



CLUB  
BIBLIOGRÁFICO  
CeSIDA

*Clinical Infectious Diseases*

MAJOR ARTICLE



Infectious Diseases Society of America



hiv medicine association



OXFORD

# All-Cause Mortality and Serious Non-AIDS Events in Adults With Low-level Human Immunodeficiency Virus Viremia During Combination Antiretroviral Therapy: Results From a Swedish Nationwide Observational Study

Olof Elvstam,<sup>1,6</sup> Gaetano Marrone,<sup>2</sup> Patrik Medstrand,<sup>1</sup> Carl Johan Treutiger,<sup>3</sup> Anders Sönnnerborg,<sup>4,5</sup> Magnus Gisslén,<sup>6,7</sup> and Per Björkman<sup>1,8</sup>

**Sergio Reus**

• *Hospital General Universitario de Alicante*

# Justificación

- El 3-10% de los pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR) tienen viremias de bajo nivel (*low level viraemias*, **LLV**)
- La mayoría de estudios muestran que las cargas virales plasmáticas de VIH (CVP) **>200 cop/mL** conllevan un aumento del riesgo de fracaso virológico (FV)
- Para CVP **50-199 cop/mL**, el riesgo de FV no está bien establecido y se desconoce si aumenta el riesgo de desarrollo de eventos clínicos

# Objetivo

- Estudiar la asociación entre LLV (categorizada entre 50-199 cop/mL y 200-999 cop/mL) y el riesgo de:
  - **Mortalidad** por cualquier causa
  - **SIDA**
  - **Eventos graves no-sida** (*serious non-aids events, SNAEs*)

En pacientes adultos que toman TAR

# Métodos

- **InfCare HIV register:** cohorte observacional de ámbito nacional que incluye más del 99.9% de personas infectadas con VIH (PIV) en Suecia
  - Inicio de TAR desde 1996
  - >15 años de edad

## Variables:

- **Causas de muerte:** *Swedish Cause of Death Register*
- **SNAEs:** *Patient Register* (registro de todos los pacientes hospitalizados)

- **Seguimiento:**

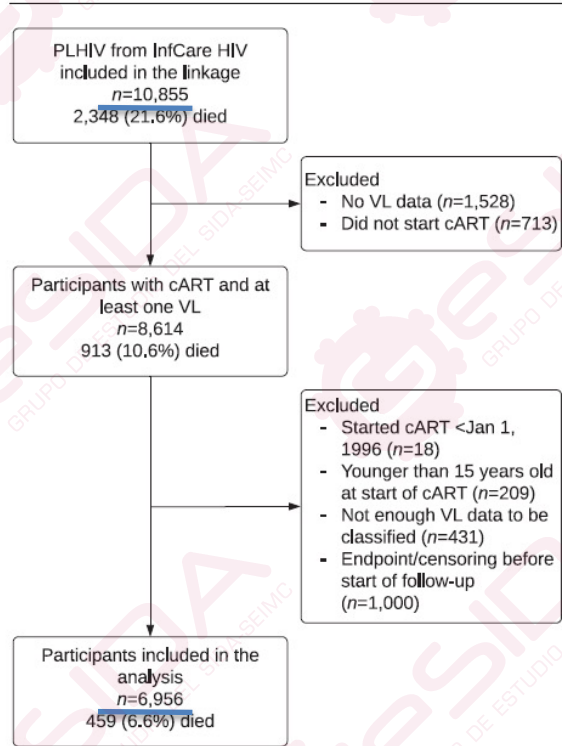
- Desde inicio del TAR hasta aparición de evento clínico o 2017

- **Clasificación de los pacientes:**

- Suprimidos: <50 cop/mL
- **LLV:**  $\geq 2$  CVP consecutivas entre 50-999 cop/mL
- No suprimidos:  $\geq 1000$  cop/mL

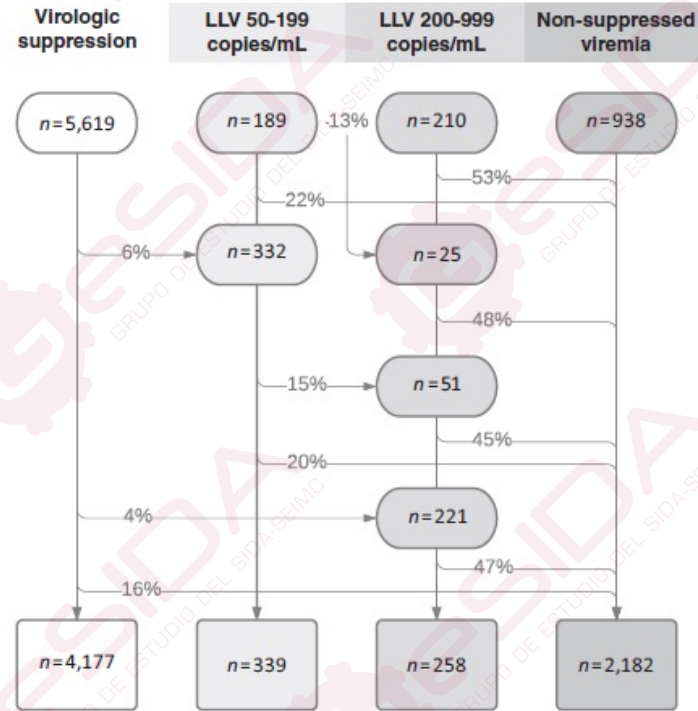
- Los pacientes se reclasificaban si desarrollaban viremia durante el seguimiento

# Métodos



**Figure 1.** Exclusion flow diagram. The number of deaths in the group included in the final analysis only counts those who died during follow-up (no loss to follow-up).

- **63% varones; edad al inicio: 37 años**



**Figure 2.** Flow of patients through viremia categories during follow-up. The percentages represent the proportion of participants who were reclassified to the respective category. Reclassification was possible only to higher viremia strata. Abbreviation: LLV, low-level viremia.

# Las LLV aumentan el riesgo de muerte

Seguimiento 5.7 años (mediana): 459 muertes

Edad, sexo, CD4 y CVP basales, inmigrante, uso de drogas intravenosas e interrupciones del tratamiento

Table 3. Cox Regression Models for All-Cause Mortality, AIDS, and Serious Non-AIDS Events by Viremia Category

	Unadjusted Model	Unadjusted Model With Time Interaction	Fully Adjusted Model <sup>a</sup>
All-cause mortality, n	6956	6956	4541
Virologic suppression	1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)
LLV of 50–999 copies/mL	1.7 (1.2–2.4)	2.6 (1.8–3.7)	2.2 (1.3–3.6)
Nonsuppressed viremia	2.5 (2.0–3.1)	6.6 (4.2–10.6)	7.7 (3.8–15.6)
AIDS, n	6823	6823	4440
Virologic suppression	1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)
LLV of 50–999 copies/mL	.45 (.11–1.9)	.84 (.19–3.7)	No event
Nonsuppressed viremia	4.6 (2.9–7.3)	20.1 (8.3–48.6)	23.9 (6.3–90.1)
Serious non-AIDS events, n	6884	6884	4486
Virologic suppression	1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)
LLV of 50–999 copies/mL	1.2 (.92–1.6)	1.6 (1.2–2.2)	1.2 (.78–1.8)
Nonsuppressed viremia	1.5 (1.3–1.8)	2.9 (1.9–4.3)	2.8 (1.6–5.2)

NS

Values are hazard ratios with 95% confidence intervals.

# LLV 50-199 cop/mL aumentan mortalidad pero no SNAE

Seguimiento 5.7 años (mediana): 459 muertes

Table 4. Cox Regression Models for All-cause Mortality and Serious Non-AIDS Events by Viremia Category, LLV Subdivided Into 50–199 And 200–999 copies/mL

	Unadjusted Model	Unadjusted Model With Time Interaction	Fully Adjusted Model <sup>a</sup>
All-cause mortality, n	6956	6956	4541
Virologic suppression	1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)
LLV of 50–199 copies/mL	2.3 (1.5–3.3)	2.9 (1.9–4.3)	2.2 (1.3–3.8)
LLV of 200–999 copies/mL	1.2 (.68–2.0)	2.0 (1.1–3.7)	2.1 (.96–4.7)
Nonsuppressed viremia	2.5 (2.0–3.1)	6.3 (3.9–10.1)	7.7 (3.7–15.8)
Serious non-AIDS events, n	6884	6884	4486
Virologic suppression	1 (Ref)	1 (Ref)	1 (Ref)
LLV of 50–199 copies/mL	1.1 (.76–1.6)	1.3 (.91–2.0)	.86 (.50–1.5)
LLV of 200–999 copies/mL	1.3 (.92–1.9)	2.0 (1.3–3.1)	2.0 (1.2–3.6)
Nonsuppressed viremia	1.5 (1.3–1.8)	3.1 (2.1–4.7)	3.3 (1.8–6.0)

Values are hazard ratios with 95% confidence intervals.

(\*) EL EFECTO DE LLV 50-200 cop/mL SOBRE MORTALIDAD SÓLO SE MANTIENE EN PAC CON >25% DE LAS DETERMINACIONES CON LLV: IMPORTANCIA DE LA EXPOSICIÓN ACUMULADA A VIREMIA VIH

# ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD Y SUBANÁLISIS

**Se mantienen resultados en:**

- Pacientes que iniciaron TAR tras 2005 (pautas “modernas”)
- Pacientes que NO cambiaron de TAR durante el seguimiento

*"in a subanalysis of participants not switching treatment, the effects of LLV on the risk of mortality and SNAEs were independent of cART regimen"*

# Conclusiones

- **Las LLV >200 o 50-199 cop/mL frecuentes o recurrentes se asocian con mayor mortalidad**
  - Otros factores de riesgo de MORTALIDAD: edad, sexo masculino, uso de drogas intravenosas e interrupciones del TAR
- **Las LLV 200-999 cop/mL se asocian con aparición de SNAE**

*"In conclusion, we observed increased mortality for participants with LLV of 50–999 copies/mL during cART, which was also found in the subset of persons with LLV of 50–199 copies/mL. In addition, individuals with LLV of 200–999 copies/mL had an elevated risk of SNAEs"*

# ¿Por qué he elegido este estudio?

## ¿Qué aporta de nuevo?

- Estudio de cohortes con gran **número de pacientes**
- **Sin sesgos de selección** ya que el registro incluye toda la población sueca
- Aporta información sobre una cuestión poco estudiada y con **datos discordantes**:
  - Resultados similares a un estudio de CoRIS en cuanto a mortalidad, pero no en la relación con SNAE (*Bernal E et al, JAIDS 2018*)
  - Características del estudio actual que explicarían la asociación encontrada con SNAE:
    - La definición de SNAE incluye más entidades que en otros estudios
    - Seguimiento más prolongado

# ¿Cambia este estudio mi práctica habitual?

Las LLV deben considerarse de forma distinta según su magnitud:

- >200 cop/mL ----- enfoque como FRACASO VIROLÓGICO

## 50-200 cop/mL: ¿Qué nos debe preocupar?

- Aparición de **resistencias** y fracaso virológico IMPROBABLE con fármacos de alta barrera genética
- **Mortalidad** NO, o asociación tan baja que ni siquiera se demuestra en un estudio de 7000 pacientes
- **SNAE** asociados a viremias frecuentes?
  - Incidir en la adherencia
  - No hay recomendaciones actualmente de intensificación del seguimiento ni de cambios en las medidas preventivas

# Limitaciones del estudio

- **Cohortes**
- **Recogida de eventos no-sida de “in-patient register”**
  - *Endpoint* combinado
  - ¿Magnitud de la pérdida de datos en pacientes ambulantes?
- **Clasificación de los pacientes:** depende de la frecuencia de determinación de la CVP
- **No da una buena explicación del mecanismo de aumento de mortalidad con viremias 50-200 cop/mL persistentes**

**GRACIAS  
POR VUESTRA ATENCIÓN**