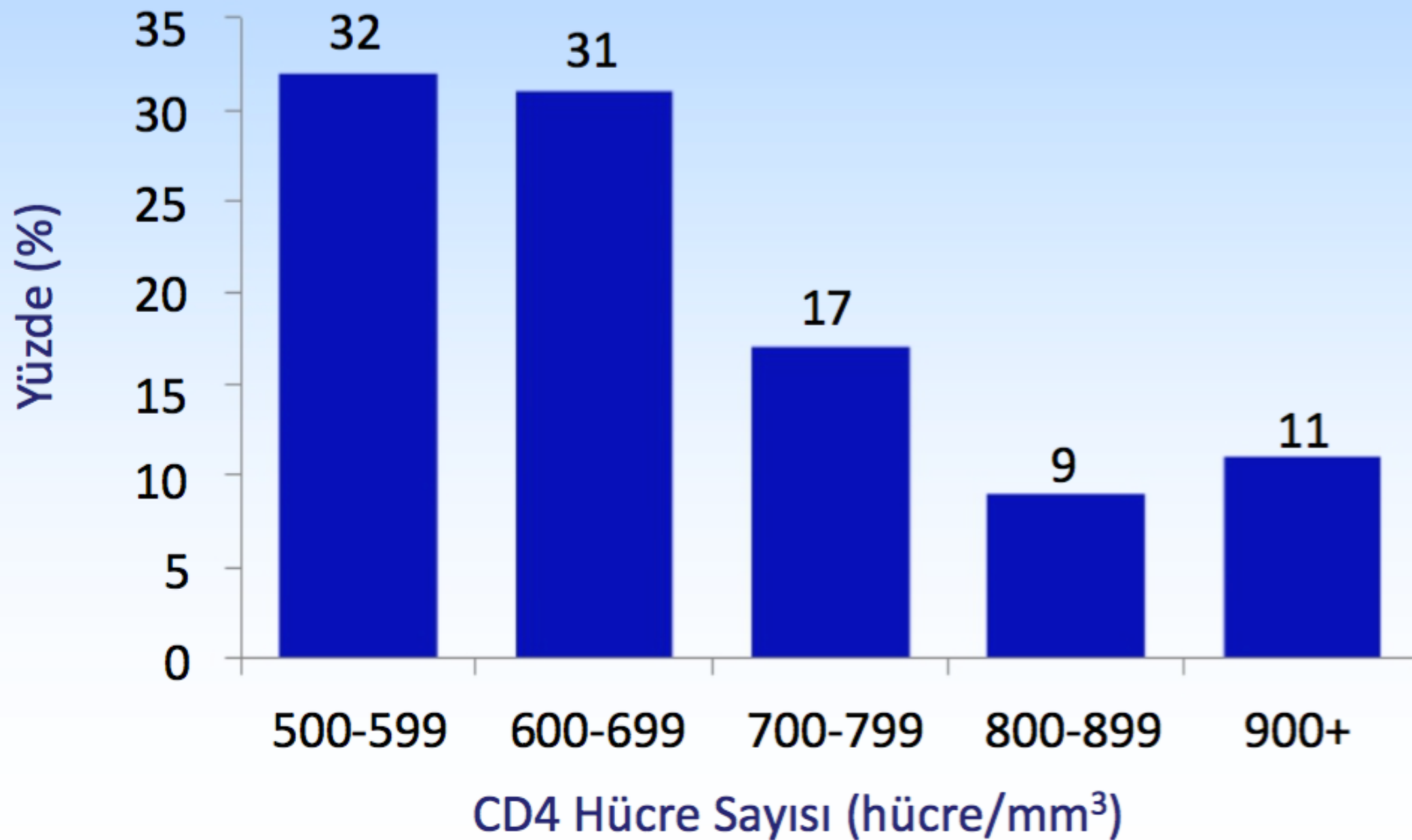
Characteristic	Immediate-Initiation Group (N = 2326)	Deferred-Initiation Group (N = 2359)	All Patients (N = 4685)
Median age (IQR) — yr	36 (29–44)	36 (29–44)	36 (29–44)
Female sex — no. (%)	624 (26.8)	633 (26.8)	1,257 (26.8)
Race or ethnic group — no. (%)†			
Asian	198 (8.5)	190 (8.1)	388 (8.3)
Black	702 (30.2)	708 (30.0)	1,410 (30.1)
Latino or Hispanic	320 (13.8)	318 (13.5)	638 (13.6)
White	1,015 (43.6)	1,071 (45.4)	2,086 (44.5)
Other	91 (3.9)	72 (3.1)	163 (3.5)

Hasta verileri

Characteristic	Immediate-Initiation Group (N= 2326)	Deferred-Initiation Group (N= 2359)	All Patients (N= 4685)
Mode of infection with HIV — no. (%)			
Sexual contact			
Men having sex with men	1,300 (55.9)	1,286 (54.5)	2,586 (55.2)
With person of opposite sex	873 (37.5)	917 (38.9)	1,790 (38.2)
Injection-drug use	37 (1.6)	27 (1.1)	64 (1.4)
Blood products, other, or unknown	116 (5.0)	129 (5.5)	245 (5.2)
Median time since HIV diagnosis (IQR) — yr	1.0 (0.4–3.0)	1.1 (0.4–3.1)	1.0 (0.4–3.1)
Current smoker — no. (%)	730 (31.4)	766 (32.5)	1,496 (31.9)
Median CHD risk at 10 yr (IQR) — %§	1.9 (0.5–5.0)	1.9 (0.5–5.3)	1.9 (0.5–5.1)

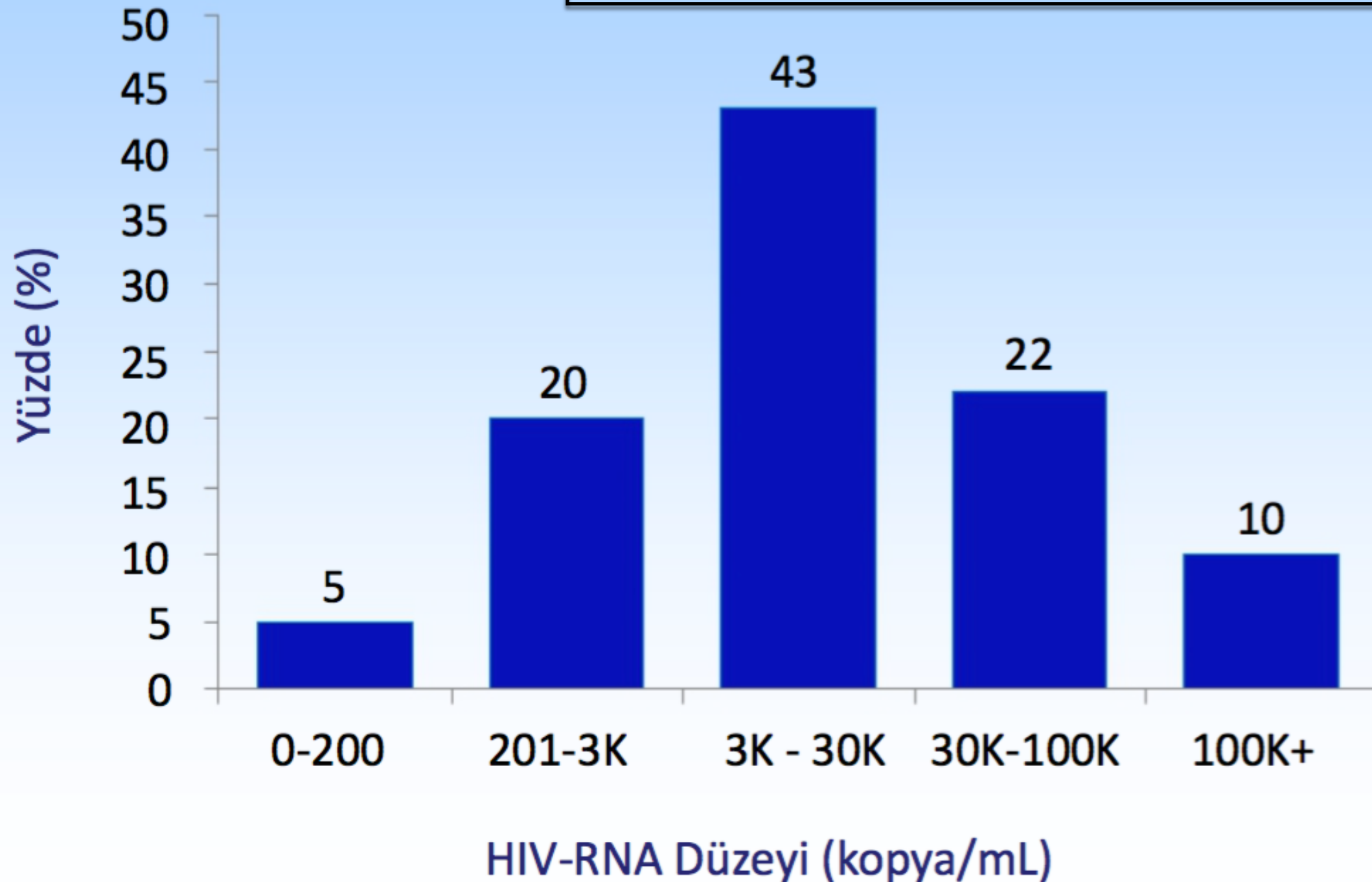
Başlangıç CD4 Sayısı Dağılımı

Ortalama (IQR): 651 (584 - 765)



Başlangıç HIV-RNA Dağılımı

Ortalama (IQR): 12,759 (3,019 – 43,391) kopya/ml



İzlem

- Ortalama izlem süresi 3 yıl (2.1 - 3.9 yıl)
 - Hastaların %23'ü 4 yıldan fazla izlenmiş
- 26 Mayıs 2015 tarihinde son 10 aydır temas kurulamayan hasta sayısı (primer sonlanım noktası bilinemeyen hastalar)
 - Hemen ART başlanan grupta 93 (%4)
 - ART'nin ertelendiği grupta 119 (%5)

Sonuçlar

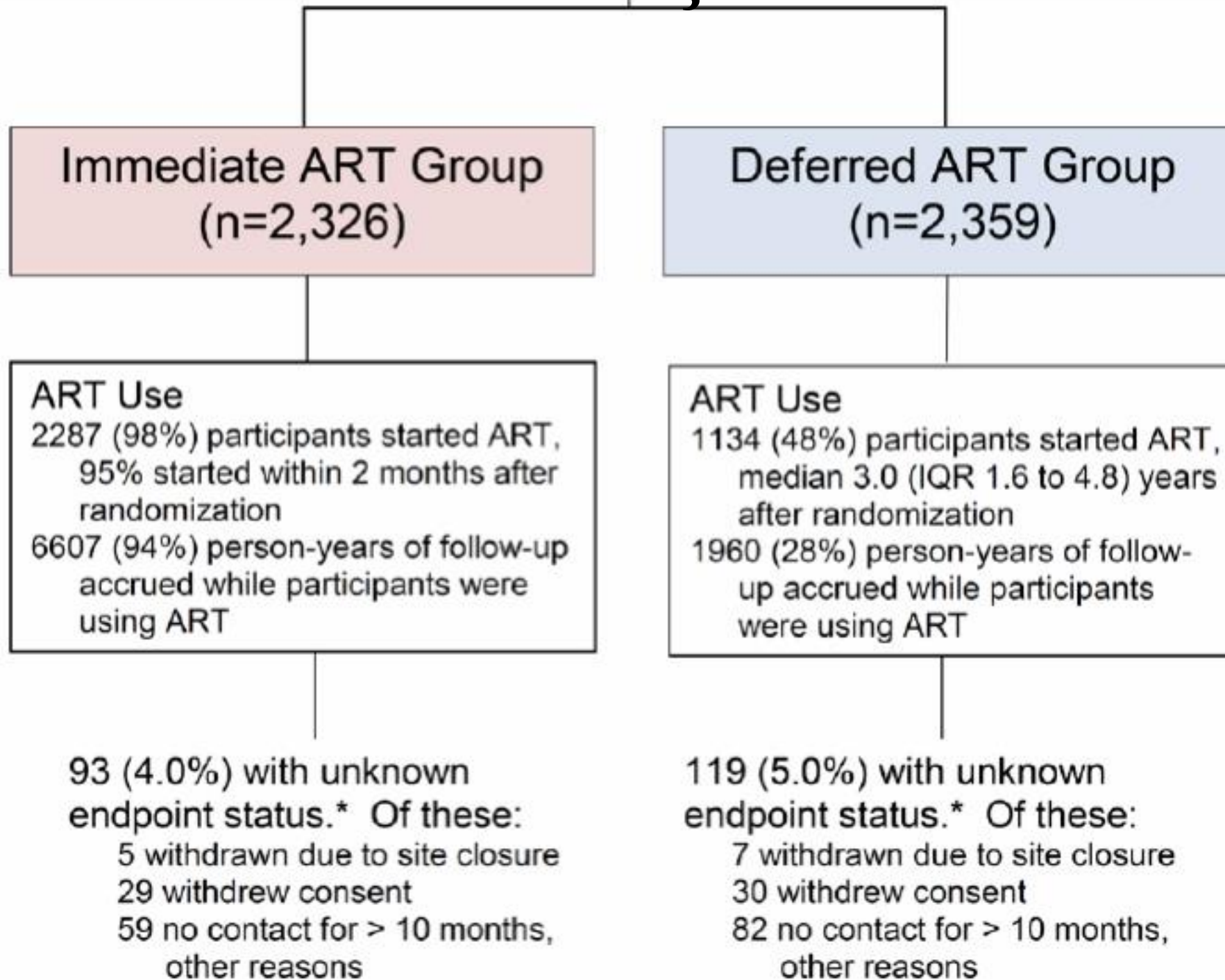
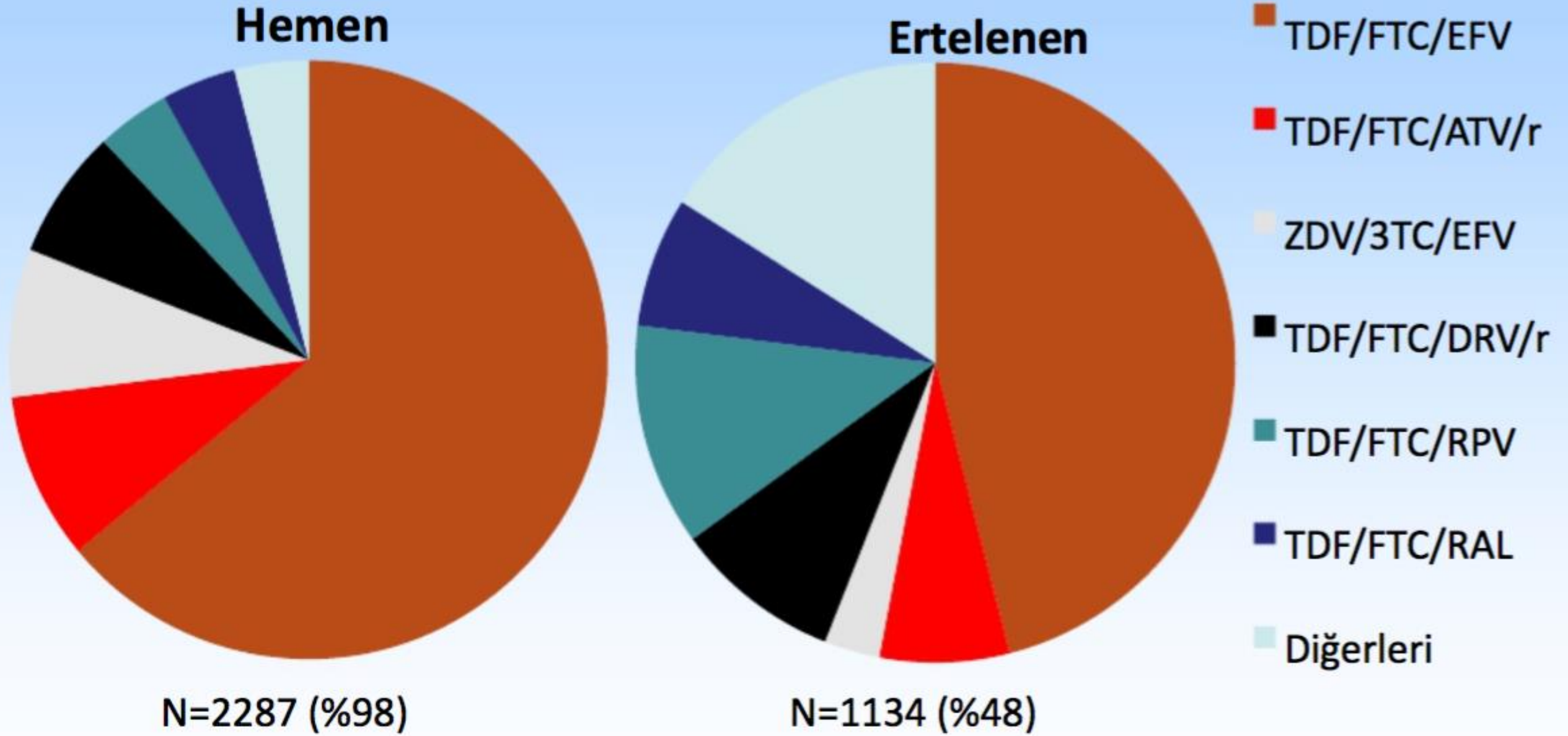


Table S1. Reasons for Initiating ART in the Deferred ART Group

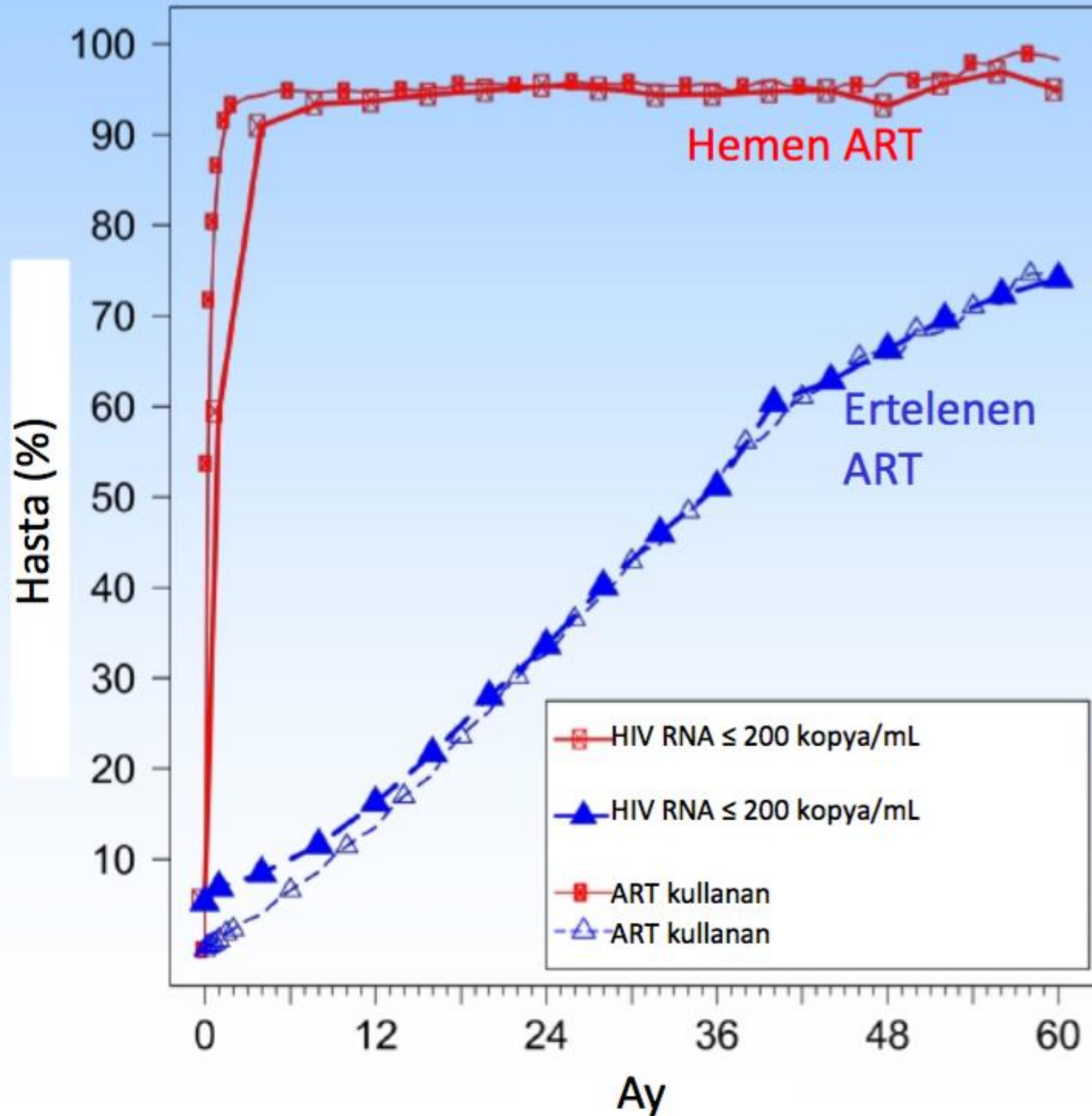
Reasons for ART Initiation	N	%	Latest CD4+ Prior to ART Initiation (cells per cubic mm) Median (5 th , 25 th , 75 th , 95 th Percentile)
Latest CD4+ count < 350 cells/mm ³ prior to ART initiation	422	37.2	300 (178, 262, 329, 346)
Latest CD4+ count ≥ 350 cells/mm ³ prior to ART initiation ¹	712	62.8	514 (362, 422, 639, 941)
Earlier CD4+ < 350	60		
Progression of disease (AIDS-related), or conditions/symptoms indicative of HIV progression	118		
Serious non-AIDS event	10		
Other clinical event/diagnosis	93		
Rapidly declining CD4 or low CD4%	104		
Elevated HIV RNA	106		
Reduce risk of HIV transmission	124		
Pregnancy or breastfeeding	46		
Clinician-directed, none of the above	71		
Patient wish, none of the above	116		
Other or reason unknown, none of the above	3		
Number of participants who started ART	1134		408 (225, 319, 563, 832)

Sıklıkla Kullanılan Başlangıç ART Kombinasyonları



EFV: %73'e karşılık %51
TDF: Her iki grupta %89

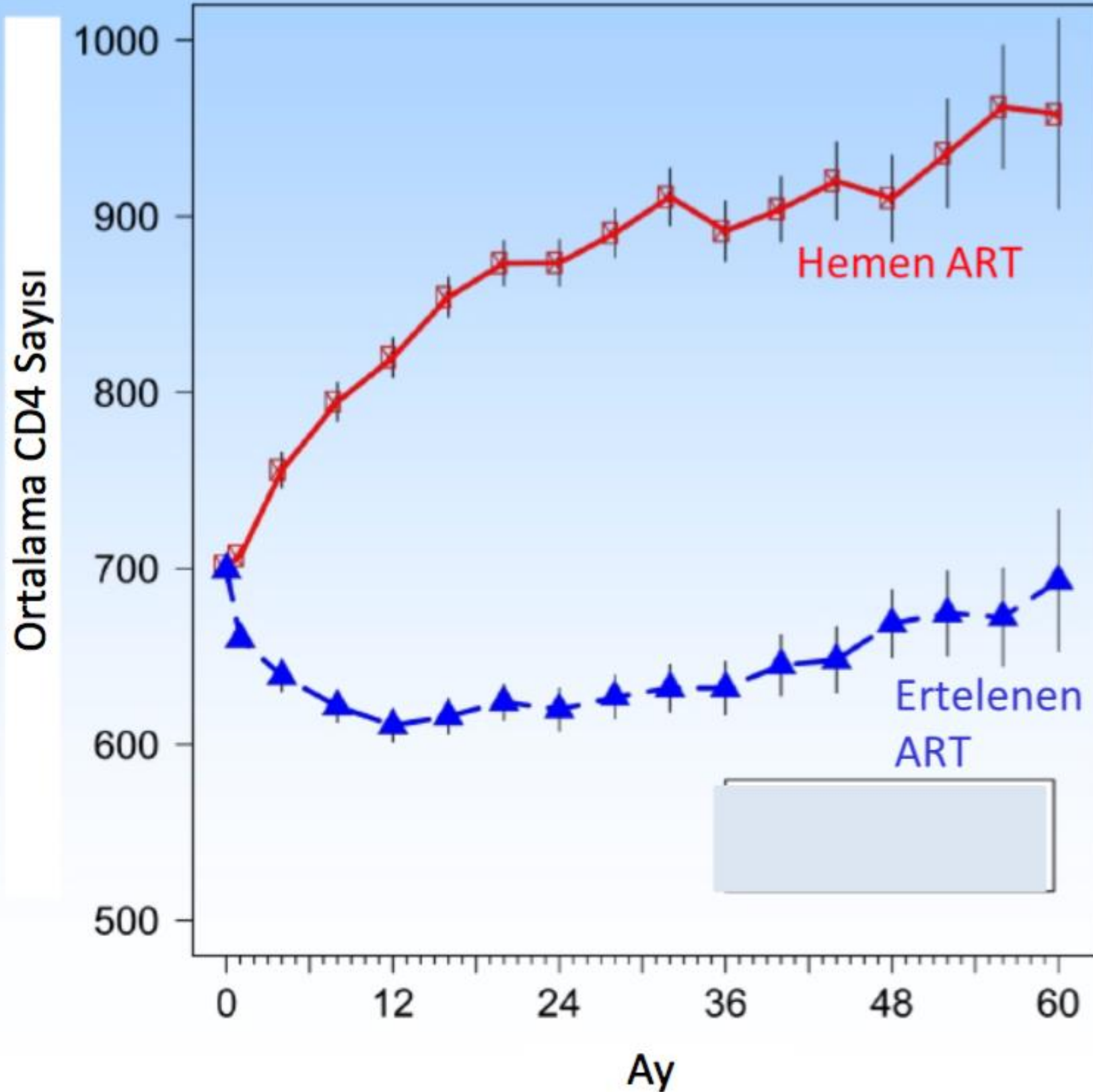
ART kullanımı ve HIV-RNA ≤ 200 kopya/mL



	Takip süresinin ne kadarında hastalar ART aldı (%)
Hemen	94
Ertelenen	28

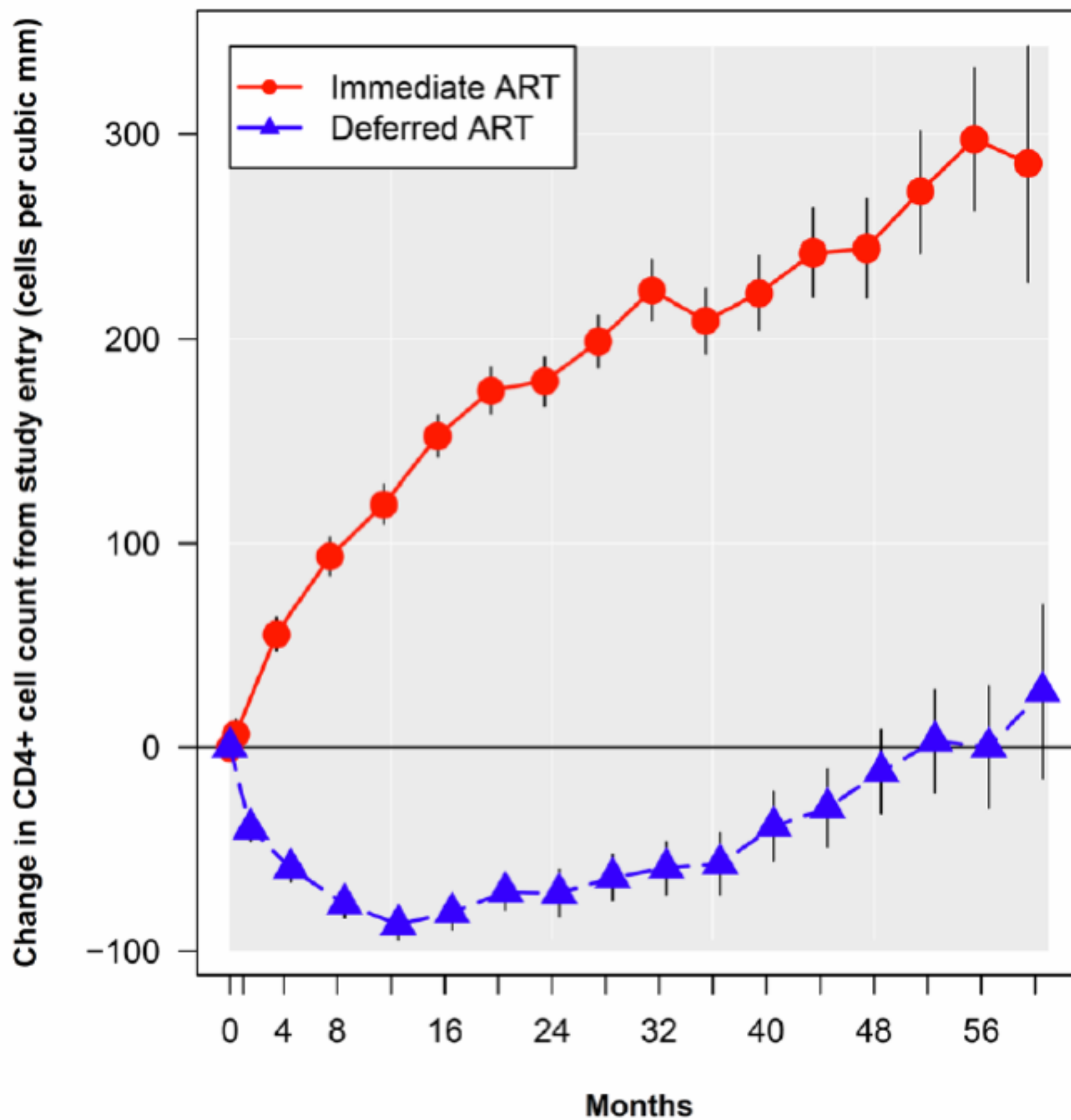
Ertelenen grupta;
ART'ye dek geçen süre ortalama
3 yıl (IQR 1.6-4.8)
(4 yıla projekte edilmiştir)

Takip Sırasında Ortalama CD4 Sayısı



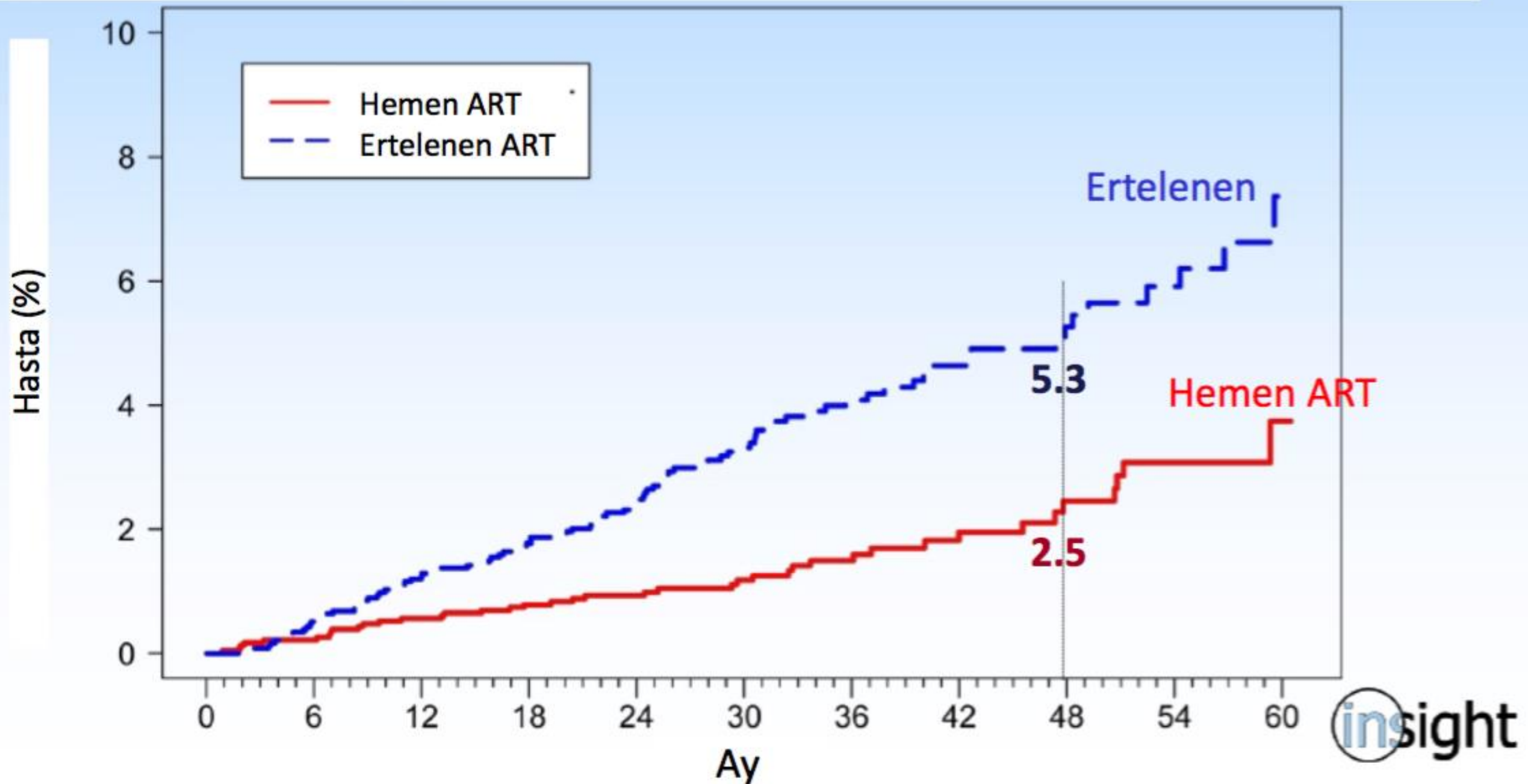
Takip sırasında ortalama CD4 sayısı hemen ART başlanan grupta, ertelenen gruba göre 194 hücre/mm³ daha fazla

Figure S3. Change in Mean CD4+ Count from Study Entry



Primer Sonlanım Noktası - 1

	Hemen ART	Ertelenen ART
AIDS ilişkili durum (%)	42 (%1.8)	96 (%4.1)
Sayı/100 hasta yılı	0.60	1.38
Hazard ratio (Hemen/Ert.)	0.43 (%95 CI:0.30 ile 0.62, p<0.001)	



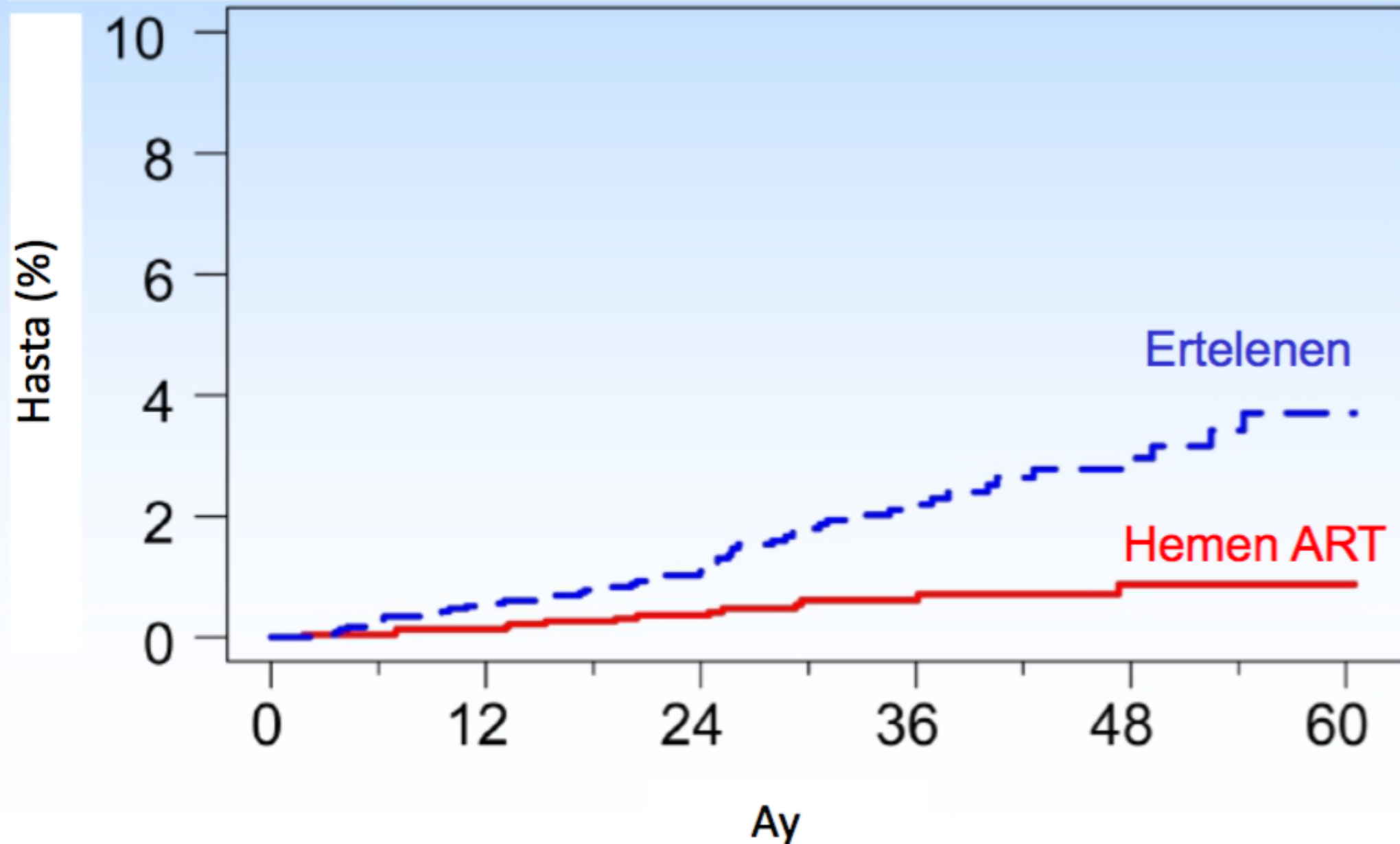
Primer sonlanım noktası

End Point	Immediate-Initiation Group (N = 2326)		Deferred-Initiation Group (N = 2359)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
	no.	no./100 person-yr	no.	no./100 person-yr		
Composite primary end point	42	0.60	96	1.38	0.43 (0.30–0.62)	<0.001
Components of the primary end point						
Serious AIDS-related event	14	0.20	50	0.72	0.28 (0.15–0.50)	<0.001
Serious non–AIDS-related event	29	0.42	47	0.67	0.61 (0.38–0.97)	0.04
Death from any cause	12	0.17	21	0.30	0.58 (0.28–1.17)	0.13
Tuberculosis	6	0.09	20	0.28	0.29 (0.12–0.73)	0.008
Kaposi's sarcoma	1	0.01	11	0.16	0.09 (0.01–0.71)	0.02
Malignant lymphoma	3	0.04	10	0.14	0.30 (0.08–1.10)	0.07
Cancer not related to AIDS	9	0.13	18	0.26	0.50 (0.22–1.11)	0.09
Cardiovascular disease	12	0.17	14	0.20	0.84 (0.39–1.81)	0.65

Hemen tedavi grubunda 42 sonlanımın sadece 4'ü (%10) ART öncesi gözleniyor. Tedavinin ertelendiği grupta ise 96 olayın 68'i (%71) tedavisiz dönemde ortaya çıkıyor

Ciddi AIDS İlişkili Durumlar

	Hemen ART	Ertelenen ART
Durum	14	50
Sayı/100 hasta yılı	0.20	0.72
Hazard ratio (Hemen/Ert.)	0.28 (%95 CI:0.15 ile 0.50, p<0.001)	



Ciddi AIDS ilişkili durumlar

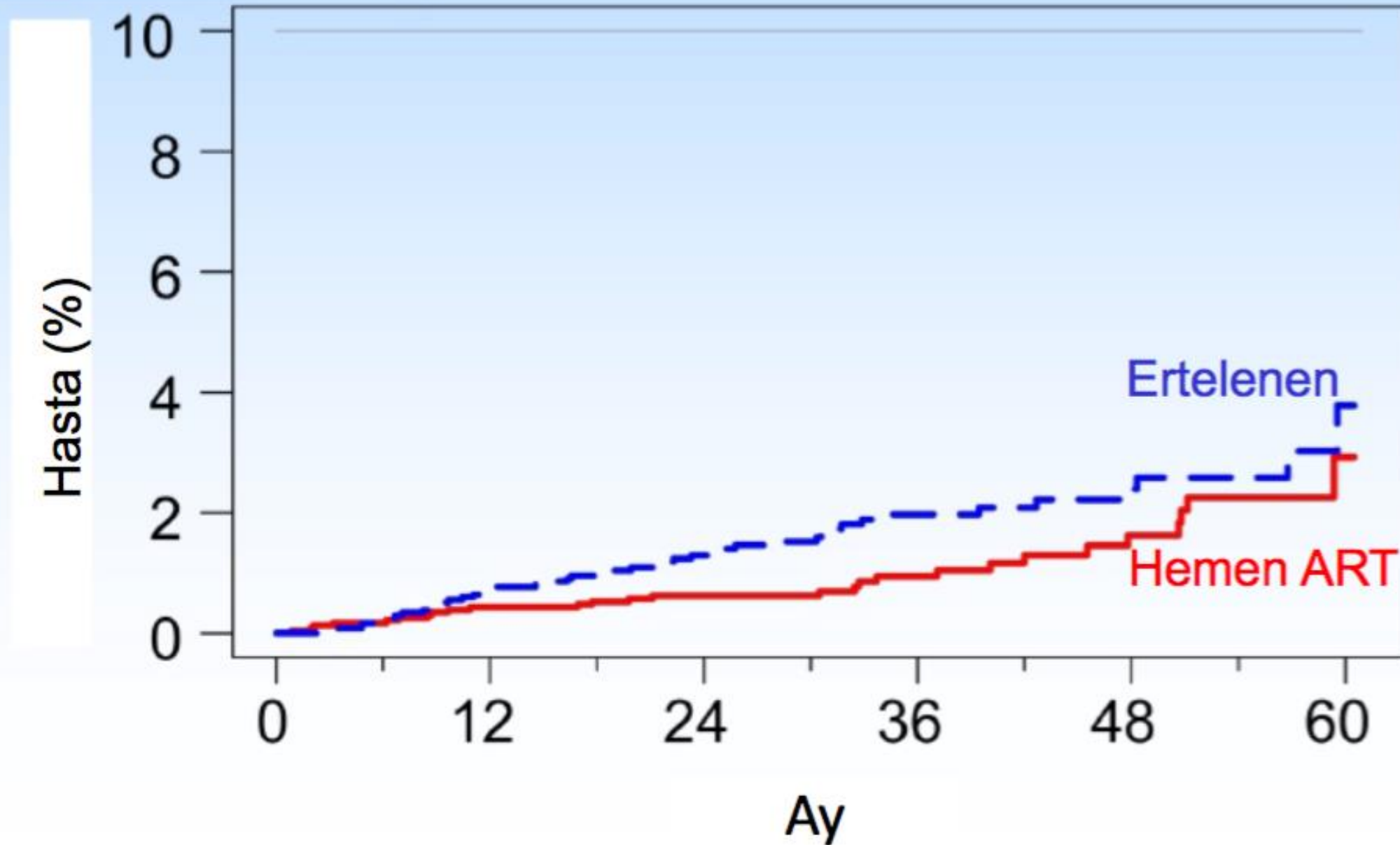
AIDS ilişkili durumlar	Hemen ART	Ertelenen ART
Tüberküloz, pulmoner/ekstrapulmoner*	6	20
Lenfoma, HL veya NHL	3	10
Kaposi sarkomu	1	11
PCP	1	5
Herpes zoster, yaygın	0	3
Diğerleri**	3	1
Herhangi bir ciddi AIDS ilişkili durum	14	50

*: TB vakalarının 16/26 (%62'si) Afrika'dan

**: Servikal karsinom, ekstra-pulm. kriptokokkoz, CMV, tekrarlayan bakteriyel pnömoni

Ciddi AIDS-dışı Durumlar

	Hemen ART	Ertelenen ART
Durum	29	47
Sayı/100 hasta yılı	0.42	0.67
Hazard ratio (Hemen/Ert.)	0.61 (%95 CI:0.38 ile 0.97, p=0.04)	

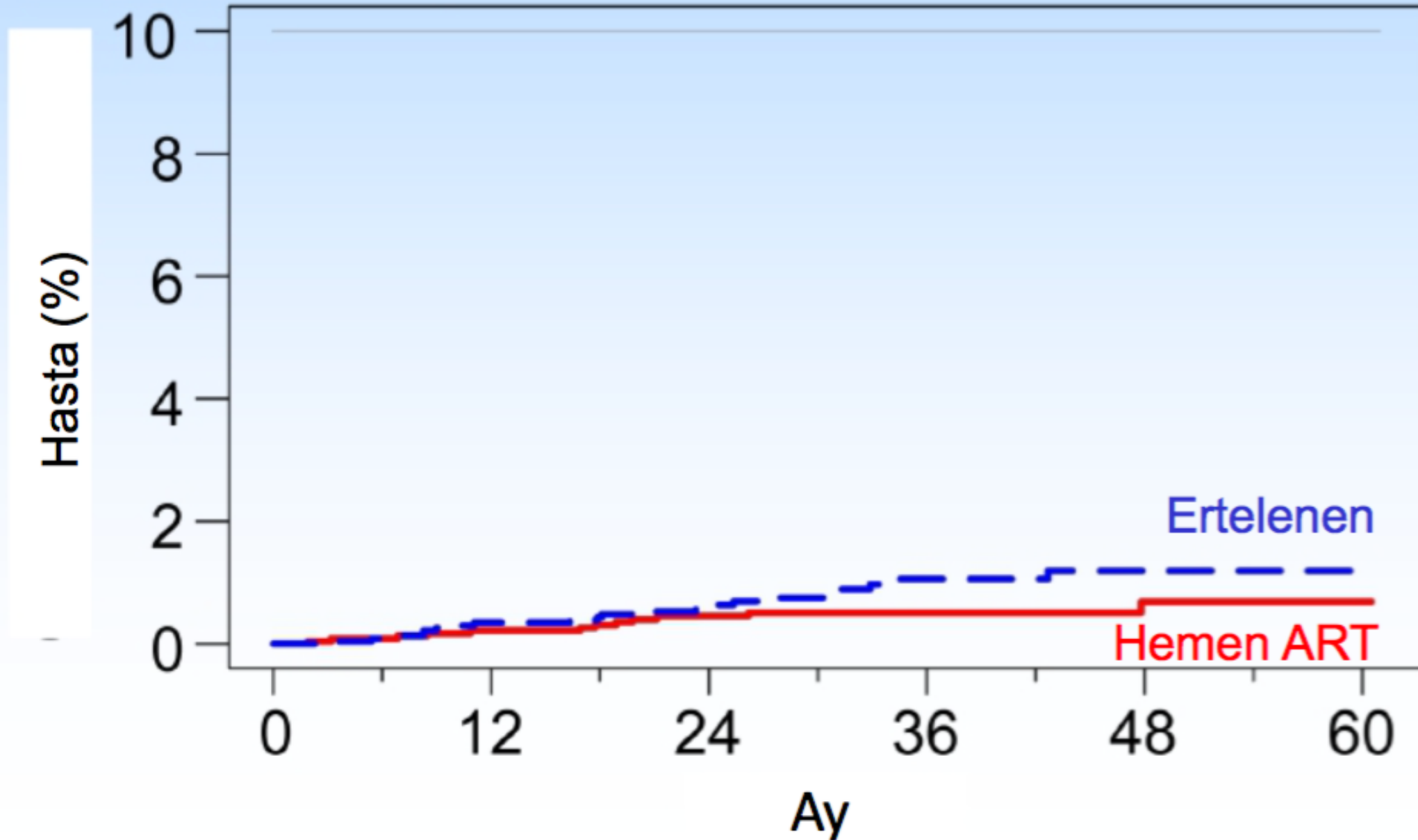


Ciddi AIDS-dışı durumlar

AIDS-dışı durum	Hemen ART	Ertelenen ART
Kanser, AIDS-dışı	9	18
Kardiyovasküler hastalık	12	14
Karaciğer/böbrek hastalığı	1	2
Ölüm veya diğerleri	7	13
Herhangi bir ciddi AIDS-dışı durum	29	47

Herhangi Bir Nedene Bağlı Ölüm

	Hemen ART	Ertelenen ART
Ölüm	12	21
Sayı/100 hasta yılı	0.17	0.30
Hazard ratio (Hemen/Ert.)	0.58 (%95 CI:0.28-1.17, p=0.13)	



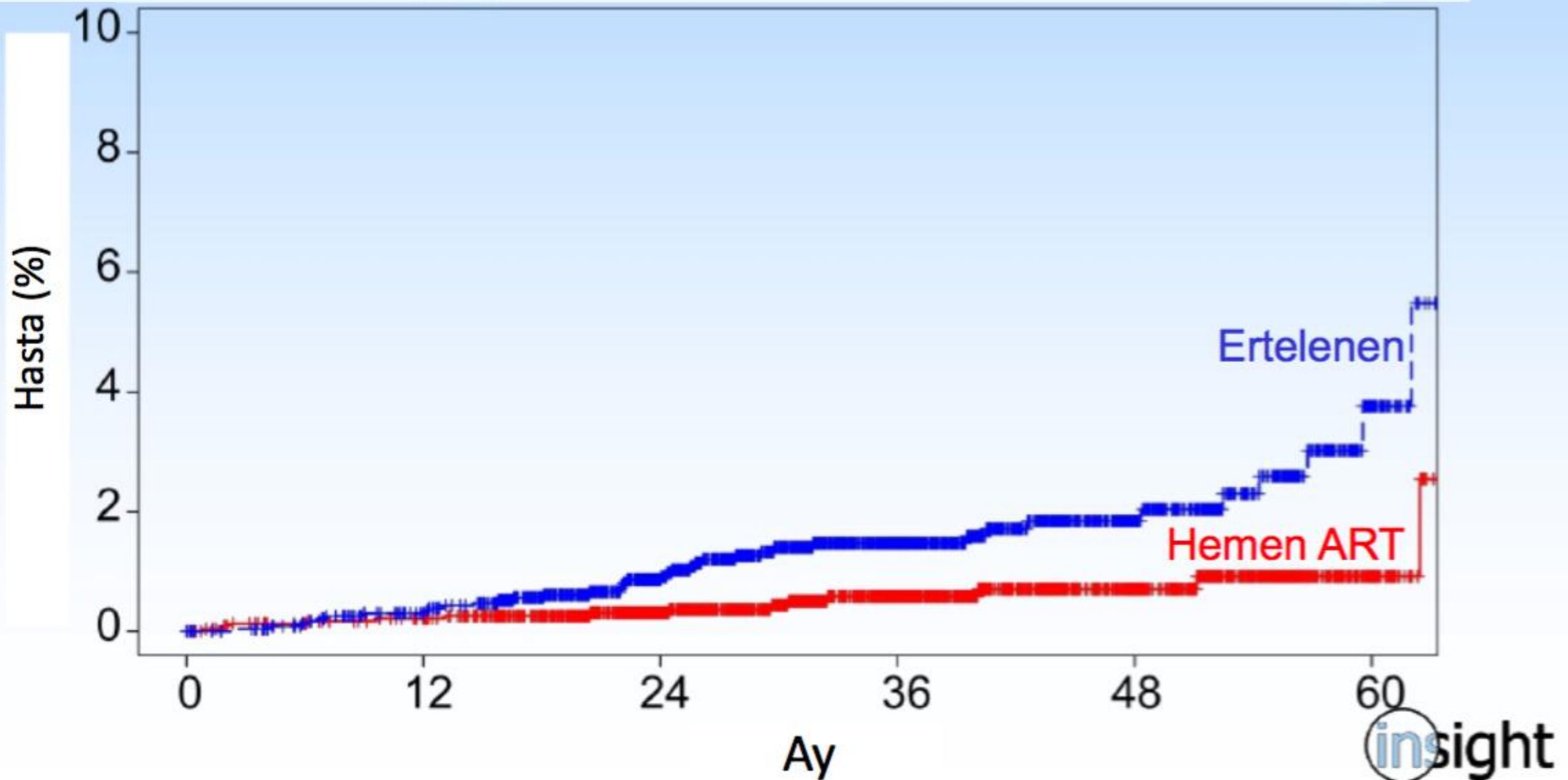
Ölüm Nedenleri

Neden	Hemen ART	Ertelenen ART
Kaza/şiddet/intihar	4	6
AIDS, aktif hastalık	1	4
Kardiyovasküler hastalık	3	1
AIDS-dışı kanser-HBV/HCV	1	1
Madde bağımlılığı	0	2
Diğerleri*	0	4
Bilinmeyen	3	3
Total	12	21

*Kronik viral hepatit, böbrek yetmezliği, enfeksiyon, diyabetes mellitus

Kanser

	Hemen ART	Ertelenen ART
Durum sayısı	14	39
Oran/100 hasta yılı	0.20	0.56
Hazard Ratio (Hemen/Ert.)	0.36 (%95 CI:0.19 ile 0.66, p=0.001)	



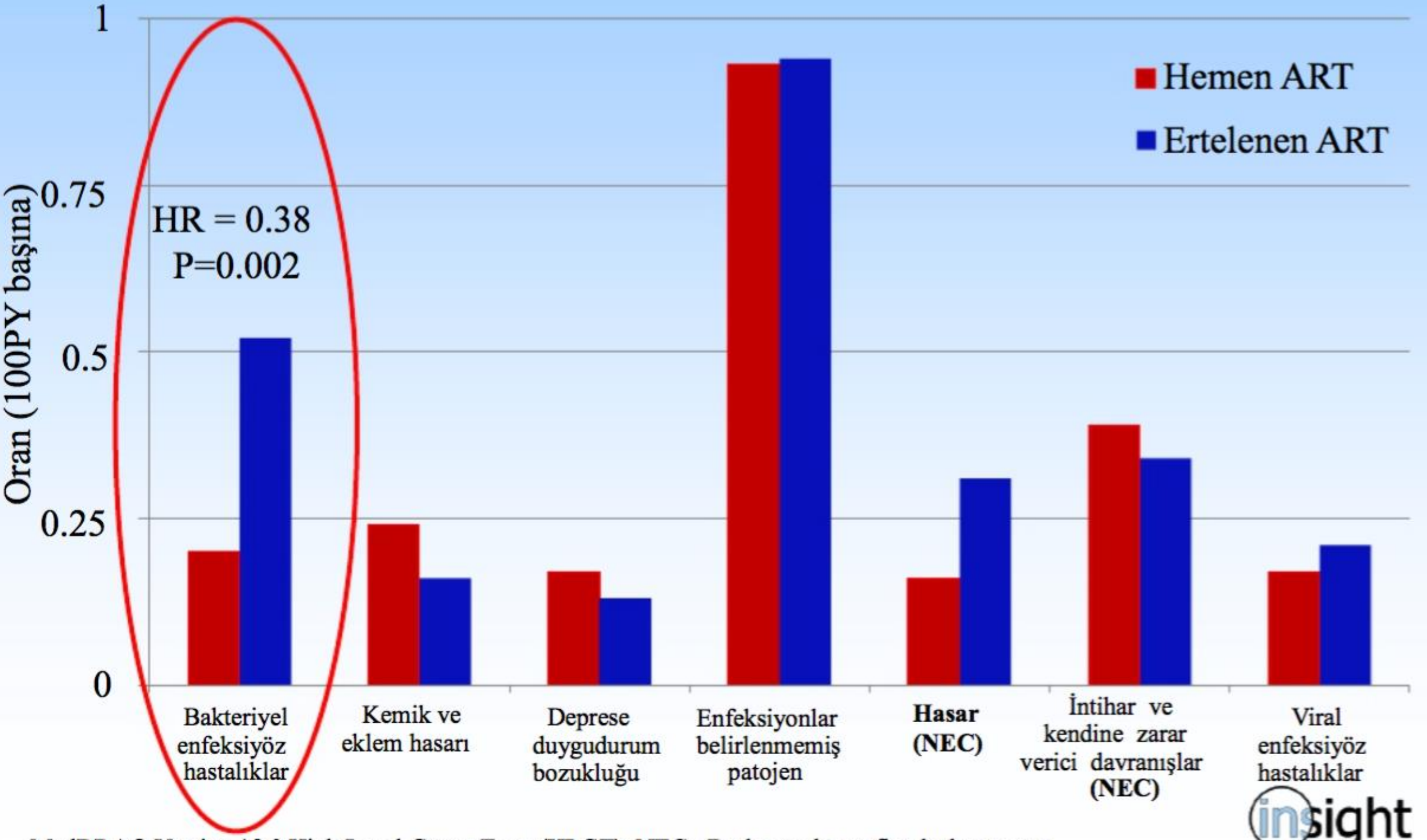
Kanser

Kanser	Hemen ART	Ertelenen ART
Kaposi sarkomu	1	11
Lenfoma, NHL+HL	3	10
Prostat kanseri	2	3
Akciğer kanseri	2	2
Anal kanser	1	2
Servikal/testis kanseri	1	2
Diğer tipler*	4	9
Total	14	39

Hemen ART: skuamöz hücre karsinomu, plazma hücre miyelomu, mesane kanseri, fibrosarkoma.

Ertelenen ART: gastrik adenokarsinom, göğüs kanseri, üreter kanseri, malign melanom, miyeloid lösemi, tiroid kanseri, leyomiyosarkom, karaciğer kanseri, baş ve boynun skuamöz hücre karsinomu

Çok yaygın Evre 4 olaylar, planlanmamış hospitalizasyonlar veya herhangi bir sebepten ölüm



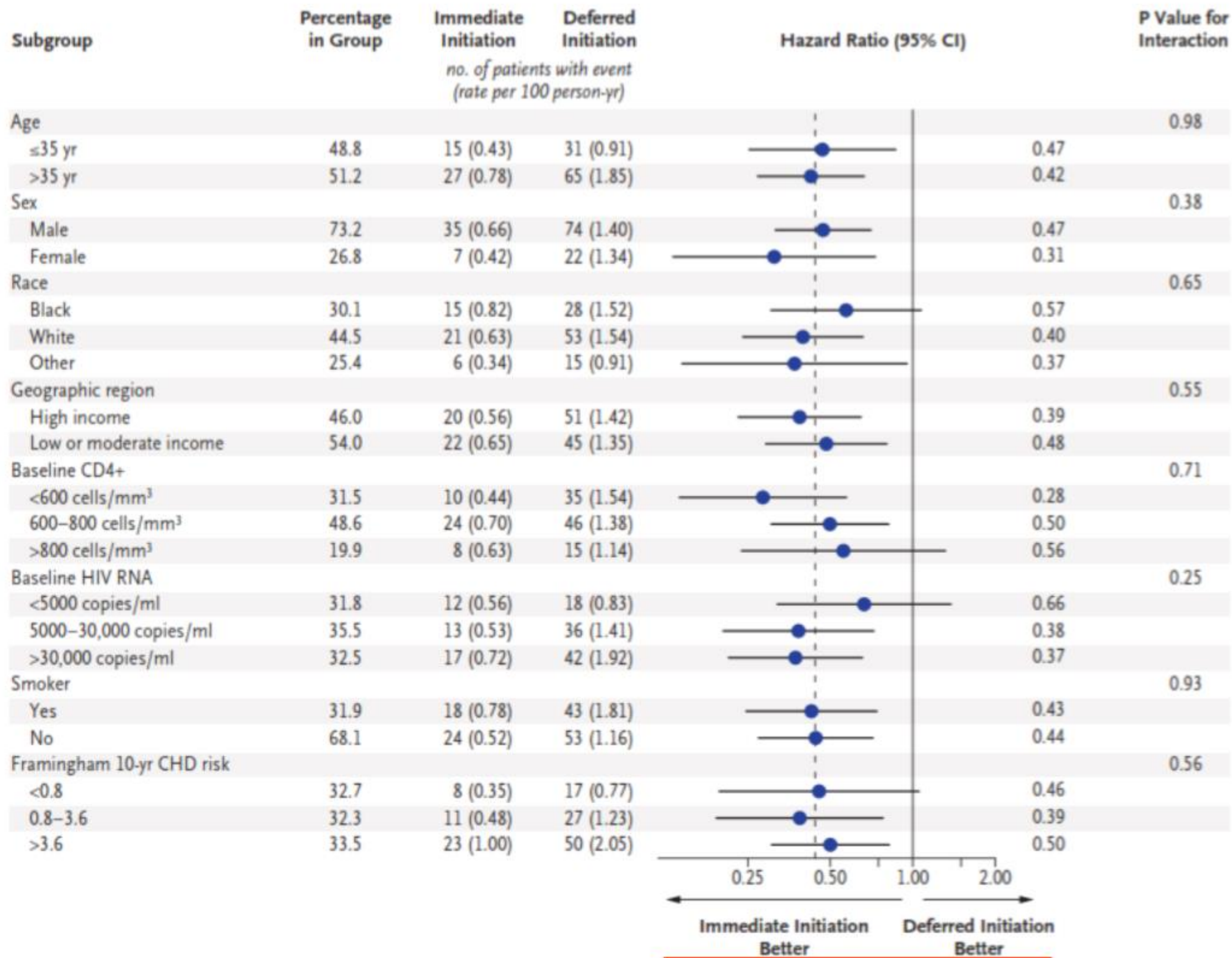
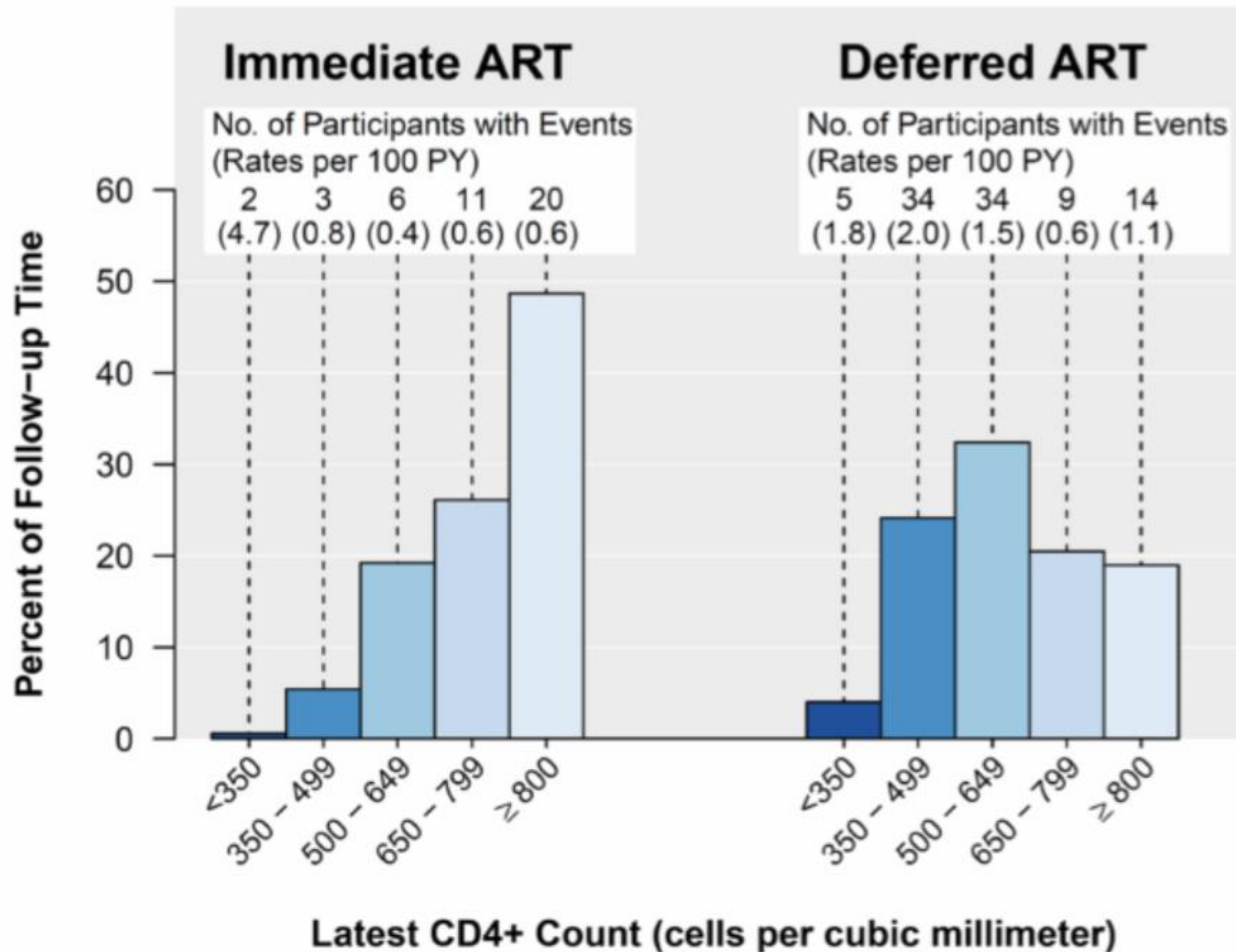


Figure 3. Subgroup Analyses for the Primary End Point.

Son CD4 sayısına göre primer sonlanım noktası dağılımı



Tartışma

- CD4 sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan HIV-pozitif hastalarda ART'yi hemen başlamak, CD4 sayısı $350/\text{mm}^3$ 'e düşene dek ART'yi ertelemeye göre daha üstün
- Hemen ART başlanmasının faydalı etkisi hem ciddi AIDS ilişkili, hem de ciddi AIDS-dışı durumlarda kanıtlanmış, yan etkilerde de artış saptanmamıştır

Tartışma

- Hemen ART başlanmasının faydalı etkisi aşağıdakilerden etkilenmemektedir
 - Yaş, cinsiyet, ırk, dünyadaki coğrafi bölge
 - Başlangıçtaki CD4 sayısı, HIV viral yükü
 - Ciddi AIDS-dışı hastalıklar için risk faktörleri
- **Sonuç: CD4 sayısına bakılmaksızın tüm HIV-pozitif hastalara ART önerilmelidir**

Tartışma

- **Çalışma planlanırken hipotez**
 - Hemen ART başlanırsa ciddi AIDS ile ilişkili durumlardaki azalma, ciddi AIDS-dışı durumlara göre daha belirgin olacak
- **Ulaşılan sonuç**
 - Hemen ART verilen grupta ciddi AIDS ilişkili durumlar %72 oransal azalma gösterdi (Özellikle **tüberküloz, Kaposi sarkomu ve lenfoma**)
 - Buna karşın ciddi AIDS-dışı durumlarda %39 oransal azalma gösterdi (Özellikle **AIDS tanımlayıcı olmayan kanserler**)

Tartışma

- AIDS ile ilişkili veya ilişkisiz olayların çoğu CD4 sayısı yüksek iken görülmekte
- Hemen ART başlanması son CD4 sayısı $>500/\text{mm}^3$ olanlarda bile faydalı
- Viral çoğalmanın kontrol edilmesi ve immün yanıtın düzeltilmesinin olumlu etkisi mevcut
- Bu da şunu gösteriyor; hemen tedavinin faydalı etkisinin neredeyse tamamı ART tarafından indüklenen CD4 dışındaki bazı markerların değişikliğine bağlı

Tartışma

- AIDS gelişme riski ART alan ve tam viral baskılanma elde edilen hastalarda bile sıfır değil
- Bu durum; immün hasarın HIV enfeksiyonunun erken döneminde oluştuğunu göstermektedir
- İmmün fonksiyonu bozukluğunu gösterecek yeni göstergelere ihtiyaç vardır

Tartışma

- Çalışmanın kısıtlılıkları
 - Ciddi AIDS-dışı durumlar öngörülenden az (%77'ye %54)
 - Tedavinin ertelendiği grupta çalışmanın durdurulması ciddi AIDS-dışı durumlara olan etkinin anlaşılmasını kısıtlamıştır
 - Erken tedavi ile koagülasyon ve enflamatuvar markerlarda azalma ve KVH azalması beklenmektedir
 - Çalışmanın süresi 3 yıl uzun bir süre gibi görünmekle birlikte ömür boyu alınacak bir tedavi için uzun süreli risk ve yararı tam olarak yansıtmaz

Sonuç

- HIV enfeksiyonu olan hastalarda CD4 sayısına bakılmaksızın ART'nin hemen başlanması belirgin faydaları olduğu gösterilmiştir