

J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 January 01; 74(1): 44–51.

The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a U.S. Public Health Setting

Christopher D. Pilcher, MD ^{1,*}, Clarissa Ospina-Norvell, FN-P ¹, Aditi Dasgupta, BS ², Diane Jones, RN ¹, Wendy Hartogensis, PhD ¹, Sandra Torres, MSW ¹, Fabiola Calderon, MSW ¹, Erin Demicco, MPH ¹, Elvin Geng, MD ¹, Monica Gandhi, MD ¹, Diane V. Havlir, MD ¹, and Hiroyu Hatano, MD ¹

¹ Division of HIV, Infectious Diseases and Global Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco, California

² Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana

**Эффект наблюдаемого в тот же день начала Антиретровирусной терапии у ВИЧ пациентов с вирусной нагрузкой и результатов лечения в США
Регулировка Общественного Здравоохранения Public Health Setting**

Абстракт

Предыстория - АРТ обычно начинается через несколько недель после постановки диагноза ВИЧ. Мы оценили приемлемость, осуществимость, безопасность и эффективность начала АРТ в тот же день, что и диагноз.

Методы - Мы изучили когорту, основанную на клинике, состоящую из последовательных пациентов, которые были выявлены с новым диагнозом ВИЧ-инфекции между июнем 2013 года и декабрем 2014 года. Подмножество пациентов с острой или недавней инфекцией (менее 6 месяцев) или CD4 <200 управлялись в соответствии с «БЫСТРЫМ» (RAPID) протоколом инициирования лечения.

Интенсивное назначение в тот же день включало оценку социальных потребностей; медицинскую оценку поставщика; и первую АРТ-дозу, предлагаемую после лабораторных исследований. На приеме пациентов АРТ сравнивали, токсичность лекарств, резистентность к лекарственным средствам и время до результатов вирусной супрессии между участниками RAPID и одновременными пациентами (которым не предлагали программу), а также с исторической когортой.

Результаты - Среди 86 пациентов 39 были подходящими и управлялись по протоколу RAPID. 37 (94,9%) из 39 в RAPID протоколе начали АРТ в течение 24 часов. Незначительная токсичность при первоначальной схеме лечения была у двух (5,1%) пациентов с вмешательством в схему лечения по сравнению с отсутствием в группе без вмешательства. Потеря для последующего наблюдения была похожей как у пациентов с вмешательством (10,3%), так и у пациентов без вмешательства (14,9%) во время исследования. Время к вирусологической супрессии (<200 копий РНК ВИЧ / мл) было значительно быстрее (в среднем 1,8 месяца) среди пациентов с управляемым вмешательством в схему лечения, по сравнению с пациентами, получавшими лечение в той же клинике в соответствии с предварительными рекомендациями по универсальному АРТ (4,3 месяца, p = 0,0001).

Выводы-лечение ВИЧ-инфекции может быть начато в день постановки диагноза без воздействия на безопасность или приемлемость АРТ. Искусство того же дня может сократить время до вирусологической супрессии.

ВВЕДЕНИЕ

Раннее начало антиретровирусной терапии (АРТ) снижает заболеваемость и смертность пациентов с ВИЧ-инфекцией [1-4], и уменьшает потенциал для передачи ВИЧ путем подавлять вирусной репликации [5]. С 2010 года Больницы общего профиля Сан-Франциско San Francisco General Hospital (SFGH) клиника ВИЧ (“Ward 86”) рекомендовала соответственно, чтобы АРТ предлагалась всем пациентам с ВИЧ-инфекцией, независимо от количества клеток CD4 [6], практика, одобренная на национальном уровне в 2012 году и во всем мире в 2015 году. В Сан-Франциско поддерживаются программы, стимулирующих лечение [7], этот подход "универсальное АРТ" связан с сокращением времени от нового диагноза до вирусологического подавления в Сан-Франциско [8].

Однако, структурные барьеры, жизненная позиция пациентов и ориентация провайдера могут воспрепятствовать стимулированию быстрого лечения ВИЧ. Например, тестирование на

ВИЧ часто происходит в другом месте, отличном от того где будет начато лечение, это может привести к неделям задержки прежде, чем пациент быть связан с лечением ВИЧ. Часто требуются дополнительные шаги для обеспечения льгот по медицинскому страхованию чтобы оплачивать АРТ, а также планировать и вести прием у нового первичного врача, в то время как медицинский провайдер в состоянии прописать его.

Даже когда уход за ВИЧ может быть начат в клинике, другие аспекты схемы лечения, как правило, приоритет АРТ на первых визитах. Подготовительные лабораторные результаты (которые обычно включают Генотипирование ВИЧ, серологию гепатита и др.) могут занять недели, чтобы вернуться. В традиционной схеме из ранних событий, связанных с подключением к уходу и инициацией АРТ (Рисунок 1), могут быть проведены в лаборатории при первоначальных посещениях, но другие аспекты ухода, такие как консультирование после тестирования и образование; управление проблемами жилья и злоупотребления психоактивными веществами приоритизировано, и начало АРТ отложено. В некоторых случаях АРТ может быть отложено для пациентов "оказались сами готовы" придерживаться АРТ путем посещения нескольких клиник.

В 2013 году клиника ВИЧ SFGH запустила клиническое вмешательство систем здравоохранения под названием RAPID (программа Rapid ART для людей с диагнозом ВИЧ). Это вмешательство было разработано, чтобы облегчить начало АРТ у пациентов с ВИЧ-диагностикой, немедленно путем устранения структурных барьеров для дозирования лечения в тот же день. При модели быстрого ухода (Рисунок 1), АРТ иницируется как можно скорее после раскрытия ВИЧ-статуса и в идеале в тот день, когда пациенты впервые направляются на лечение-даже в качестве других аспектов связи и взаимодействие продолжается. В этой статье мы оценили осуществимость, приемлемость, безопасность и эффективность вмешательства систем здравоохранения для содействия инициации АРТ в тот же день когда диагностируется ВИЧ-инфекция в амбулаторных условиях общественного здравоохранения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Клиническое когортное исследование показало результаты среди людей включенных в лечение с новым диагнозом ВИЧ-инфекции. Первичный анализ сравнивал результаты среди пациентов, которые изначально управлялись в соответствии с протоколом лечения RAPID с теми, которые управлялись в соответствии с клиническим стандартом лечения за тот же период времени. Второй, предварительный и после интервенции лечения анализ сравнивал результаты в когорте вмешательства АРТ с результатами в ретроспективной когорте пациентов, упомянутых в предыдущие годы. Эта ретроспективная когорта включала группы, получавшие лечение как на CD4-ориентированных, так и на универсальных схемах АРТ. Все данные были собраны путем рассмотрения электронных медицинских записей. Оценка была одобрена Комитетом UCSF по исследованиям человека (UCSF CHR 12-10141).

Сан-Франциско рекомендации по инициации лечения

Эпоха «универсального АРТ» в Сан-Франциско была начата в январе 2010 года с помощью клиники SFGH по ВИЧ и Сан-Франциско по вопросам общественного здравоохранения, в которой рекомендуется, чтобы АРТ предлагалось немедленно поставщиками первичной медико-санитарной помощи всем ВИЧ-инфицированным пациентам [6,9]. Ранее, с 2006 по 2009 год, «CD4-ориентированное» АРТ было рекомендовано для пациентов с числом лимфоцитов CD4 + <500 клеток / мм.

Существующие системы для направления и связи на SFGH

Клиника ВИЧ-инфекции SFGH обеспечивает амбулаторную непрерывную помощь примерно до 2800 ВИЧ-инфицированных пациентов. Все жители округа Сан-Франциско, которые не имеют частного медицинского страхования, имеют право на уход по ВИЧ в этой клинике. Отчеты новых случаев ВИЧ-инфекции поступают из общественных мест тестирования,

клиник вне кампуса вокруг Сан-Франциско и других амбулаторных и стационарных палат в кампусе SFGH. С 2002 года все пациенты, обращающиеся за первичной помощью в связи с ВИЧ в клинику, получают поддержку от многопрофильной группы социальных работников, медсестер и врачей, предоставляющих комплексные услуги для клиентов, начиная со своего первого посещения приема (как показано на рисунке 1). В своем стандарте подхода к уходу, группа клиник по ВИЧ / СПИДу (SFGH) рассматривает медицинские (симптомы), социальные (жилье, страхование, доступ к продовольствию, иммиграционный статус) и психологическое (консультирование, психическое здоровье, употребление психоактивных веществ). Этот подход был ранее связан с отличными показателями сцепления с лечением [7].

Дизайн интервенции

Согласно новой модели ухода за пациентом RAPID (см. Рис. 1), АРТ следует начать как можно скорее после нового диагноза, предпочтительно в день диагноза, а не откладывать до тех пор, пока пациенты не будут доступны первичной медико-санитарной помощью. Дополнительного набора персонала не было. Вмешательство не включало новых процедур на местах тестирования на ВИЧ и никакой конкретной координации с исследованиями общественного здравоохранения. В нашей клинике программа RAPID развернула следующие правила для достижения цели: 1) Доступ к ВИЧ-провайдеру в тот же день: пациенты были назначены на прием к врачам по вызову ВИЧ или практикам медсестрам в день диагноза. Такси-ваучеры были доступны для немедленной транспортировки из места тестирования в клинику. 2) План медицинского осмотра в тот же день: во время однодневного визита, длящегося 3-4 часа, провайдер, назначающий рецепт, обеспечивал образование в отношении ВИЧ-инфекции, риск редукции и сексуального здоровья, а также преимущества пациентов с АРТ. Возможные противопоказания к АРТ, и пациенту была дана возможность отказаться от лечения. базисные лабораторные анализы (количество лимфоцитов CD4 и уровень РНК ВИЧ, тесты, функции почек и печени, гепатит серологические исследования, тестирование HLA B5701, генотипирование устойчивости к ВИЧ) были заказаны, но не типично доступны до начала АРТ. 3) Ускоренный процесс утверждения страхового обеспечения. Предшествующий, доступные протоколы для оказания экстренной помощи пациентам с наркотиками в Сан-Франциско были немедленно активированы и отслеживались приоритеты приложений. 4) Предварительно утвержденные схемы: АРТ схемы, которые могут быть использованы без результатов генотипирования или лабораторных испытаний, одобренной местной экспертной комиссией, учитывающей модели передаваемой лекарственной устойчивости и токсичность лекарственного средства (например, долутегавир и тенофовир дизопроксил плюс эмтрицитабин одобрены и широко используется из-за низкой распространенности переданного резистанса до тенофовира и dolutegravir в SF). 5) 5-дневные стартовые пакеты: Стартовые пакеты для каждого предварительно одобренного режима были если необходимо, чтобы участник начал АРТ, в то время как страховые выплаты были (если выгоды были на месте, многоразовые стартовые пакеты не обязательно предоставлять). 6) Наблюдаемое введение первой дозы: пациенты, принимающие АРТ, была предложена первая доза в клинике, с провайдером в комнате для поддержки. 7) Последующее наблюдение по телефонам: RAPID медсестры связались с пациентами в течение первых 7 дней, чтобы просмотреть результаты лабораторных исследований, узнать о приверженности, проблемах с аптекой / рецептами и возможными побочными эффектами. Время первоначального и последующая деятельность была ориентирована на поставщиков услуг и варьировалась от 1 до 7 дней.

Включение новых пациентов клиники в программу вмешательства (лечения)

В период с июля 2013 года по январь 2014 года RAPID был нацелен на пациентов, известных во время отчетов, как имеющих острую или недавнюю ВИЧ-инфекцию, определяемую наличием отрицательного теста на ВИЧ в течение 6 месяцев после направления. В январе

2014 года после первоначальной демонстрации программы осуществимость, право на участие было расширено, чтобы также включать вновь выявленных лиц, у которых была CD4 + количество T-клеток <200 / мм. активная условно-патогенная инфекция или серонегативный партнер ВИЧ-инфекции. Важно отметить, что история болезни пациента, симптомы и количество CD4-клеток часто не были известны во время направления. Это привело к нескольким пациентам, потенциальным имеющим право не получать лечение

Участники программы вмешательства и группы сравнения, включенные в анализ

Мы провели два основных сравнительных анализа для оценки воздействия вмешательства лечения: вмешательство по сравнению с отсутствием анализа вмешательства (смотря на тот же период времени) и до- и пост-анализ вмешательства (оценка изменений в течение нескольких периодов времени). Первый анализ были рассмотрены все последовательные пациенты с новой ВИЧ-инфекцией, которые были направлены в клинику в период вмешательства с июля 2013 года по 31 декабря 2014 года и были распределены либо с помощью программы вмешательства RAPID лечения, либо нет. Второй (до- и пост-вмешательство) также включали данные из исторической когорты одинакового размера, которые были переданы в SFGH в период до RAPID лечения с 2006 по 2013 год. историческая когорта была выбрана с использованием блоков случайно назначенной идентификации пациента номера из соответствующих периодов. Для всех изученных групп пациентов анализ был ограничен взрослыми пациентами (в возрасте старше 18 лет) инициировали первую амбулаторную помощь в связи с новым диагнозом ВИЧ в SFGH. Данные пациентов, уже диагностированных более двух лет, и пациентов, перенесших ВИЧ уход или уже на АРТ на момент направления, не были включены

Сбор данных

Показатели клинического ухода и лечения, побочные эффекты (включая токсичность лекарств, иммунологические синдромы воссоздания и модификации лечения) и вирусологическое лечение результаты были отвлечены от электронных медицинских записей до июня 2015 года, позволяя наблюдения шесть месяцев или более после первоначального направления для всех пациентов, включенных в это исследование.

Участие в оказании помощи было определено как сохранение назначения в течение предыдущих 6 месяцев во время закрытия набора данных; потеря в контроле в этот момент времени была определена как не занимаются заботой и не имеют документированной передачи помощи. Вирусная нагрузка и вирусный генотип данные регистрировались только тогда, когда они были получены клинически и доступны в медицинских записях. Генотипирование включало секвенирование генов обратной транскриптазы ВИЧ и протеазы; В то время не было общедоступным секвенирование ВИЧ-интегразы.

Статистический анализ

Чтобы оценить, повлияло ли вмешательство RAPID на приемлемость, безопасность или краткосрочную эффективность антиретровирусного лечения, первичный анализ сравнивал результаты у пациентов, которые управлялись в соответствии с программным протоколом RAPID для пациентов, упомянутых в Ward 86 в течение того же периода времени, но которые не управлялись в рамках программы RAPID.

Категориальные характеристики сравнивались с использованием хи-квадрата Пирсона или Точного теста Фишера где ожидаемые размеры клеток были ≤ 5 . Непрерывные переменные сравнивались со студентом t контрольная работа. Вирусная нагрузка ВИЧ-1 (копии / мл) логарифмически трансформировалась для анализа. Данные о времени до первого визита в клинику, посещение первой первичной помощи (PCP), начало АРТ и подавление вируса были завершены до 31 января 2015 года и подвергались цензуре в этот день (или, для пациентов, для которых известно, перенесенный уход, на дату последнего доступного теста

на вирусную нагрузку). Данные по вопросам безопасности АРТ и назначения на прием в клинику были завершены до 1 июня 2015 года.

Время до подавления вируса определялось как время от направления клиники к первому результату лаборатории с VL <200 копий / мл. Подавление было определено на этом пороге [10], чтобы обеспечить согласованность в течение программы, поскольку чувствительность количественных анализов изменялась с течением времени. Среднее выживание раз с 95% доверительными интервалами оценивались с использованием оценок Каплана-Майера.

Для первого основного анализа были проведены прямые сравнения пациентов с программой RAPID и современную сравнительную группу проводили с использованием теста рангового теста, а затем отслеживали с моделями пропорциональных рисков Кокса, которые позволили сравнить для (INSTI) и базовую вирусную нагрузку. Потому что вирусное подавление не наблюдалось у пациентов, которые не возвращались в клинику на регулярных интервалах, была проведена конкурирующая модель регрессии риска времени для подавления вируса как дополнительный вторичный анализ с использованием метода Fine и Gray [12]. Для конкурирующих риск регрессии, пациентов, у которых не наблюдалось VL <200 копий / мл к моменту их последнего доступного измерения и последнее измерение вирусной нагрузки которого было > 6 месяцев до окончания сбора данных на начальном этапе исследования считались имеют конкурентный риск.

Второй сравнительный анализ (до и после вмешательства) сравнивал время с уходом контрольных точек в когорте вмешательства RAPID с аналогичными данными из ретроспективной когорты пациентов, которые были случайным образом отобраны в период антиретровирусной терапии с 2006-2009 гг. 2010-2013 годы «Универсальная АРТ». Этот анализ соответствовал первичному анализу и включал диаграмма кривой Каплана-Мейера, иллюстрирующая пропорции пациентов, достигающих вирусных нагрузок с течением времени от направления клиники в этих трех группах пациентов. Анализ был выполнен с использованием Stata версии 13.1. (Stata Corp., Колледж-Стейшн, Техас).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациента

Среди 86 амбулаторных пациентов, назначенных для начала лечения ВИЧ-инфекции с недавно диагностированным ВИЧ, 39 был осуществлен уход в соответствии с программой вмешательства RAPID и 47 получили клинический стандарт ухода. Ни у кого не было частного медицинского страхования, и только 8,1% сообщили о ранее имевшемся поставщике первичной медико-санитарной помощи в момент их передачи. Как показано в таблице 1, большинство пациентов были мужчинами и небелой расой; пациенты часто сообщали о бездомности (27,9%), основные психические расстройства (41,9%) и употребление запрещенных наркотиков (41,9%). Демографические характеристики были сходными между группами RAPID и non-RAPID, количество CD4 + T- клеток и распределение вирусной нагрузки также были одинаковыми для пациентов с RAPID и не-RAPID. Как и ожидалось, значительная доля пациентов с острой или недавней ВИЧ-инфекцией в группе RAPID. В группе RAPID 25,0% пациентов, документированные с историей тестирования были диагностированы с РНК-положительной / антитело-отрицательной острой ВИЧ-инфекцией и еще 50,0% встретились с недавней инфекцией, как определено предыдущим отрицательным тестом на ВИЧ в пределах 6 месяцев их положительной даты испытания; в целом 75,0% группы RAPID, следовательно, имели острую или недавнюю ВИЧ-инфекцию. В обзоре документов также выявлено 6,3% острых инфекций и 21,8% недавние инфекции среди группы, не относящейся к RAPID (статус, который не был признан во время направления).

Принятие RAPID ART

Как показано на рисунке 2,35 (89,7%) из 39 пациентов, предлагавших первую дозу в клинике АРТ при их БЫСТРОМ визите, и 37 (94,9%) начали АРТ в течение первых 24 часов после

визита. Различия в достижении ключевых этапов оказания помощи пациентам групп показанные в Таблице 2 - раз до каждой вехи, индексируются либо к дате отчета (то есть, когда клиника связалась с участком тестирования) или с датой диагностического тестирования образца. Отчеты RAPID поступали в среднем 6 дней (25-75-й IQR: от 2 до 11) после теста на ВИЧ и обычно происходили в тот же день, когда результаты ВИЧ были у пациента. После направления, прием клиники и рецепт АРТ имели среднее значение 1 день спустя для пациентов с RAPID. Среди пациентов, не получавших RAPID, время приема в клинику и АРТ рецепт составлял 10 и 22 дня соответственно ($p < 0,001$).

Безопасность RAPID ART

Большинство пациентов получали АРТ, основанные на INSTI, и доля, получающая терапию на основе INSTI были сопоставимы между группами (пациенты с RAPID, 89,7% против пациентов без RAPID, 84,2%; $p = 0,52$). Наиболее распространенным первоначальным режимом RAPID был тенофовир дизопроксилфумарат (TDF) плюс эмтрицитабин плюс долутегравир, используемый у 66,7% пациентов. Изменения режима АРТ были значительно более частыми среди пациентов с RAPID: в двух случаях RAPID АРТ изменено из-за сыпи, тогда как в десяти случаях АРТ была изменена для упрощения (например, абакавир-ламивудин-долутегравир с одной таблеткой) после получения результатов HLA B5701. Не было изменений в АРТ для вирусологической недостаточности и нет резистентные АРТ после получения результатов генотипа.

Среди 75 пациентов, для которых была доступна информация о генотипе резистентности, резистентные мутации присутствовали у 26 (34,7%), с основными мутациями NNRTI присутствуют у 18 (24,0%) индивидуумов (таблица 2). Возможность получения генотипов при последующих посещениях была ограничена быстрым подавлением вируса. Генотипирование Integrase для мутаций сопротивления INSTI не было доступно клиницистам в течение оценочного периода. Мы не видели случаев, когда основные мутации присутствовали в предписанной схеме АРТ

Взаимодействие и удержание в уходе

Передача помощи другой клинике ВИЧ пациентов произошла у 8 (20,5%) из 39 пациентов в RAPID и аналогичным образом у 11 (23,4%) из 47 пациентов в группе, не относящейся к RAPID. Потери, (10,3%) из 39 RAPID и 7 (14,9%) из 47 не-RAPID пациентов ($p = 0,52$). Никто из пациентов, продолжающие лечиться в клинике, не просили изменить им назначенного поставщика.

Подавление вируса

Данные о времени до подавления вируса для групп пациентов с RAPID и non-RAPID показаны в Таблица 2. Измерения вирусной нагрузки осуществлялись со средним процентным интервалом 58 дней (IQR: 47-83), и не было различий между RAPID и параллельными группами без RAPID ($P = 0,57$). Среднее время до подавления вируса (менее 200 копий / мл) у пациентов с RAPID составляло 56 дней от направления клиники, по сравнению с 79 днями среди участников без вмешательства ($P = 0,009$). Различия оставались статистически значимыми при контроле исходных вирусных нагрузки и ингибитора интегразы. Когда потеря к наблюдению считалась конкурирующим риском в анализе чувствительности более быстрое подавление в группе RAPID оставалось статистически значительное. Второй анализ до и после вмешательства сравнил RAPID ART с началом АРТ первичными поставщиками в рамках CD4-ориентированного и универсального АРТ рекомендаций в предыдущие годы. Рисунок 3 иллюстрирует этот анализ Каплана-Мейера. медиана в 1,8 месяца от направления к вирусному подавлению под RAPID в сравнении с 4.3 месяцев в группе, имеющей пред-RAPID, универсальную АРТ и 7,2 месяца в APB-ориентированном АРТ группы ($p = 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы обнаружили, что вмешательство системы здравоохранения для начала антиретровирусной терапии (АРТ) в тот же день, когда диагноз ВИЧ было очень возможно в реальном общественном здравоохранении клиники в Сан-Франциско. Наблюдалось, что в тот же день начало антиретровирусной терапии, что и диагностика принимается, хорошо переносится пациентами и, по-видимому, не мешает последующим участиям в уходе. Среди пациентов, получавших рекомендации по универсальному инициации АРТ, получение вмешательства было также связано с более короткой продолжительностью подавление вируса: время от направления к подавлению вируса сократилось с 4,3 месяцев в получатели интервенций до 1,8 месяцев у лиц, принимающих однодневное АРТ.

Это вмешательство использовало упрощенную модель инициации лечения ВИЧ, которая аналогична по важности для моделей, используемых при лечении других инфекционных заболеваний. Мы обнаружили, что использование однодневного, наблюдаемого дозирования в день диагноза, стартер лекарственного средства пак, и использование предварительно одобренных схем было практически осуществимо для пациентов с недавно диагностированным ВИЧ. Однако мы также обнаружили, что начало АРТ немедленно потребовало дополнительного времени от всех членов нашей многопрофильной команды. Наши новые пациенты не имели медицинской страховки и часто не имели непосредственного жилища, употребляли психоактивные вещества или имели потребности в лечении психического здоровья. Добавление в то же время АРТ в первом визите в клинику, таким образом, увеличило актуальность организации здравоохранения страхования, а также сократили время, доступное для социальных работников, чтобы начать процесс психологической и социальной стабилизации. Поскольку АРТ была начата без какой-либо базовой линии к лабораторным результатам из-за недоступности, также были предъявлены повышенные требования, к рассмотрению ранних модификаций режима. Хотя подход RAPID, безусловно, возможен, потребуются дополнительная работа для демонстрации оптимальных систем для внедрения в разные настройки практики.

Есть несколько дополнительных ограничений для этого нерандомизированного исследования внедрения. Первый, потому что все субъекты получили многокомпонентное вмешательство, мы не смогли определить какие конкретные компоненты (например, однодневные назначения или наблюдаемые дозы) способствовали положительным результатам пациентов. Поэтому неясно, пропускают ли программы один или несколько из этих элементов могут ожидать аналогичные результаты. Во-вторых, возможно, что могут быть объяснены более быстрые уровни вирусологического подавления среди получателей RAPID-вмешательства неизмеримыми различиями между пациентами, которые были отобраны для вмешательства и тех, кто не был выбран. Однако различия между группами были более высокая базовая вирусной нагрузки ВИЧ и более частая острая и недавняя ВИЧ-инфекция, которые, как ожидается, не приведут к более быстрым темпам подавления.

Однако тот факт, что вмешательство было осуществимым при установлении острой и недавней ВИЧ-инфекции особенно обнадеживает. Интенсивный подход RAPID может быть особенно ценным в условиях острой инфекции - во время которой немедленное лечение может уменьшить Размер резервуара ВИЧ [13,14], уменьшить осложнения [15] и устранить передачу острой фазы [16-20], которые могут приводить к эпидемии городов [20].

Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что приоритетность немедленного начала АРТ может сократить время до достижения вирусологического подавления у вновь диагностированных пациентов без негативные последствия для пациента. Более короткое

время для подавления вируса предлагает как клинические преимущества для пациентов, но также и преимущества профилактики для сообщества. Более подробные исследования необходимо изучить оптимальный дизайн, общее воздействие и экономическую эффективность стратегии инициирования RAPID ART.

Литература

1. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27; 373(9): 795–807. Epub 2015 Jul 20. [PubMed: 26192873]
2. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27; 373(9): 808–822. Epub 2015 Jul 20. PubMed PMID: 26193126. [PubMed: 26193126]
3. Zolopa A, Andersen J, Komarow L, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009; 4:e5575. [PubMed: 19440326]
4. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Apr; 14(4):281–290. [PubMed: 24602844]
5. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11; 365(6):493–505. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21767103. [PubMed: 21767103]
6. Geng EH, Hare CB, Kahn JO, Jain V, Van Nunnery T, Christopoulos KA, Deeks SG, Gandhi M, Havlir DV. The effect of a "universal antiretroviral therapy" recommendation on HIV RNA levels among HIV-infected patients entering care with a CD4 count greater than 500/ μ L in a public health setting. *Clin Infect Dis*. 2012 Dec; 55(12):1690–1697. [PubMed: 22955429]
7. Christopoulos KA, Zetola NM, Klausner JD, Haller B, Louie B, Hare CB, Pandori M, Nassos P, Roemer M, Pilcher CD. Leveraging a rapid, round-the-clock HIV testing system to screen for acute HIV infection in a large urban public medical center. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Feb 1; 62(2):e30–e38. [PubMed: 23117503]
8. Hsu LC, Truong HM, Vittinghoff E, Zhi Q, Scheer S, Schwarcz S. Trends in early initiation of antiretroviral therapy and characteristics of persons with HIV initiating therapy in San Francisco, 2007–2011. *J Infect Dis*. 2014 May 1; 209(9):1310–1314. [PubMed: 24218501]
9. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2011:1–166.
10. [Accessed on November 13, 2015] Available at: <http://hivdb.stanford.edu/pages/genotype-rx.html>.
11. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. [Accessed November 13, 2015] Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2015. Available at https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/glchunk/glchunk_15.pdf.
12. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999; 94:496–509.
13. Ananworanich, J.; Vandergeeten, C.; Chomchey, N., et al. Early ART intervention restricts the seeding of the HIV reservoir in long-lived central memory CD4+ T cells [abstract #47]; Program and abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Atlanta, GA)2013;
14. Jain V, Hartogensis W, Bacchetti P, et al. Antiretroviral Therapy Initiated Within 6 Months of HIV Infection Is Associated With Lower T-Cell Activation and Smaller HIV Reservoir Size. *J Infect Dis*. 2013 Aug 15.
15. Grijnsen M, Koster G, van Vonderen M, van Kasteren M, Kootstra G, Steingrover R, de Wolf F, Prins J, Nieuwkerk P. Primo-SHM study group. Temporary antiretroviral treatment during primary

- HIV-1 infection has a positive impact on health-related quality of life: data from the Primo-SHM cohort study. *HIV Med.* 2012 Nov; 13(10):630–635. Epub 2012 Apr 25. [PubMed: 22533544]
16. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Kigozi G, Kiddugavu M, Lutalo T, Nalugoda F, Wabwire-Mangen F, Meehan MP, Quinn TC. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2005 May 1; 191(9):1403–1409. Epub 2005 Mar 30. PubMed PMID: 15809897. [PubMed: 15809897]
17. Pilcher CD, Joaki G, Hoffman IF, Martinson FE, Mapanje C, Stewart PW, Powers KA, Galvin S, Chilongozi D, Gama S, Price MA, Fiscus SA, Cohen MS. Amplified transmission of HIV-1: comparison of HIV-1 concentrations in semen and blood during acute and chronic infection. *AIDS.* 2007 Aug 20; 21(13):1723–1730. [PubMed: 17690570]
18. Bellan SE, Dushoff J, Galvani AP, Meyers LA. Reassessment of HIV-1 Acute Phase Infectivity: Accounting for Heterogeneity and Study Design with Simulated Cohorts. *PLoS Med.* 2015 Mar 17; 12(3):e1001801. [PubMed: 25781323]
19. Hollingsworth TD, Pilcher CD, Hecht FM, Deeks SG, Fraser C. High Transmissibility During Early HIV Infection Among Men Who Have Sex With Men-San Francisco, California. *J Infect Dis.* 2014 Dec 26.
20. Brenner BG, Roger M, Stephens D, Moisi D, Hardy I, Weinberg J, Turgel R, Charest H, Koopman J, Wainberg MA. Montreal PHI Cohort Study Group. Transmission clustering drives the onward spread of the HIV epidemic among men who have sex with men in Quebec. *J Infect Dis.* 2011 Oct 1; 204(7):1115–1119. PubMed PMID: 21881127; PubMed Central PMCID: PMC3164430. [PubMed: 21881127]

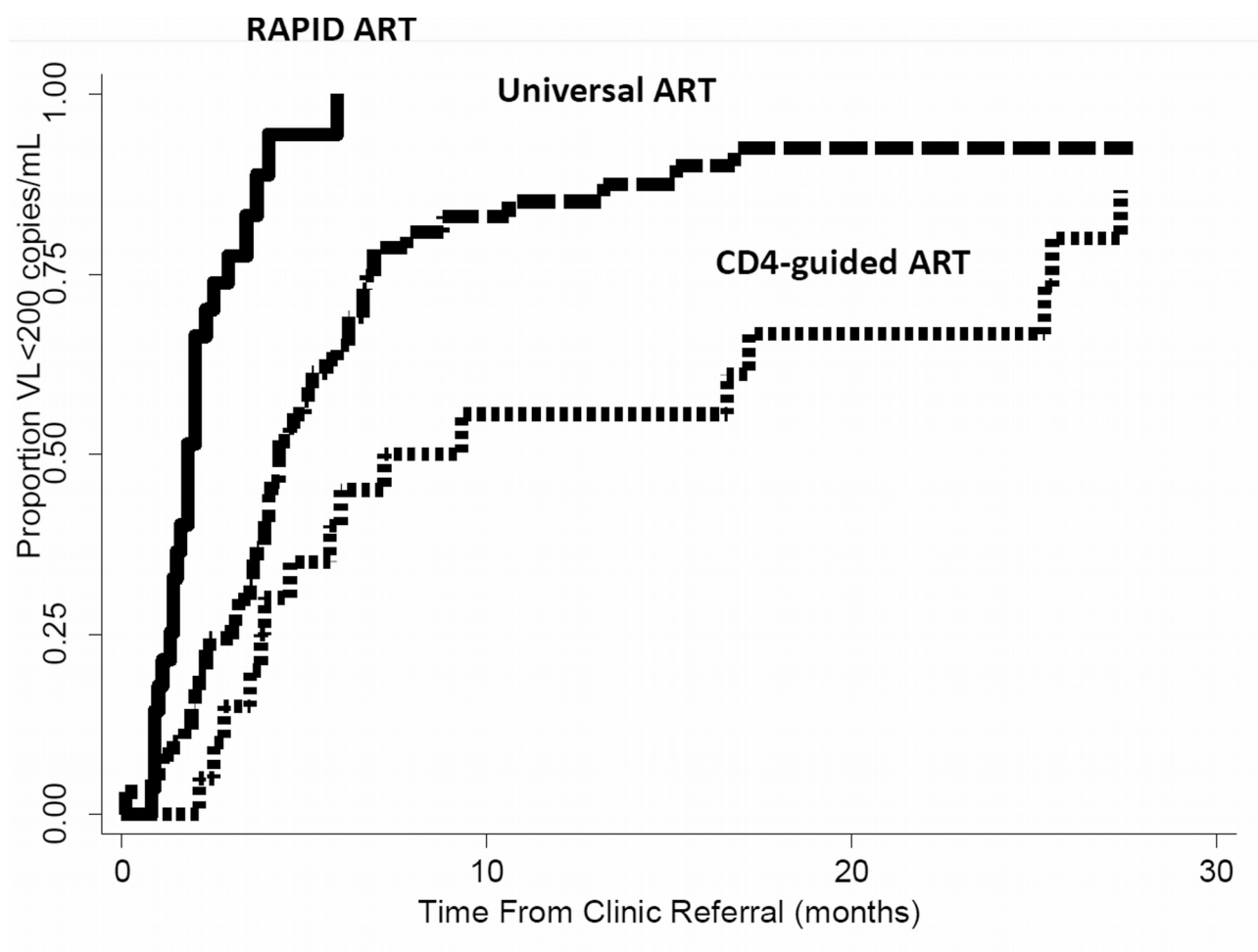


Рисунок 1. Стандартная программа помощи и RAPID амбулаторная антиретровирусная терапия

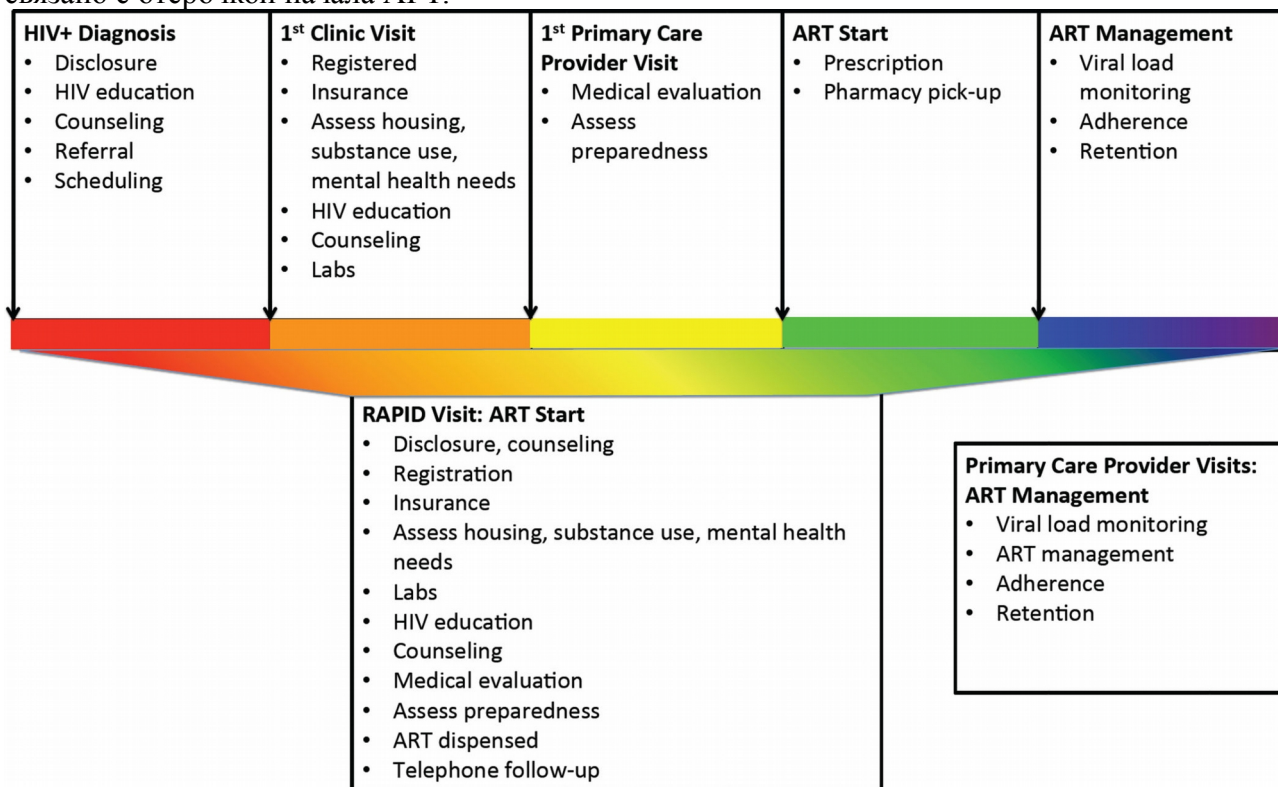
В модели RAPID было выполнено как можно скорее назначение интенсивной «RAPID»

антиретровирусной терапии сразу после нового диагноза ВИЧ. АРТ была инициирована поставщиком программ RAPID, первое столкновение с назначенным первичным поставщиком включало управление АРТ. В стандартной модели АРТ была инициирована основным поставщиком после подготовительных визитов с участием клиники, социальной, психологической, медицинской и лабораторной оценки.

Рисунок 2. Воздействие АРТ при немедленной постановке диагноза

Представленные данные предназначены для пациентов с новым диагнозом ВИЧ и при первом посещении SFGH HIV Clinic в период между 2013 и 2015 годами в период действия программы RAPID.

Процент пациентов, принимающих АРТ при использовании RAPID, показан черные бары: девяносто пять процентов (37/39) пациентов решили начать АРТ в течение дня после назначения. Более медленное поглощение среди пациентов, не относящихся к RAPID, связано с отсрочкой начала АРТ.



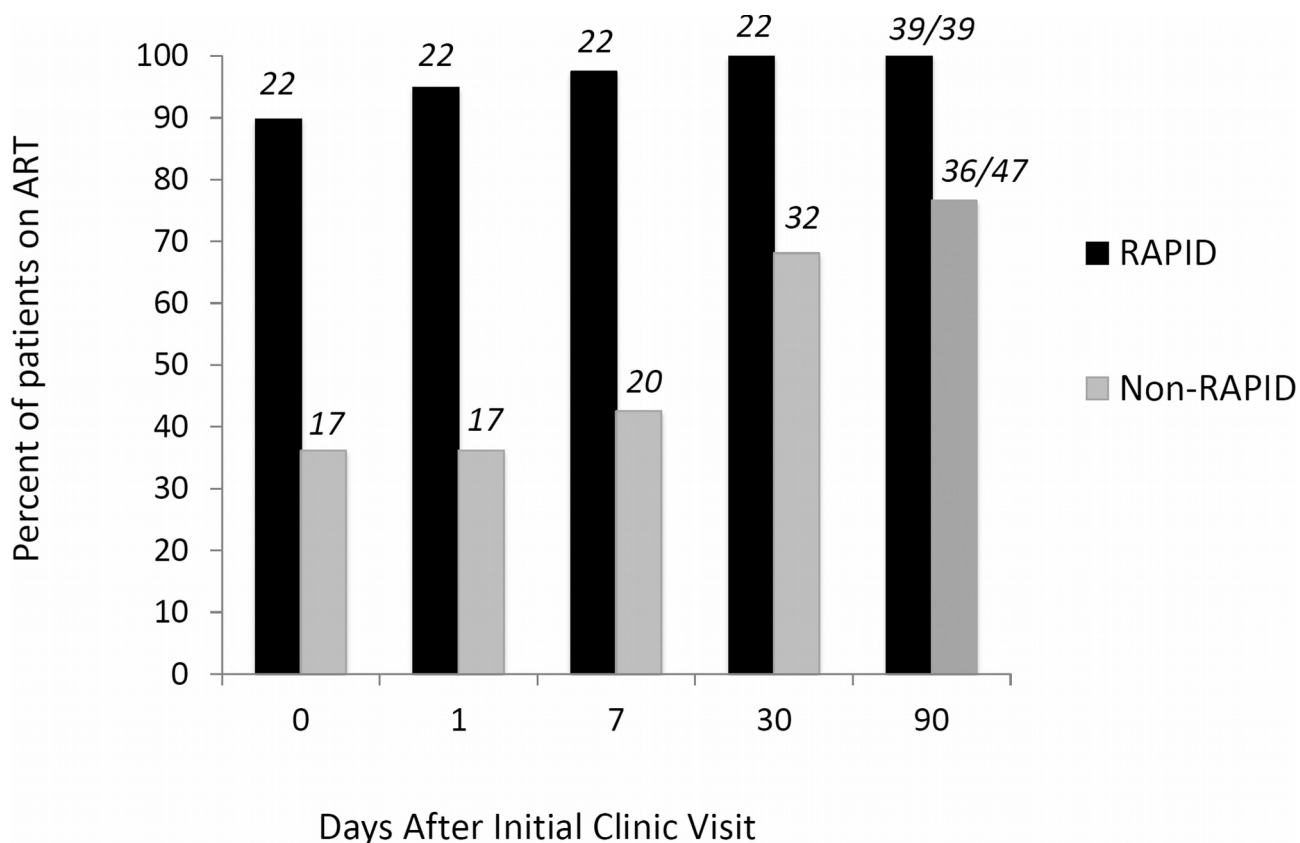


Рисунок 3. Время до подавления вируса среди пациентов, впервые диагностированных с ВИЧ-инфекцией, по ART инициативная стратегия

Этот график Каплана-Мейера показывает долю пациентов с вирусной нагрузкой <200 копий / мл РНК ВИЧ со временем, после направления в клинику ВИЧ-инфекции SFGH с новым диагнозом ВИЧ-инфекция. Время до подавления вирусной нагрузки у пациентов, получающих вмешательство RAPID в 2013-2015 (медиана 1,8 месяца) была значительно короче, чем у пациентов с ART рекомендациями пред- RAPID 2010-2013 годов (4,3 месяца, $p < 0,0001$) и в предыдущем цикле 2006 года (7,2 месяца, $p < 0,0001$), представленном пунктиром линия.

Таблица 1

Характеристики пациентов и использование ART среди 86 вновь диагностированных пациентов, Клиника общей клиники в Сан-Франциско
Результаты сравниваются между 39 пациентами, лечившимися в программе RAPID, в течение того же дня начало ART и 47 пациентов, получавших лечение в соответствии с клиническим стандартом лечения.

Характеристики	RAPID		не - RAPID		p-value
	N=39		N=47		
Социально-демографические					
Возраст, средний (диапазон)	31.6 (21 to 47)		34.8 (19 to 68)		0,14
Расовая/этническая принадлежность, n (%)	0,034				
черные	2	(5.1%)	12	(25.5%)	
латино	18	(46.2%)	15	(31.9%)	
белые	16	(41.0%)	13	(27.7%)	
Азиатско-тихоокеанский островитянин	3	(7.7%)	7	(14.9%)	

Пол, n (%)				0,11
Мужчина	39 (100.0%)		44 (93.6%)	
Женщина	0 (0.0%)		3 (6.4%)	
Психическое здоровье, n (%)				
	21 (53.9%)		15 (31.9%)	0,04
Основные расстройства				0,97
Жилье, n (%)				
Стабильное жилье	25 (64.1%)		31 (66.0%)	
Бездомные	11 (28.2%)		13 (27.7%)	
Неизвестно	3 (7.7%)		3 (6.4%)	
Незаконное использование веществ, n (%)				
Любые сообщенные	18 (46.2%)		18 (38.3%)	0,75
Клинические характеристики				
Базовый уровень CD4-клеток, средний (диапазон)	474 (3 to 1391)		417 (11 to 1194)	0.38
Базовая вирусная нагрузка РНК ВИЧ 2, средняя (диапазон)	4.89 (2.76 to 6.61)		4.49 (1.60 to 6.08)	0.082
Острая или недавняя ВИЧ-инфекция, n / N (%)				
Острая (РНК-положительная /Антитела отрицательные)	8/32 (25.0%)		2/32 (6.3%)	0.041
Новая (Антитела отрицательные в течение 6 месяцев)	24/32 (75.0%)		9/32 (28.1%)	<0.001
Передаточный механизм				
Полученный генотип				
Любой	32/39 (82.1%)		43/47 (91.5%)	0.21
основной NNRTI-R	8/32 (25.0%)		18/43 (41.9%)	0.13
основной PI-R	1/32 (3.1%)		2/43 (4.7%)	0.99
основной NRTI-R	0 (0%)		1/43 (2.3%)	0.99
Началось АРТ	39/39 (100%)		38/47 (80.9%)	0.003
использовано INSTI	35/39 (89.7%)		32/38 (84.2%)	0.47
использовано PI	5/39 (12.8%)		5/38 (13.2%)	0.97
использовано NNRTI	0/39 (0%)		3/38 (7.9%)	0.12

INSTI = ингибитор переноса интегразы; PI = ингибитор протеазы; NNRTI = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Самый распространенный режим, с начатым у пациентов RAPID, была трювада (тенофовир дизопроксил фумарат / эмтрицитабин) плюс долутеграви́р (у 26 пациентов); другие включены stribild (tenofovir / emtricitabine / elvitegravir / cobicistat) у 7 пациентов; трювада плюс дарунавир плюс ритонавир (4 пациента); трювада плюс ралтеграви́р (1 пациент) и триум (абакавир плюс ламивудин плюс долутеграви́р) у 1 пациента.

Таблица 2