



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Programa de Doctorat en Medicina

**OPTIMITZACIÓ DEL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL
EN PACIENTS AMB INFECCIÓ CRÒNICA PEL VIH**

Tesi presentada per

JORDI NAVARRO I MERCADÉ

per optar al grau de Doctor

Directors:

MANUEL CRESPO CASAL

ADRIÀ CURRAN FÀBREGAS

Tutor:

VICENÇ FALCÓ FERRER

Juliol de 2019

Manuel Crespo Casal, Cap del Servei de Medicina Interna del Complexo Hospitalario Universitario de Vigo

I

Adrià Curran Fàbregas, Metge Adjunt del Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron

Certifiquen que la tesi doctoral titulada:

“Optimització del tractament antiretroviral en pacients amb infecció crònica pel VIH”

que presenta el llicenciat Jordi Navarro i Mercadé ha estat realitzada sota la seva direcció en el Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, la consideren finalitzada i autoritzen la seva presentació per a què sigui defensada davant del tribunal que correspongui per a l'obtenció del grau de Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Dr. Manuel Crespo Casal

Dr. Adrià Curran Fàbregas

Bellaterra, 17 de Juliol de 2019

“Per vèncer cal anar-hi, anar-hi i anar-hi”

Antoní Massaguer i Mas

AGRAÏMENTS

Primer de tot vull donar les gràcies al Manel Crespo. Gràcies per confiar en mi quan vaig acabar la residència i donar-me l'oportunitat de quedar-me en aquest servei per seguir treballant i creixent com a metge. Gràcies pel teu rigor científic, la teva incansable necessitat d'aprendre sempre coses noves, les teves ensenyances passant visita conjuntament i la teva paciència amb mi. Ets un referent com a professional i com a persona per a tot aquell que vulgui ser metge.

He de donar les gràcies també a l'Adrià Curran. Exemple de companyerisme, autoexigència, rigor i capacitat de treure temps d'on no n'hi ha. Sempre disposat a ajudar quan faci falta. Les teves correccions a altes hores de la matinada, els teus "dona-li una volta més" o "no m'acaba d'agradar"... han fet d'aquesta tesi, una millor tesi. No puc imaginar ningú millor per agafar el relleu d'en Manel i haver portat aquest treball a bon port. Estic convençut que no hauria acabat aquesta tesi sense el teu suport. Gràcies per escoltar-me i per ajudar-me.

Gràcies també a en Vicenç Falcó, tutor de la tesi i l'encarregat de posar ordre i seny en moments en què les coses no pinten bé, ja sigui dins o fora la tesi. Gràcies per vetllar per nosaltres.

A la resta de companys de la unitat de VIH. A l'Esteve per ser la veu de l'experiència i alhora, estar al dia de les últimes novetats. Al Joaquim, capaç de seguir publicant sense parar, tot i les inclemències de temperatura que patim al despatx. A l'Ari i la Bibi pels dinars d'entrepà i catarsi col·lectiva que calmen els ànims, per les bases de dades, pels CRDs... en resum, per tota la feineda que

feu; sabeu que sense vosaltres no estaríem on som ara. A la Mercè, primer, i a la Rosa després, per intentar tenir controlats als incontrolables. Al laboratori de recerca, per descobrir-nos un món infinit de marcadors i molècules i ensenyar-nos als clínics la cara amagada de la infecció pel VIH. Finalment, a les nouvingudes, Berta, Paula, Espe i Àngela perquè cadascú, a la seva manera, ajuda a millorar la tasca de tots.

A tots els membres del Servei de Malalties Infeccioses. És una sort poder formar part d'un grup de gent de la que sempre s'aprenen coses noves. És impressionant la capacitat que tenen de fer-te sentir un més del servei des del moment en què ets resident. És un luxe poder treballar amb vosaltres.

Als pacients, o millor dit, a les persones que viuen amb el VIH. Gràcies per col·laborar de manera desinteressada en els nostres projectes i permetre'ns ajudar-vos, en el que estigui al nostre abast, a què tingueu una millor qualitat de vida.

A la meva família, començant pels meus pares, Josep Miquel i Cristina. Sou el millor exemple a seguir a la vida. M'heu ensenyat què vol dir sacrificar-se per donar el millor a aquells que estimes, m'heu ensenyat a tenir paciència, a estimar incondicionalment, a ser honest i honrat, a treballar i esforçar-se per aconseguir les coses... M'ho heu ensenyat tot. Espero no decebre-us mai i que estigueu orgullosos de mi, només una desena part del que jo ho estic de ser fill vostre. Al meu germà Xavier, perquè a la vida ens calen referents i ell ho ha sabut fer amb escreix.

I finalment, a la Mireia. Perquè ens entenem sense paraules. Perquè m'aguantes cada dia i em comprens la majoria. Perquè demostres tenir una

Agraïments

paciència infinita amb mi. Perquè m'imagino un futur, però no me l'imagino sense tu. Perquè com sempre et dic, som un equip i junts som invencibles.

I no em vull oblidar de la Magalí, gràcies per regalar-me somriures cada dia i haver-me fet descobrir una part de mi que desconeixia. La teva alegria i innocència fan millor el món en el que visc.

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ARV: Antiretroviral

BIC: Bictegravir

CV: Càrrega viral

DRV: Darunavir

DRV/p: Darunavir potenciat

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

FTC: Emtricitabina

FV: Fracàs virològic

INI: Inhibidor de la integrasa

IP: Inhibidor de la proteasa

IP/p: Inhibidor de la proteasa potenciat

ITIAN: Inhibidor transcriptasa inversa anàleg de nucleòs(t)ids

ITINAN: Inhibidor transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsids

NVP: Nevirapina

RPV: Rilpivirina

SMAQ: Simplified medication adherence questionnaire

STR: Single tablet regimen

TARGA: Teràpia antiretroviral de gran activitat

TDF: Tenofovir disoproxil fumarat

TAF: Tenofovir alafenamida

VIH: virus de la immunodeficiència humana

Índex

Resum.....	Pàg. 15
Introducció	
Estat actual de la infecció per VIH.....	Pàg. 25
Tractament antiretroviral actual.....	Pàg. 29
Limitacions del tractament antiretroviral actual.....	Pàg. 33
Futur del tractament antiretroviral.....	Pàg. 40
Hipòtesi.....	Pàg. 47
Objectius.....	Pàg. 51
Articles	
Article 1: Impact of an Adherence Program to Antiretroviral Treatment on Virologic Response in a Cohort of Multitreated and Poorly Adherent HIV-Infected Patients in Spain.....	Pàg. 57
Article 2: Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment.....	Pàg. 65
Article 3: Effectiveness of Once/Day Dolutegravir Plus Boosted Darunavir as a Switch Strategy in Heavily Treated Patients with Human Immunodeficiency Virus.....	Pàg. 75
Resum dels resultats.....	Pàg. 85
Discussió dels resultats.....	Pàg. 95
Conclusions.....	Pàg. 111
Línies de futur.....	Pàg. 115
Bibliografia.....	Pàg. 119
Annexes.....	Pàg.151

Resum

La infecció pel VIH ha passat de ser una infecció mortal amb escasses opcions terapèutiques poc eficaces i mal tolerades a ser una malaltia crònica amb un tractament senzill, molt eficaç i amb una excel·lent tolerabilitat. L'adherència al tractament antiretroviral és fonamental per aconseguir el control de la virèmia i evitar tant l'aparició de complicacions directament associades al propi VIH, com per disminuir el risc d'aparició de comorbiditats relacionades amb una major inflamació i activació del sistema immunològic, que a dia d'avui són la principal causa de mort de les persones que viuen amb VIH al nostre medi. A més a més, una mala adherència s'associa al fracàs virològic (FV) amb el potencial risc d'aparició de mutacions de resistència i necessitat de pautes de tractament antiretroviral complexes, cares i de posologia incòmoda per al pacient. Per aquest motiu, buscar estratègies per a millorar l'adherència dels pacients mal complidors, intentar identificar aquells pacients que tenen un major risc de desenvolupar FV i cercar pautes de tractament senzilles i efectives per aquells pacients amb moltes pautes de tractament prèvies i que estan fent règims complexes són aspectes claus per obtenir l'èxit virològic del tractament. L'objectiu dels tres treballs que componen la present tesi és cercar estratègies que permetin optimitzar el maneig dels pacients amb àmplia experiència terapèutica i amb un major risc de FV.

En el primer treball, es va avaluar l'eficàcia virològica de l'aplicació d'un programa multidisciplinari d'adherència orientat a pacients amb una mal compliment del tractament i es va intentar identificar aquells factors que s'associaven a tenir una càrrega viral indetectable. Basalment, el 76% dels pacients reconeixien tenir una adherència al tractament inferior al 30% i tots tenien càrrega viral detectable. A les 48 setmanes de la implementació del

programa, el 48% dels pacients tenien una càrrega viral indetectable i l'adherència inferior al 30% va disminuir fins al 17%. La recollida de medicació a farmàcia va ser un indicador d'adherència més fiable que la referida pel pacient mitjançant qüestionaris autoadministrats i va ser l'única variable associada a la supressió viral (OR 22.1; IC 95% 5.3-92.4, $p<0.001$), juntament amb rebre un règim dos cops al dia vs. un sola presa diària (OR 12.5; IC 95% 1.81-86.4, $p=0.010$).

Posteriorment, es va analitzar la incidència de virèmies detectables de baix grau en pacients en tractament estable i la seva relació amb el fracàs virològic; així com factors associats a ell. El 17.3% dels pacients van presentar virèmies detectables i aquests van tenir un 7.7% de fracassos virològics, percentatge superior als pacients sense virèmies detectables (1.5%). A l'anàlisi multivariat, el fet de tenir una CV basal >200 còpies/mL (HR 266; IC 95% 61-1150, $p<0.01$), les biteràpies basades en IPs (HR 6.7, IC 95% 1.6-28.9, $p=0.01$) i la monoteràpia amb IP/p (HR 5; IC 95% 1.2-5.2, $p=0.05$) es van associar a un major risc de FV.

Finalment, es va avaluar l'efectivitat i seguretat de la combinació de dolutegravir i darunavir potenciat com a pauta de simplificació en una cohort de 50 pacients amb múltiples pautes de tractament i fracassos virològics previs. Dels 44 (88%) pacients amb estudis de resistència disponibles, 41 (93.2%) tenien mutacions als ITIANs, 32 (72.7%) als ITINAN i 12 (27.3%) als IPs. Set (15.9%) pacients tenien mutacions primàries a DRV. No hi havia cap pacient amb mutacions als INIs. Després de més de 2 anys de seguiment, el 98% dels pacients mantenien una càrrega viral indetectable. El filtrat glomerular estimat va disminuir 1.4 ml/minut (IQR 0-18.5 ml/min, $p=0.013$) al primer mes de

seguiment, mantenint-se estable posteriorment. Per altra banda, va haver-hi un increment en el colesterol total (+9 mg/dL [IQR 8-40], $p=0.019$) i el colesterol LDL (+16 mg/dL [IQR 9-40], $p=0.019$) al final de l'estudi.

En conclusió, un programa d'adherència multidisciplinari dirigit als pacients amb un major risc per a un compliment terapèutic deficient ha demostrat una eficàcia notable per assolir una supressió virològica. Els pacient amb virèmies detectables >200 còpies/mL tenen un major risc de fracàs virològic, juntament amb els que reben monoteràpia o biteràpies basades en IPs. Finalment, en pacients amb càrrega viral suprimida i múltiples tractaments previs, el canvi a dolutegravir més darunavir potenciat, ha demostrat una elevada efectivitat virològica.

HIV infection has changed from being a deadly infection with scarce, low-efficacy and poorly tolerated therapeutic options to a chronic disease with simple, very effective and with an excellent tolerability treatment. Adherence to antiretroviral therapy is essential in order to achieve viral suppression and prevent the appearance of complications directly associated with HIV itself, as well as to reduce the risk of comorbidities associated with increased inflammation and immuneactivation, which are today the leading cause of death among people living with HIV in our environment. Additionally, poor adhesion is associated with virological failure with the potential risk of resistance mutations and the need for complex, expensive and inconvenience antiretroviral regimens for the patient. For this reason, to look for strategies to improve the adherence of poorly compliant patients, to try to identify those patients who are at greater risk of developing virological failure and seeking simple and effective treatment regimens for those heavily-treated patients who are receiving complex regimens are key aspects to achieve treatment virological success. The objective of the three works of this thesis is to look for strategies to optimize the management of patients with a large therapeutic experience and with a greater risk of virological failure.

In the first work, we analyzed the virological efficacy of a multidisciplinary adherence program aimed at patients with poor compliance with the treatment. Factors associated with having an undetectable viral load were also evaluated. At baseline, 76% of the patients showed a treatment adherence less than 30% according to self-administered questionnaires and all had detectable viral load. At 48 weeks after the implementation of the program, 48% of the patients had an undetectable viral load and adherence less than 30% decreased to 17%.

The collection of medication in pharmacy was a more reliable adherence indicator than that referred by the patient through self-administered questionnaires and it was the only factor associated with viral suppression (OR 22.1; 95%CI 5.3-92.4, $p<0.001$), along with receiving a regimen twice a day vs. once daily (OR 12.5; 95%CI 1.81-86.4, $p=0.010$).

Thereafter, we analyzed the incidence of low level viraemias in patients with stable treatment and undetectable viral load and their association with virological failure, as well as factors associated with it. A total of 17.3% of the patients showed detectable viraemias. From them, 7.7% had virological failure, a higher percentage than the patients without detectable viremias (1.5%). In the multivariate analysis, having a viaremia >200 copies/mL (HR 266; 95%CI 61-1150, $p<0.01$), PI-based dual therapies (HR 6.7, 95%CI 1.6-28.9, $p=0.01$) and IP/b monotherapies (HR 5; 95%CI 1.2-5.2, $p=0.05$) were associated with a higher risk of virological failure.

Finally, the effectiveness and safety of the combination of dolutegravir and boosted darunavir was evaluated as a simplification strategy in a cohort of heavily-treated patients. Historical genotypes available in 44 patients (88%) showed that 41 patients (93.2%) had resistance to NRTIs, 32 (72.7%) had mutations to NNRTIs, and 12 (27.3%) had primary resistance mutations to PIs; 7 patients (15.9%) had any mutation to DRV. No patients had resistance to INSTI. After more than 2 years of follow-up, 98% of patients had an undetectable viral load. Estimated glomerular filtration decreased 1.4 mL/minute (IQR 0-18.5 mL/min, $p=0.013$) in the first month of follow-up, remaining stable thereafter. On the other hand, there was an increase in total cholesterol (+9

mg/dL [IQR 8-40], $p=0.019$) and LDL cholesterol (+16 mg / dL [IQR 9-40], $p=0.019$) at the end of the study.

In conclusion, a multidisciplinary adherence program focused on those patients with a higher risk for a poor compliance of the treatment achieved a remarkable efficacy in achieving viral suppression. Patients with detectable viraemia >200 copies/mL have a higher risk of virological failure, as well as those who are receiving PI-based monotherapies or dual therapies. Finally, in heavily-treated patients with undetectable viral load, the switch to dolutegravir plus boosted darunavir has shown a high virological effectivity.

Introducció

Estat actual de la infecció per VIH

Des de la seva descoberta l'any 1983(1) i l'aparició dels primers fàrmacs antiretrovirals (ARV) pocs anys després(2) fins a dia d'avui, el tractament del virus de la immunodeficiència humana (VIH) ha presentat una evolució exponencial. L'elevada mortalitat dels primers anys i els tractaments inicials subòptims, complexos i amb una elevada toxicitat han donat pas a tractaments efectius, senzills i amb una bona tolerància, convertint la infecció per VIH en una malaltia crònica en els països desenvolupats. Tot i així, s'estima que al món hi ha quasi 37 milions de persones vivint amb el VIH i que aquesta epidèmia és la causant de prop de 1 milió de morts cada any,(3) centrant-se pràcticament tres quartes parts d'aquestes morts al continent africà.

A Europa hi ha unes 2.300.000 persones vivint amb aquesta infecció. D'aquestes, 150.000 a l'Estat Espanyol, on anualment es produeixen unes 4.000 noves infeccions (3) i és la causa directa de quasi 500 morts.(4) L'accés universal a les proves diagnòstiques i al tractament ARV ha fet disminuir la mortalitat, però tot i així, prop del 50% dels diagnòstics es fan en una fase tardana de la malaltia, és a dir, una xifra de CD4 <350 cèl·lules/mm³ i una quarta part, quan ja tenen menys de 200 CD4.(5) Per aquest motiu el diagnòstic precoç és primordial per tal de detectar nous casos i iniciar el tractament quan el sistema immunològic encara està conservat, evitant així complicacions associades al VIH i nous casos secundaris de VIH.

Al primer món, l'accés als nous fàrmacs ha implicat que les persones infectades per VIH a dia d'avui, tinguin una esperança de vida similar a la població general;(6,7) i alhora, ha fet canviar la visió que es tenia tant del

tractament ARV com de la malaltia en general. La cronicitat d'aquesta infecció ha fet aparèixer nous reptes com són el maneig de les comorbiditats aparegudes amb el temps, evitar la toxicitat a llarg termini dels fàrmacs disponibles i assegurar l'adherència a un tractament crònic.

La supressió del virus mitjançant el tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) ha fet disminuir la incidència i mortalitat de les malalties associades a la immunosupressió severa provocada pel virus, com ho demostra el fet que aproximadament la meitat de les morts de les persones infectades pel VIH són per altres motius diferents a la pròpia infecció.(8,9) Però també se sap que la replicació del virus a nivell sistèmic s'associa a una disfunció immunitària(10) que té expressió a múltiples nivells, com ara cognitiu(11), renal(12), hepàtic(13) o cardiovascular(14). Fins i tot en pacients en tractament que presenten virèmies de baix grau, s'ha detectat nivells elevats de marcadors proinflamatoris.(15,16) Per tant, mantenir una càrrega viral (CV) indetectable en tot moment i controlar aquesta disfunció immunitària podria tenir un impacte positiu sobre la patogènesi dels processos crònics relacionats. En aquest aspecte, assegurar una adequada adherència al TARGA o simplificar pautes de tractament complexes que poden condicionar un pitjor compliment terapèutic pot ajudar a millorar el control virològic i evitar tant el fracàs virològic (FV) com les virèmies de baix grau.

No obstant, tot i el tractament i supressió de la virèmia en fases primerenques de la infecció, els pacients amb VIH, mostren un major estat d'immunoactivació(17,18) que s'ha associat a una immunosenescència precoç(19) i a un major risc de comorbilitats que la població general.(20) Aquesta alteració del sistema immunitari condiona un estat proinflamatori, que

pot explicar el perquè la gent afectada per aquesta infecció té un major risc cardiovascular (21) o d'aparició de neoplàsies.(22) Si bé es cert, que actualment més de la meitat dels pacients amb VIH tenen més de 50 anys(23) i això podria explicar l'augment d'aquestes incidències, s'ha vist que l'aparició de moltes d'aquestes patologies és més precoç en les persones infectades per VIH.(24) Diverses cohorts indiquen que la incidència de patologia cardiovascular, renal o òssia en els pacients VIH arriba a ser el doble que en la població general.(21,25) En aquest punt intervenen varis aspectes; per un costat la citada alteració del sistema immunitari i la major prevalença de factors de risc "clàssics" en la població VIH i per l'altre, la toxicitat acumulada amb els anys de certs ARV utilitzats per al tractament d'aquesta malaltia. Com a exemple, els inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòs(t)ids (ITIAN) derivats de la timidina (zidovudina, estavudina) o la didanosina que s'han associat a una toxicitat mitocondrial i cardiovascular irreversibles(26,27) o bé un altre ITIAN com el tenofovir disoproxil fumarat (TDF) que disminueix la densitat mineral òssia i augmenta el risc de fractura sobretot quan s'administra juntament amb un potenciador com ritonavir o cobicistat (28) i també s'ha associat a insuficiència renal i aparició de tubulopatia proximal.(29)

Així doncs, tot i que la major part dels fàrmacs actuals no presenten aquesta marcada toxicitat, hi ha dades que indiquen que més de la meitat dels pacients afectats per aquesta malaltia porten més de 10 anys vivint amb la infecció(23) i, per tant, l'exposició durant anys a fàrmacs antics poden condicionar una toxicitat acumulada d'expressió tardana. De cara a evitar aquesta toxicitat acumulada, els nous ARV amb una excel·lent tolerabilitat i alta eficàcia, són una bona oportunitat per a construir règims de TARGA amb un menor nombre

de fàrmacs, disminuint així l'exposició a ARV i el conseqüent potencial risc d'efectes adversos en les persones que viuen amb el VIH.

Tractament antiretroviral actual

Fa més de 30 anys de l'aparició del primer ARV(2) i més de 20 de la publicació del primer article que demostrava que la TARGA, consistent en la combinació de tres fàrmacs, ofería una major eficàcia que les pautes utilitzades fins aquell moment.(30) A dia d'avui s'han comercialitzat 29 fàrmacs antiretrovirals classificats en cinc famílies segons el seu lloc d'acció: ITIAN, inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINAN), inhibidors de la proteasa (IP), inhibidors de la integrasa (INI) i inhibidors de l'entrada (que inclou inhibidors de la fusió i antagonistes del receptor CCR5)(taula 1). Tot i així, la toxicitat d'alguns d'ells i la major eficàcia d'altres, han anat marcant les pautes recomanades a les principals guies de tractament.

Taula 1. Fàrmacs antiretrovirals

ITIAN	ITINAN	IP	INI	Inhibidors de l'entrada
Abacavir	Doravirina*	Atazanavir	Bictegravir	Enfuvirtida
Didanosina	Efavirenz	Darunavir	Cabotegravir**	Maraviroc
Emtricitabina	Etravirina	Fosamprenavir	Dolutegravir	
Estavudina	Nevirapina	Indinavir	Elvitegravir	
Lamivudina	Rilpivirina	Lopinavir	Raltegravir	
Tenofovir alafenamida		Nelfinavir		
Tenofovir disoproxil fumarat		Ritonavir		
		Saquinavir		
		Telaprevir		
Zalcitabina				
Zidovudina				

* Encara no disponible al nostre país, però de comercialització propera

** Estudis en fase III amb resultats positius

La pauta estàndard dels pacients que inicien tractament inclou l'ús de dos ITIANs i un tercer fàrmac d'una altra família, que pot ésser un INI, un ITINAN o bé un IP. Per tal d'ajudar a una bona adherència al tractament, les tres opcions poden estar coformulades a dosis fixes en un sol comprimit (STR de l'anglès *single tablet regimen*).^(31–35) Ens els últims anys, els INIs s'han posicionat com el tercer fàrmac recomanat a la majoria de les guies^(36,37), ja que estudis recents han demostrat una major eficàcia virològica i tolerabilitat d'aquesta combinació en comparació a l'ús d'un ITINAN com l'efavirenz (EFV) ^(38,39) o un IP com darunavir potenciat (DRV/p)⁽⁴⁰⁾ els fàrmacs d'elecció de cada família en el moment dels estudis. Tanmateix, les guies també consideren com a preferent l'ús de la rilpivirina (RPV) en pacients amb una CV inferior a 100.000 còpies/mL, donada la seva alta eficàcia en aquest grup de pacients, o bé DRV/p en el cas que es necessiti assegurar una alta barrera genètica.⁽³⁶⁾ Malgrat que resultats recents d'un assaig clínic han demostrat la no inferioritat d'una teràpia dual formada per lamivudina (3TC), un ITIAN, més dolutegravir (DTG), un INI, en el tractament d'inici⁽⁴¹⁾, la manca de dades d'eficàcia a llarg termini i, sobretot, el fet que aquesta combinació no es pugui utilitzar en tots els pacients (excloent per exemple aquells que tenen una coinfecció pel virus de l'hepatitis B o bé una CV superior a 500.000 còpies/mL), fan que de moment sigui considerada com alternativa a totes les guies.^(36,37,42)

Qualsevol de les opcions preferents a les guies ha demostrat eficàcies superiors al 90% a l'any de seguiment amb menys d'un 5% de discontinuacions del tractament per efectes adversos.^(38–40) Aquesta elevada eficàcia i tolerabilitat dels ARV actuals han deixat pas a les possibles interaccions farmacològiques, la toxicitat a llarg termini i l'adherència al tractament com els

principals factors limitants a l'hora d'obtenir un correcte control virològic i evitar el FV amb la potencial posterior aparició de mutacions de resistència.

En els pacients prèviament tractats que presenten un FV, no existeix cap pauta de tractament preferent, ja que el règim a utilitzar s'ha d'ajustar a l'historial terapèutic del pacient i a l'existència de mutacions de resistències. La majoria d'estudis es basen en l'ús de tres fàrmacs(43–45) i, d'acord amb això, la recomanació de les guies és utilitzar tres fàrmacs actius si és possible, incloent un IP per la seva major barrera genètica.(36,37,42) Aquest fet implica molts cops utilitzar ARV de tres famílies diferents i, per tant, combinacions complexes amb múltiples comprimits i elevat cost, a part de posologies de dues preses diàries.(43) Algunes cohorts han demostrat una bona eficàcia de pautes de rescat basades en IPs que inclouen només dos fàrmacs, per tal de simplificar el tractament i disminuir la càrrega de comprimits;(46,47) però no hi ha estudis aleatoritzats que recolzin aquesta estratègia i per aquest motiu, es consideren una opció alternativa quan no es pugui construir un règim que inclogui tres fàrmacs actius. És important remarcar, però, que amb l'aparició d'ARV amb una gran potència virològica i una elevada barrera genètica com poden ser DTG o DRV/p, la necessitat d'utilitzar pautes complexes de tres fàrmacs ha disminuït recentment i algun estudi ja orienta que la combinació d'ambdós ARV pot ser una pauta efectiva en el rescat de pacients amb FV.(48)

Un altre escenari completament diferent és el canvi de tractament en pacients que mantenen una CV suprimida, conegut com a simplificació o *switch*. Aquest canvi pot ser proactiu, per tal d'evitar toxicitat a mitjà/llarg termini o simplificar la posologia del tractament, o bé reactiu per intolerància de la pauta, embaràs o interaccions amb medicació concomitant. En aquesta situació, les guies

contemplen utilitzar pautes de tres fàrmacs (de manera similar als pacients naïve), però també inclou l'opció de teràpies amb dos fàrmacs, sempre i quan hi hagi assajos clínics que demostrin l'eficàcia d'aquestes en pacients de similars característiques als que es vol fer el canvi de TARGA.(36,37,42) Per tant, les combinacions de 3TC amb un IP/p o DTG o bé la combinació de DTG i RPV són pautes de només dos fàrmacs, acceptades a la guies. Cal, però, tenir clar que l'objectiu principal del tractament antiretroviral és mantenir la CV suprimida i que qualsevol canvi que es faci, ha de mantenir aquest èxit virològic. Per aquest motiu sempre que es realitza un canvi de tractament s'ha d'assegurar que tots els fàrmacs de la nova pauta siguin plenament actius i vigilar quan es canvia d'una pauta amb una elevada barrera genètica a una altra de menor barrera genètica. Per tant, tot i que l'aparició de les coformulacions i els STR han aportat comoditat, simplicitat i eficàcia al tractament d'un gran nombre de pacients(49), cal tenir en compte que més de la meitat dels pacients infectats per VIH porten més de 10 anys d'infecció(23) i han rebut combinacions de tractament subòptimes i per tant aquestes opcions més senzilles poden no ser vàlides. Aquest fet ens obliga a revisar l'historial terapèutic del pacient abans d'iniciar qualsevol qualsevol ARV disponible a dia d'avui. A més de l'exposat prèviament, hi ha molts més factors que condicionen la pauta a triar com són les possibles interaccions amb altra medicació que estigui prenent el pacient, la presència o no de l'al·lel HLA B*5701, la coinfecció pel virus de l'hepatitis B o els potencials efectes adversos de la nova pauta.

Limitacions del tractament antiretroviral actual

Enrere queda la marcada toxicitat dels primers ARV, especialment el ITIAN derivats de la timidina, que s'associaven a toxicitat mitocondrial amb neuropatia, lipodistròfia, acidosi làctica o pancreatitis(27) o la intolerància gastrointestinal dels IPs de primera generació(50) que obligaven a interrompre el tractament. Una mala tolerabilitat dels fàrmacs s'ha associat a una pitjor compliment del tractament, fent que l'adherència al TARGA sigui subòptima, augmentant el risc de fracàs terapèutic i potencial aparició de mutacions de resistència.(39,51). Algunes cohorts demostren que els pacients que inicien alguna de les pautes recomanades actualment, presenten menys d'un 5% de discontinuacions degudes als efectes adversos dels ARV.(52,53). Per tant, tot i que s'han descrit efectes adversos amb nous fàrmacs, com ara alteració del sistema nerviós central(54) o bé guany ponderal(55) amb els INI, aquesta toxicitat sol ser lleu i no és un impediment per a l'èxit del tractament. No obstant, l'elevada esperança de vida dels pacients amb VIH i, en conseqüència, l'envelliment de la població afectada per aquesta infecció i l'augment del temps d'exposició als fàrmacs, han fet que la toxicitat a llarg termini sigui, ara mateix, una de les principals preocupacions dels especialistes que tracten aquesta patologia.(56)

Com s'ha dit amb anterioritat els pacients amb VIH tenen un major risc cardiovascular,(21) que es pot veure incrementat directament per l'ús de certs ARV com els IPs(57) o bé per la dislipèmia associada als ITINANs de primera generació o els propis IPs.(58) En aquest sentit, el canvi d'aquests fàrmacs per INIs ha demostrat una millora del perfil lipídic podent ajudar a disminuir el risc cardiovascular.(59,60) Per altra banda, hi ha alguns estudis en models animals

que indiquen que l'ús d'abacavir (ABC) augmenta l'activació plaquetar(61) i aquest fet podria afavorir l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars. Tot i que aquesta relació no s'ha demostrat en diversos assajos clínics,(61) algunes guies recomanen evitar-ne l'ús en pacients amb un elevat risc cardiovascular(37,42)

Unes altres comorbilitats associades a l'edat i que han marcat l'ús de certs ARV són la insuficiència renal i la disminució de la densitat mineral òssia. Durant molts anys, la presència d'alguna d'aquestes patologies ha limitat l'ús de TDF i de qualsevol combinació a dosis fixes que portés TDF, degut a l'associació entre aquest fàrmac i ambdues patologies (28,29). La coformulació alternativa d'abacavir més lamivudina (ABC/3TC) tenia la limitació de no poder ser utilitzada en pacients que presenten l'al·lel HLA B*5701 positiu o bé una coinfecció pel virus de l'hepatitis B; a més del potencial augment del risc cardiovascular en pacients amb un risc cardiovascular de base ja elevat. En aquesta situació, no es podien utilitzar les coformulacions de ITIANs recomanades a les guies i s'havia de triar entre construir un règim complexe i amb un elevat nombre de pastilles que inclogués tres fàrmacs plenament actius o bé optar per un esquema alternatiu de tractament basat en la combinació de només dos o un sol fàrmac. Aquesta limitació s'ha vist superada recentment amb l'aparició de tenofovir alafenamida (TAF) i totes les noves coformulacions que contenen TAF, que han demostrat un efecte neutre a nivell renal i òssi.(62) La inclusió de TAF, juntament amb emtricitabina (FTC), en molts dels STR ha aconseguit que una gran part dels pacients amb afectació renal o òssia puguin mantenir pautes d'un sol comprimit. No obstant, pacients que han presentat fracàs prèviament a pautes que inclouen FTC o 3TC queden exclosos de poder

utilitzar aquestes combinacions STR si volem assegurar la administració d'una pauta basada en tres fàrmacs plenament actius. En aquest cas, la combinació de DTG i RPV, recentment coformulada en un sol comprimit(63), ha demostrat ser una alternativa de canvi de tractament eficaç i amb un perfil favorable a nivell renal i ossi en pacients que presenten una CV suprimida; tanmateix l'assaig clínic que ha avaluat aquesta pauta exclouïa els pacients amb fracassos previs(64) i les dades d'eficàcia en aquest tipus de pacients es basen en estudis de cohorts.(65,66)

Dades del nostre entorn indiquen que un 70% de les persones amb VIH prenen alguna medicació no relacionada amb aquesta infecció.(67) La comedició en relació a les comorbiditats pot implicar una altra limitació del tractament, ja que molts dels ARV es metabolitzen pel citocrom p450 i, alhora, poden tenir algun efecte sobre el funcionament del mateix citocrom, sobretot a nivell de la subunitat 3A4 (CYP3A4), una de les principals vies de metabolització de molts fàrmacs. Per tant, les potencials interaccions són multidireccionals entre els ARV i altres fàrmacs i aquestes interaccions no són sempre predictibles, ja que alguns fàrmacs poden actuar com a inductors d'unes vies metabòliques i d'inhibidors d'unes altres. Per un costat tenim potents inductors del citocrom com poden ser la rifampicina o la carbamacepina que poden comprometre l'eficàcia dels ARV. També tenim els ITINANs de primera generació -EFV i nevirapina (NVP)- i, en menor mesura el de segona generació, etravirina, que actuen com a inductors del CYP3A4, augmentant-ne el metabolisme i disminuint l'efecte d'altres fàrmacs.(68) Per contra, els IPs i, especialment, el potenciador que els acompanya (ritonavir o cobicistat) són inhibidors del CYP3A4 i d'altres subunitats del mateix citocrom, augmentant la concentració

d'altres fàrmacs i, en conseqüència, potencialment el risc d'efectes adversos i toxicitats greus, com s'ha vist en varis casos,(69,70) que molts cops inclouen medicació que no requereix de prescripció mèdica. Cal remarcar en aquest punt la creixent rellevància que ha guanyat l'ús de la parafarmàcia, els antiàcids i els suplementes vitamínics, especialment en el moment actual en què els INIs són els fàrmacs d'elecció en la majoria de pacients. L'efecte quelant a nivell intestinal que realitzen els cations bivalents inclosos en molts d'aquests complexos (alumini, magnesi, ferro, calci, seleni...), dificulten l'absorció dels INI i posen en risc la seva eficàcia.(71) Per tant, les interaccions entre els ARV i la resta de medicació que prengui el pacient pot conduir a un FV, que complicarà els posteriors règims de TARGA, i pot influir negativament en l'adherència tant de la comedicació com del propi TARGA degut a l'elevat nombre de comprimits i complexitat dels tractaments diaris.(72)

Finalment, l'adherència sempre ha estat un dels factors cabdals de l'eficàcia de tot tractament, especialment en patologies cròniques, on s'ha vist que la meitat o més dels pacients no realitzen correctament el tractament prescrit.(73) Clàssicament, en la infecció pel VIH l'adherència s'ha definit com un compliment del tractament ARV superior al 90% o 95%, ja que percentatges inferiors s'havien associat a FV.(74,75) No obstant, aquesta correlació entre el compliment i l'eficàcia està condicionada, en part, per la vida mitja plasmàtica dels ARV que fa que l'impacte d'oblidar-se algun comprimit sigui més o menys important (conegut com "efecte perdó" dels fàrmacs). Els IPs tenen una vida mitja curta que no supera les 15h,(76,77) i això fa que l'oblit d'un sol comprimit pugui disminuir dràsticament els nivells de fàrmac en plasma i posar en risc el control de la virèmia. En canvi els ITINANs tenen una vida mitja llarga, que

supera les 24h en tots ells i que arriba a superar les 48h en el cas de l'EFV.(78) De fet, alguns estudis han demostrat que pacients que estaven fent una pauta de 2 ITIANs i EFV podien interrompre temporalment el TARGA durant el cap de setmana, sense que això afectés a l'eficàcia del tractament.(79,80) Pel que fa als INIs, estan en una situació intermèdia entre els IPs i els ITINANs; mentre elvitegravir i raltegravir tenen unes vides mitges molt curtes que no arriben a les 10h(81,82), els nous INIs, DTG i bictegravir (BIC) s'apropen a les 18h,(35,83), però queden lluny dels ITINANs. Tanmateix, l'alta potència virològica d'aquests nous INIs(84) pot pal·liar aquesta vida mitja més curta i permetre tenir un efecte perdó similar als ITINANs. Finalment, els ITIAN utilitzats avui dia tenen una vida mitja plasmàtica que varia entre les 2 hores de l'ABC(85) fins a les 32 hores del principi actiu tenofovir obtingut després de metabolitzar el TDF o el TAF.(86) En el cas d'ABC i 3TC cal remarcar que la seva semivida intracel·lular és molt superior que la plasmàtica, arribant a les 20 hores aproximadament en ambdós ARV, característica que permet la seva administració un cop al dia.(85) Una cosa a tenir en compte quan un pacient abandona el TARGA és la diferent vida mitja dels seus components, ja que això condiciona que durant un temps pugui haver-hi nivells plasmàtics de només un dels fàrmacs de la pauta, pel que el pacient pot haver estat fent una monoteràpia funcional que pot augmentar el risc d'aparició de resistències.

La mesura de l'adherència s'ha analitzat mitjançant múltiples estratègies, segons l'escenari en el que s'ha avaluat. En el cas d'assajos clínics, el recompte de comprimits o l'ús de pots amb dispositius electrònics de control d'adherència solen ser els mètodes més utilitzats, tot i que el primer consumeix força temps a la consulta mèdica del pacient i el segon és un mètode car,

diffícilment implementable a la pràctica clínica diària. A part, el recompte de comprimits o el registre d'obertura del flascó no pot assegurar del cert que el pacient hagi pres realment el comprimit.(87) De manera similar, la determinació de nivells de fàrmacs ARV en mostres de gota seca o bé cabells, per la seva complexitat i cost, s'han mantingut com a mesures utilitzades dins d'assajos clínics.(87) Per aquest motiu s'han cercat estratègies alternatives que simplifiquin el control d'adherència. En aquest aspecte, l'ús de qüestionaris d'adherència autoadministrats s'ha intentat comparar amb els sistemes de control d'adherència. Un exemple és el qüestionari SMAQ (*simplified medication adherence questionnaire*) que es tracta d'una breu enquesta de menys de 5 minuts, validada en el context de la infecció per VIH, centrada en l'adherència de la setmana prèvia a la visita mèdica i té una sensibilitat del 72% i una especificitat del 91% per a detectar els pacients mal adherents.(88) Una altra estratègia que s'ha intentat utilitzar en la pràctica clínica real ha estat el registre de recollida de fàrmacs a farmàcia; en principi seria una mesura poc costosa a nivell econòmic i que en algun estudi sembla que tindria una millor correlació amb l'eficàcia que els qüestionaris autoadministrats,(89) però que requereix de personal de farmàcia dedicat.

En la infecció per VIH, la mala adherència no només implica potencialment un mal control virològic i progressió de la malaltia, sinó que es pot associar a l'aparició de mutacions de resistència que poden condicionar les pautes futures de tractament a rebre per part del pacient. Per tant, en pacients amb fracassos previs, rarament és possible realitzar règims senzills i no és infreqüent tractaments cars i complexos que inclouen un elevat nombre de comprimits o bé una administració dos cops al dia.(43) Múltiples estudis han demostrat que

aquests pautes presenten un risc augmentat per a una mala adherència.(90,91)
Hi ha un percentatge de pacients amb infecció per VIH de llarga evolució que, ja sigui per mal compliment previ o bé per haver rebut tractaments subòptims anys enrere, necessiten pautes de varis comprimits per assegurar un tractament plenament eficaç. Per aquest motiu la infecció per VIH presenta dos factors clau que fan de l'adherència una pedra angular de l'èxit del tractament: primer, assegurar l'adherència, tant dels pacients que comencen tractament com dels que ja estan en tractament des de fa anys per evitar l'aparició de resistències; i en aquells que ja han patit un FV i reben pautes complexes degut a l'existència de mutacions de resistència, evitar l'incompliment terapèutic que pot provocar prendre aquestes pautes cròniques complexes.

Futur del tractament antiretroviral

Malgrat els esforços dels últims anys destinats a cercar una vacuna preventiva(92) o terapèutica(93) de la infecció per VIH o bé una teràpia amb anticossos àmpliament neutralitzants front el VIH(94), els resultats obtinguts han estat discrets i, a dia d'avui, la millor terapèutica existent és el tractament precoç i efectiu de la infecció. Per aquest motiu la investigació en nous fàrmacs pel VIH se centre en dos grans eixos: nous fàrmacs de les dianes existents amb una millor posologia, tolerabilitat i barrera genètica que els ARVs disponibles i noves dianes terapèutiques (Figura 1).

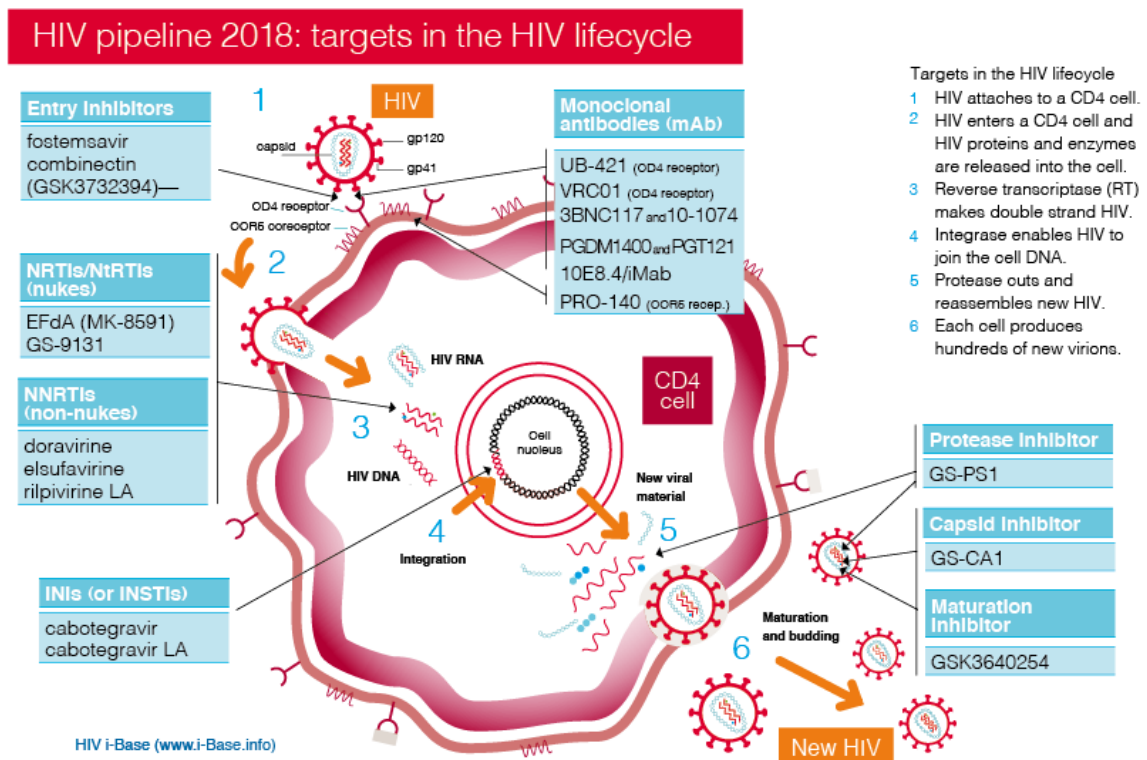


Figura 1. Antiretrovirals en fases més avançades de desenvolupament i les seves dianes d'acció (font: <http://i-base.info/htb/wp-content/uploads/2018/07/PIPELINE-2018-full-version.pdf>)

Dins dels fàrmacs dirigits a les dianes existents, cabotegravir és el fàrmac que presenta un estadi de desenvolupament més avançat. Aquest nou INI

d'administració parenteral cada mes, ha demostrat una elevada eficàcia tant en pacients naïve (amb una fase d'inducció per via oral prèvia per comprovar la tolerabilitat)(95) com en simplificació en pacients prèviament tractats(96) en estudis fase III quan s'administra juntament amb una formulació també parenteral de RPV; i, actualment, s'està comprovant si la dosi bimensual aconsegueix la mateixa taxa d'eficàcia.(97) El fàrmac MK-8591 dirigit a la transcriptasa inversa, però actuant com a inhibidor de la translocació, ha demostrat ser eficaç front virus resistents als ITIANs actuals(98) i una única dosi puntual administrada via oral ha aconseguit suprimir la CV durant 10 dies.(99) Per aquest motiu s'estan estudiant implants subcutanis d'aquest ARV que en estudis en animals han demostrat mantenir nivells terapèutics del fàrmac per un temps superior als 6 mesos.(100) Dins dels ITIANs, GS-9131, encara en fase preclínica ha demostrat un perfil farmacocinètic favorable per a la seva administració un cop al dia i una alta barrera genètica que li permet mantenir l'activitat en virus resistents a la resta d'ITIANs.(101) Finalment, Elsulfavirina (VM-1500) es tracta d'un nou ITINAN aprovat recentment, d'administració oral i amb un perfil de resistències únic, que fa que mantingui l'eficàcia davant les mutacions més freqüents.(102) Noves formulacions d'aquest fàrmac administrades subcutàniament o intramuscular en animals han demostrat mantenir nivells òptims del fàrmac en sang durant 4 setmanes.(103)

Fostemsavir és un nou inhibidor de l'entrada en fase III de desenvolupament. El seu mecanisme és innovador, ja que actua inhibint la glicoproteïna 120 de la superfície del VIH, evitant la seva unió i posterior fusió amb els limfòcits CD4. Tot i que s'administra per via oral dos cops al dia, aquest ARV ha demostrat una notable eficàcia virològica en pacients amb múltiples FV previs i escassa

reserva terapèutica.(104) Una altra diana dels nous fàrmacs és la maduració, l'últim pas del cicle de la replicació del virus. Inhibidors d'aquesta fase, com el GSK3640254 evitaria la formació de virions amb capacitat infectiva. Aquest fàrmac d'administració diària oral, encara en fase I, ha presentat un bon perfil de seguretat i està pendent d'iniciar un estudi fase II per veure la potència del fàrmac i calcular la dosi òptima.(105) Els inhibidors de la càpside són una nova família d'ARV que, tot i trobar-se encara en fases molt precoces del seu desenvolupament, la seva llarga vida mitja i gran activitat, així com la seva baixa solubilitat aquosa els ha convertit en uns fermes candidats a tractaments depot subcutanis.(106,107)

Tots aquests nous fàrmacs aportaran dos beneficis importants al TARGA: augmentar la potència del tractament i facilitar el compliment del tractament en millorar la posologia d'administració. Si bé és cert que ambdós aspectes teòricament haurien de contribuir a un millor control virològic i, per tant, una menor incidència de FV i virèmies de baix nivell que, a la vegada, disminuiria la potencial aparició de resistències en el futur, encara està pendent d'aclarir com pot afectar una mala adherència a aquests tractaments d'administració depot i quin impacte pot tenir un mal compliment en la selecció de resistències. Per tant, caldrà vigilar quins pacients són els candidats ideals a beneficiar-se d'aquestes teràpies.

Més enllà dels fàrmacs antiretrovirals, una altra aproximació al tractament del VIH és la utilització d'anticossos àmpliament neutralitzants, que s'administren al pacient cada cert temps, proporcionant una immunitat passiva efectiva front la infecció per VIH sense la necessitat de prendre TARGA. Malgrat l'eficàcia inicial d'aquesta estratègia per a controlar la virèmia, la rapidesa amb què el

virus muta, fa que al poc temps apareguin virus que escapen al control d'aquests anticossos.(108) Per aquest motiu s'han dissenyat múltiples anticossos dirigits a detectar diferents epítops del virus i s'ha provat la combinació de varis d'ells, però el resultat ha estat el mateix.(109)

No obstant, l'objectiu final del tractament de qualsevol malaltia és la curació de la mateixa, però ni els ARVs ni els anticossos àmpliament neutralitzants no aconsegueixen aquest objectiu, ja que el reservori viral escapa de l'efecte d'ambdós. La curació del VIH només s'ha aconseguit en un sol pacient, conegut com el "pacient de Berlin", mitjançant el trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics de donants homozigots per a la mutació $\Delta 32$ en el correceptor CCR5(110) i sembla que aquest resultat es podria haver repetit en un altre pacient, recentment.(111) Tanmateix, l'elevada mortalitat d'aquesta estratègia fa que només estigui indicada en pacients amb infecció per VIH que pateixen una malaltia hematològica que ho requereixi. Per aquest motiu una altra estratègia coneguda com a "kick and kill" ha guanyat molt de pes recentment. Es basa en utilitzar fàrmacs anomenats reactivadors de la latència que activin les cèl·lules latentment infectades que componen el reservori viral, de manera que aquestes expressin activament els virus latents que contenen i es pugui així buidar el reservori viral. Posteriorment, el propi TARGA o bé la utilització d'anticossos àmpliament neutralitzants serien les eines per eliminar els nous virions. Actualment, els inhibidors de la histona desacetilasa com la romidepsina o el vorinostat han demostrat ésser els fàrmacs més actius a l'hora de reactivar les cèl·lules latentment infectades,(112,113) però aquesta reactivació no s'ha traduït en una disminució del reservori viral.(109) Per tant, amb les dades actuals, tot sembla indicar que malgrat tenir fàrmacs que poden

activar el reservori viral, encara hi ha una gran part d'aquest que no respon a la seva exposició; i per l'altra banda, eliminar el virus reactivat requerirà emprar noves eines més enllà del TARGA o els anticossos àmpliament neutralitzants.(114)

Finalment, evitar la infecció per VIH seria un punt vital per arribar al control de la infecció. Per una banda, la profilaxi post-exposició ha demostrat una gran eficàcia quan s'inicia dins les primeres 72 hores de l'exposició.(115) Per l'altra banda, el fet de rebre tractament i tenir una CV indetectable evita la transmissió del VIH per via sexual.(116) Per tant, la implementació d'estratègies de cribatge poblacional i/o de "test and treat" per tal de diagnosticar i tractar tota la infecció per VIH oculta a la població, disminuiria el nombre de persones infectades i amb CV detectable que poden transmetre la malaltia. A part de diagnosticar a tota la població afecta, és necessari protegir a les persones sanes de la infecció. Més enllà de la utilització del preservatiu com a mètode barrera, la profilaxi pre-exposició amb TDF/FTC ha demostrat eficàcies properes al 90% per evitar nous contagis en població d'homes que tenen sexe amb homes(117,118); una eficàcia molt superior a l'obtinguda fins ara mitjançant vacunes preventives.(92) La possibilitat de fer servir un fàrmac d'administració mensual podria millorar l'adherència i eficàcia de la profilaxi pre-exposició. En aquest sentit, un estudi pilot ha demostrat una eficàcia similar amb l'ús de cabotegravir en monoteràpia;(119) encara que hi ha més estudis en marxa amb poblacions d'alt risc per a confirmar aquests resultats.(120)

En resum, el futur del tractament de la infecció per VIH és prometedor, però la gran majoria dels nous fàrmacs encara estan en fases primerenques del seu desenvolupament i les estratègies orientades a curar la infecció encara no han

obtinguts els resultats esperats. Per tant, les opcions de tractament a dia d'avui, i ens els propers anys, en el cas d'un FV avançat amb resistències a diverses famílies d'ARV segueixen essent limitades. Per aquest motiu és important assegurar una bona adherència i la indetectabilitat dels pacients tractats actualment mitjançant règims potents, senzills i ben tolerats.

Hipòtesi

Tot i els avenços en el tractament de la infecció per VIH, encara hi ha limitacions com ara l'adherència a un tractament crònic o bé la complexitat d'alguns règims que posen en risc l'eficàcia del tractament antiretroviral. Per altra banda, hi ha pacients que tot i una bona adherència, poden presentar FV durant el seu seguiment. Millorar l'adherència al tractament, simplificar les pautes de TARGA i detectar aquells pacients amb un major risc de FV són peces clau dins la infecció crònica per VIH, per tal d'evitar l'aparició de resistències i la progressió de la malaltia.

Les hipòtesis d'aquesta tesi són les següents:

- La implementació d'un programa d'adherència destinat a millorar el compliment terapèutic en pacients amb historial de mala adherència al tractament millora el percentatge de pacients amb CV indetectable.
- Les presència de replicació viral, fins i tot de baix nivell, és un factor de risc per a l'aparició de FV.
- La combinació de DTG i DRV/p, dos fàrmacs potents, ben tolerats i amb una elevada barrera genètica permet simplificar la complexitat del tractament en pacients amb un llarg historial terapèutic sense posar en risc el control virològic.

Objectius

L'objectiu principal de la present tesi és cercar estratègies que permetin optimitzar el maneig dels pacients amb àmplia experiència terapèutica i amb un major risc de fracàs virològic.

El objectius secundaris són:

1. Analitzar l'efectivitat d'un programa multidisciplinari d'adherència per assolir una CV indetectable en pacients que presenten dificultats per al compliment del tractament.
2. Analitzar la freqüència de càrregues virals de baix nivell detectables durant el seguiment de pacients sota tractament antiretroviral estable i la seva relació amb el FV, així com els factors de risc associats al FV.
3. Analitzar l'efectivitat i seguretat d'una pauta formada per DTG i DRV/p com a estratègia de simplificació en pacients amb múltiples fracassos terapèutics i que estan rebent pautes complexes de tractament.

Articles

Article 1

Impact of an Adherence Program to Antiretroviral Treatment on Virologic Response in a Cohort of Multitreated and Poorly Adherent HIV-Infected Patients in Spain

Navarro J, Pérez M, Curran A, Burgos J, Feijoo M, Torrella A, Caballero E, Ocaña I, Ribera E, Crespo M, Falcó V

AIDS Patient Care STDS. 2014 Oct;28(10):537-42. doi: 10.1089/apc.2014.0097

Impact of an Adherence Program to Antiretroviral Treatment on Virologic Response in a Cohort of Multitreated and Poorly Adherent HIV-Infected Patients in Spain

Jordi Navarro, MD,^{1,2} Merce Pérez, RN,¹ Adria Curran, PhD,^{1,2} Joaquin Burgos, PhD,¹ Maria Feijoo, RN,¹ Ariadna Torrella, RN,¹ Estrella Caballero, MD,³ Inma Ocaña, PhD,¹ Esteban Ribera, PhD,¹ Manel Crespo, PhD,¹ and Vicenç Falcó, PhD¹

Abstract

Several studies have shown the importance of adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in achieving HIV-1 suppression. However, most have focused on naïve patients and do not assess the impact of HAART on viral load (VL). Our aim was to evaluate the effectiveness of an adherence program in a cohort of multitreated and poorly adherent patients. We performed a cohort study of all adult HIV-1 infected patients with detectable VL who were treatment experienced and poorly adherent to HAART, included in an adherence program since its introduction in 2009 ($n = 136$). The adherence program consisted of a multidisciplinary team with a nurse who specialized in behavioral intervention, counselling on substance abuse, and motivational interviewing, as well as a social worker responsible for referring patients to local healthcare centers. Effectiveness was evaluated as percentage of patients with VL < 50 copies/mL at week 48 by modified intent-to-treat (mITT) analysis. Initially, 76.6% of the patients had an adherence < 30% according to the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ). At 48 weeks, 48.1% of the patients had VL < 50 copies/mL, and the adherence was > 90% in 71% of the patients. In multivariate analysis, a ratio of bottle refill per month > 0.9 during the study [odds ratio (OR) 14.3; 95% confidence interval (CI) 4.08–50.08, $p < 0.001$] and being on a b.i.d. regimen (OR 12.5; 95% CI 1.81–86.4, $p = 0.010$) were associated with an undetectable VL. In conclusion, the adherence program was successful in almost half of the patients, despite their long treatment experience and prior poor adherence. This strategy may help to prevent disease progression and the risk of HIV transmission in these patients.

Introduction

THE WIDESPREAD USE OF highly active antiretroviral therapy (HAART) has changed the prognosis of patients with HIV infection.^{1–3} However, treatment is lifelong, and adherence to HAART has become a challenge in the management of HIV-infected patients. Adherence to HAART is a mainstay for achieving HIV-1 suppression. Several studies have shown the importance of adherence in naïve patients when starting HAART in order not only to achieve undetectable viral load (VL) but also to prevent the appearance of resistance mutations that may complicate further HAART regimens.^{4–9}

Several factors, such as heavy alcohol consumption, drug abuse, depression, low income, or number of pills, can interfere with adherence.^{10–13} In these cases, it is more difficult

to achieve a good result from the treatment, and multidisciplinary teams are needed to assure adherence to HAART.

The utility of interventions to improve adherence to HAART has been evaluated in different populations of adults and children.^{14,15} Moreover, the economic viability of antiretroviral adherence interventions and their cost effectiveness has been analyzed in different studies.^{16–18} Nevertheless, the results of randomized clinical trials have provided conflicting results. An intervention derived from problem-solving theory was an effective adherence intervention in a randomized clinical trial.¹⁴ On the other hand, in another randomized clinical trial, two strategies based on directly administered antiretroviral therapy program and intensive case management intervention did not result in virologic or immunologic improvements compared with standard of care.¹⁹ Probably because of these discordant results, a recent meta-analysis

¹Infectious Diseases Department Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

²Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain.

³Microbiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

has concluded that it is not possible to definitively assess the effectiveness of adherence-enhancing interventions. Therefore, it appears that the effect of adherence interventions is far from clear.²⁰ In the majority of cohort studies and clinical trials, both naïve and experienced patients were analyzed together. Furthermore, most studies have evaluated the impact of the program on adherence improvement, rather than on virologic response.

For these reasons, we have performed the present study aimed to evaluate the impact of a multidisciplinary (nurse and physician) adherence program in achieving an undetectable VL in a cohort of treatment-experienced and poorly adherent patients.

Methods

Study design and patients

All consecutive adult HIV-1 infected patients attending at the HIV unit of University Hospital Vall d'Hebron in Barcelona, who were treatment experienced and had poor adherence to HAART, were included in an adherence program since its introduction in 2009.

Treatment-experienced patients were defined as those who had received one or more previous HAART regimens. Patients could be receiving HAART or not at the time of entering the program, and all of them had a detectable viral load.

Patients were considered poor adherents if they had more than two consecutive detectable VL and admitted to having missed some doses between visits.

Patients were included in the adherence program for 48 weeks.

Written informed consent was obtained from each patient at the first adherence visit at the HIV unit. The study was approved by the ethics committee of Vall d'Hebron Research Institute.

Variables

Data were prospectively collected in an electronic database specifically designed for the management of this cohort of patients. In this application, demographic and social data (nationality, employment status, familial or social support, level of education, drug abuse at the time of the study entry, and methadone substitution therapy) as well as HIV infection-related information [HIV year of infection; HIV risk factor; AIDS diagnosis; HAART at the moment of inclusion; number of pills; q.d. (once-daily) or b.i.d. posology; CD4 cell count; and HIV-RNA levels at baseline and then after 1, 3, 6, and 12 months during follow-up] were recorded.

Adherence program

The multidisciplinary adherence program consisted of:

1. Behavioral intervention performed by a specialized nurse: at the first visit the purpose of the program was explained to the patient and causes of poor adherence to HAART were discussed. The strategy to improve adherence was individualized for each patient. Generally, it consisted of investigating the main reasons why the patient was not taking the treatment (not interested in it, not believing in treatment, forgetfulness).

Once the problem was detected, motivational therapy was conducted with positive feedback not only in every visit, but also through telephone calls made by the specialized nurse. Memory problems were also addressed with the use of different strategies such as alarms, or implementing treatment into daily routine tasks. Follow-up visits were performed at weeks 1 and 4 during the 1st month, and then every 3 months until the end of the study. Telephone calls were made usually once per month between attending visits, and a phone number was available for the patients to get in direct touch with the nurse.

2. The nurse had prior counselling expertise in HIV and substance abuse, and was specifically trained in motivational interviewing to address substance abuse and HIV medication adherence. Patients with drug abuse were sent to a specialized unit for detoxification.
3. Patients had access to community-based social support services. A social worker was called for patients with social or economic problems, and patients were referred to a local healthcare center.
4. Adherence was evaluated through the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)²¹ at baseline; at week 1; and after at 1, 6, and 12 months. SMAQ is a validated questionnaire that assesses not only the adherence to HAART or not (yes or no), but also the percentage of compliance (<30%, 30–60%, 60–90%, or >90%). Patients are asked to answer the following six questions: (1) Do you ever forget to take your medicine? (2) Are you careless at times about taking your medicines? (3) If sometimes you feel worse, do you stop taking your medicine? (4) Taking into account only the last week, how often have you not taken your medicines? (5) Did you not take any of your medicines over the past weekend? (6) Over the past 3 months, how many days have you not taken any medicine at all? The first five questions were used to assess the categorical variable adherence (yes or no). The sixth was used to calculate the percentage of adherence according to the number of pills the patient missed for the previous 3 months from the total pills that patient had to take during that period of time. On the other hand, in Spain, HAART is stored and dispensed to the patients every month at hospital pharmacies. Based on this, there was a drug dispensing record at the pharmacy for each patient. In order to contrast the percentage of adherence self-reported with the SMAQ, another adherence rate was calculated as the number of bottle refills divided by the number of months of follow-up, assuming that every bottle has enough pills for 1 month of treatment.

Outcome measures

The primary end-point to evaluate the effectiveness of the adherence program was the proportion of patients with undetectable VL (<50 copies/mL) at 48 weeks of follow-up using a modified intent-to treat (mITT) analysis. Patients lost to follow-up were considered treatment failures in the mITT analysis, whereas those who had an undetectable VL but who had not yet reached week 48 of follow-up at the moment of the analysis were not included in the analysis.

Secondary end-points were effectiveness of the program calculated by an on-treatment analysis (OT) with those patients who completed the follow-up and had an adherence >90% by the SMAQ, and those with a ratio of bottle refill >0.9 during the study. Moreover, the compliance percentage as evaluated by the SMAQ, the variation of the mean of CD4 cell count, factors associated with a VL <50 copies/mL, and relationship between adherence calculated by SMAQ or ratio of bottle refills and undetectable VL at week 48, were analyzed.

Statistical analysis

Categorical variables were described as numbers (proportions) and continuous variables were described as medians [interquartile range (IQR)] unless otherwise specified. Student's *t* test for paired data was used for related quantitative variables, and χ^2 test or McNemar test was used to compare categorical variables. Spearman's rank correlation coefficient was used to analyze the relationship between variables.

Predictors of having a VL >50 copies/mL at 48 weeks were identified by binomial logistic regression analysis, using a conditional step-forward selection method. A first analysis was performed with social and demographic factors alone, and those with statistical significance were added to a model with adherence- and HIV treatment-related factors. Relative risks are expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI).

IBM SPSS statistics software for Windows (Version 21.0) was used for statistical analyses.

Results

A total of 136 patients with a median age of 42.7 (IQR 36.9–47.2) years were included in the adherence program. The proportion of men and women was similar (51.5% vs. 48.5%, respectively). Demographic and social baseline characteristics, as well as HIV-related variables, are summarized in Table 1. Most of the patients had a primary school education only (74.3%) and were unemployed (61.8%) at the moment of entry into the study. However, 88.2% of the patients had some kind of support (family or social).

Patients had been infected with HIV-1 for a median of 13.8 (IQR 7.6–19.8) years and had received three (IQR one through 6) previous HAART regimens. Baseline CD4 cell count was 196.5 (IQR 93.8–327.3) cell/mm³, and VL was 4.5 (IQR 3.7–5.3) log₁₀. The most prevalent risk group was intravenous drug users (54.4%), with many of them still taking some kind of illegal drug when included into the study (44 out of 74, 59.5%).

At the beginning of the program, the adherence percentage was <30% in 76.6% of the patients, according to the SMAQ. Although there were no patients with undetectable VL at entry in the program, it is worth noting that 3.6% of the patients stated an adherence >90% (Fig. 1). Prescribed HAART regimens were mainly based on a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI) regimen (*n*=99, 72.8%). The median number of pills was four (IQR four to five) and the proportion of q.d. (51.5%) and b.i.d. (48.5%) was similar.

The adherence program had a duration of 48 weeks for a total of 123 patients (90.4%). Six patients (4.4%) were lost to follow-up with a VL >50 copies/mL, and seven patients had not yet reached week 48 of follow-up at the time of the

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS

<i>Demographic and social characteristics</i>	
Gender (male)	70 (51.5%)
Age (years)	42.7 (36.9–47.2)
Educational level (primary school)	101 (74.3%)
Employment status (unemployed)	84 (61.8%)
Family or external support (yes)	120 (88.2%)
Active use of illegal drugs	54 (39.7%)
Methadone substitutive treatment	51 (37.5%)
<i>HIV infection related characteristics</i>	
Risk group	
IVDU	74 (54.4%)
Heterosexual	45 (33.1%)
Other	17 (12.5%)
Years of infection	13.8 (7.6–19.8)
Baseline CD4 cell count (cells/mm ³)	
<50	20 (14.7%)
50–200	50 (36.8%)
>200	66 (48.5%)
Baseline viral load (log)	
Number of previous HAART regimens	3 (1–6)
Number of pills in present HAART regimen ^a	4 (4–5)
Present HAART regimen ^a	66 (51.5%)
posology (q.d.)	
Present HAART regimen ^a	
NNRTIs	28 (20.6%)
PIs	99 (72.8%)
Other drugs (INSTI, entry inhibitors)	9 (6.6%)

Results expressed in number and % or median and interquartile range.

^aPresent HAART regimen: treatment prescribed at the entry in the adherence program.

IVDU, intravenous drug user; HAART, highly active antiretroviral therapy; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; INSTI, integrase strand transfer inhibitors.

analysis. At the end of the study, 62 patients (48.1%) had VL <50 copies/mL by mITT analysis (Fig. 1). The mean CD4 cell count increased 56 cell/mm³ (95% CI 28–84 cell/mm³, *p*<0.001) during the study. According to the SMAQ at 48 weeks, 66 patients (71%) had an adherence >90%, and only 11 patients (17.2%) reported adherence <30% (Fig. 1). Drug dispensed report showed that 56 (43.4%) of patients had >0.9 bottle refills per month.

When analyzed by adherence percentage, patients with a self-reported adherence >90% according to the SMAQ had an 83.3% virologic success, whereas those with a ratio of bottle refill >0.9, virologic success was 80.4% (*p*=0.67) (Table 2). The correlation between being adherent as measured by the SMAQ at week 48 or by ratio of bottle refill and an undetectable VL at week 48 was similar (ρ =0.68 and ρ =0.61, respectively; *p*<0.001, both).

In the multivariate analysis, the unique social or demographic factor associated with virologic failure at 48 weeks was the active use of illicit drugs (OR 2.32; 95% CI 1.14–4.73, *p*=0.021). However, when adherence and HIV treatment-related factors were added to the model, those associated with an undetectable viral load at 48 weeks were having a ratio of bottle refills per month >0.9 during the study (OR 22.1; 95% CI 5.3–92.4, *p*<0.001) and being on a b.i.d. regimen (OR 12.5; 95% CI 1.81–86.4, *p*=0.010). Treatments with fewer

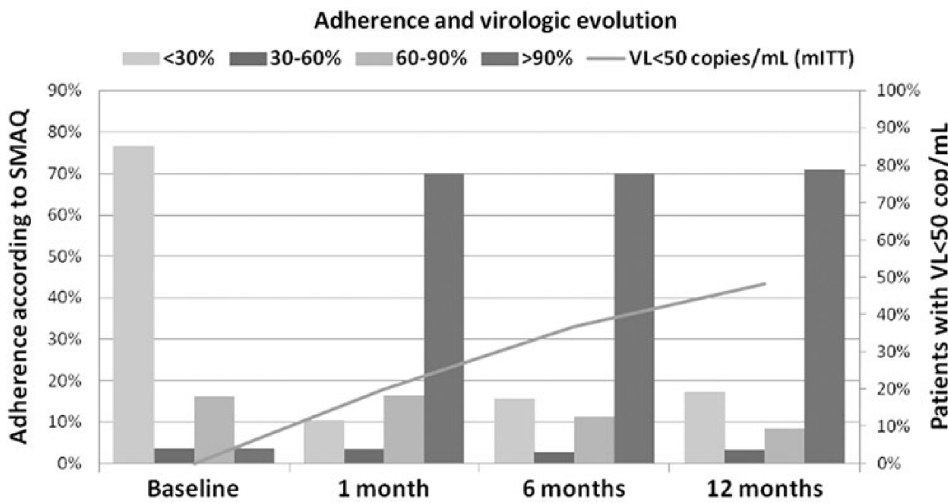


FIG. 1. Adherence and virologic evolution. Columns represent adherence evolution at months 1, 6, and 12 according to the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ). Adherence percentage from left to right: <30%, 30–60%, 60–90%, and >90%. The line represents viral load (VL) <50 copies/mL by modified intent-to-treat (mITT) analysis during the study.

than five pills showed a trend to undetectability at week 48 (OR 7; 95% CI 0.92–53.6; $p=0.06$) (Table 3).

Discussion

Maintained suppression of HIV replication is closely related to HAART adherence. This relationship has been shown in different studies and populations.^{10–15} However, the majority of these studies measured the effectiveness of the different interventional measures through improvement rates in treatment adherence. Moreover, most of the studies performed included only naïve patients or a mixture of naïve and experienced patients. To our knowledge, data regarding the impact of adherence programs on long-term virological response in previously treated populations are scarce.^{5–7,19} Precisely, for this reason, in our study we have focused on the impact of an adherence program on HIV-1 suppression at 48 weeks in a multitreated and poorly adherent cohort of patients. Despite this adverse scenario, our multidisciplinary program achieved a 48.1% rate of success. Because our study was not randomized and had no comparative arm, we cannot evaluate the real impact of our adherence program in such a difficult to treat population. However, taking into consideration the results of other studies, the range of success varies from 54% to 61% in the short term.^{5–7,19} This range tends to

be lower when the follow-up time increases and, especially, when experienced patients are analyzed separately.^{5–7,19} According to these data, and bearing in mind that our study was focused exclusively on poorly adherent patients, our adherence program achieved a good percentage of success in this population. Social and demographic characteristics play an important role in adherence to HIV treatment. In our cohort, the risk of virologic failure at week 48 was 3.4-fold higher among patients with an active use of illicit drugs at study entry.

Although data vary from one study to another, it seems that subjective questionnaires are not the best technique to assess treatment compliance. Patients usually are reluctant to admit that they have forgotten some doses of medication; therefore, adherence percentage seems to be higher when calculated by subjective questionnaires.^{22–24} Therefore, most studies analyze adherence through pill count or pharmacy-dispensed units.^{25–28} In our experience, the ratio of bottle refills was a better predictor of achieving HIV suppression than the SMAQ. The low viral success, despite that 71% of the patients stated an adherence >90%, is an example.

Another possible reason for this discordance between a high percentage of self-reported adherence and a lower percentage of virologic success at 48 weeks could be the presence of resistance mutations prior to entry in the study, so

TABLE 2. VIROLOGIC SUPPRESSION AT WEEK 48 ACCORDING TO ADHERENCE PERCENTAGE

Adherence percentage	VL <50 copies/mL
According to SMAQ	
<30%	1/16 (6.3%)
30–60%	0/3 (0%)
60–90%	2/8 (25%)
>90%	55/66 (83.3%)
According to bottle refill per month during the study	
<0.3	0/9 (0%)
0.3–0.6	5/26 (19.2%)
0.6–0.9	12/33 (36.4%)
>0.9	45/56 (80.4%)

Results expressed in number and %.
SMAQ, Simplified Medication Adherence Questionnaire.

TABLE 3. MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION WITH SOCIAL, DEMOGRAPHIC, AND HAART FACTORS ASSOCIATED WITH VL <50 COPIES/ML AT WEEK 48

Variable	OR (95%CI)	p Value
HIV transmission by IVDU		0.199
Active use of illegal drugs		0.737
Treatment with methadone		0.270
PIs vs NNRTIs based regimen		0.902
HAART regimen with <5 pills b.i.d. vs. q.d. regimen	7 (0.92–53.6)	0.060
Not being adherent at week 1	12.5 (1.8–86.4)	0.010
Not being adherent at week 4		0.278
Bottle refill per month >0.90	22.1 (5.3–92.4)	<0.001

HAART, highly active antiretroviral therapy; IVDU, intravenous drug user; PI, protease inhibitor; NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

that patients could be receiving an ineffective treatment. The absence of a basal genotypic test in most of our patients is one of the limitations of our study. However, when adherence was measured through a more objective method such as the ratio of bottles refilled during the study, 43.4% of the patients had >90% of adherence, a percentage similar to the 48.1% of viral suppression at week 48 of follow-up. Therefore, although not having a genotype study is one of the limitations of our study, the correlation between adherence measured through bottle dispensation and the percentage of patients with VL <50 copies/mL at 48 weeks, supports the idea that most of our patients were receiving an effective treatment.

However, the multivariate analysis showed that having a ratio of bottle refill per month >0.9 during follow-up and receiving a b.i.d. regimen, were the only factors associated with an undetectable VL at week 48.

On the other hand, several studies have shown that once-daily regimens or treatments with fewer pills usually improve adherence to HAART.^{13,29,30} In our study, although not statistically significant, regimens with fewer pills tended to have a better virologic success in achieving an undetectable VL. However, b.i.d. regimens were statistically associated with VL <50 copies/mL at 48 weeks when compared with q.d. regimens. These results are in agreement with a recently reported meta-analysis that shows that q.d. regimens may improve HAART adherence in naïve patients, whereas no differences were seen in treatment-experienced patients and in switch strategies.³¹ Moreover, differences in the percentage of adherence between patients who took q.d. regimens and those who took b.i.d. regimens did not correspond to differences in rates of viral suppression when naïve and previously treated patients were analyzed together.³¹

There are other limitations to our study. First, this is a cohort study without a control group. However, taking into account that none of the patients included in the program was adherent at the moment of inclusion, we can assume that most of them would have remained poorly adherent if not for the program. Second, there is no cost-effectiveness analysis in the study. When measuring the cost effectiveness of adherence programs, the cost of the salary of a specialized nurse should be balanced with the higher cost of rescue HAART regimens, and the potential gains in the long term. On the other hand, taking into account the poor clinical outcome of untreated patients and the risk of HIV transmission from patients out of control, all efforts should be made to improve treatment adherence and to keep these patients linked to health and social providers. For all these reasons, investing economic resources in an adherence program may be cost effective, especially in the long term.

According to our results, the implementation of a multidisciplinary program to assure adherence in patients with a large experience with HAART and poor adherence to treatment is a useful tool to improve the viral success of antiretroviral treatment. Despite the existence of some self-fill questionnaires, objective methods such as pharmacy registries are the best option to corroborate adherence to treatment.

Acknowledgments

This work was partially funded by the RD12/0017/0003 project as part of the Plan Nacional I+D+i, Investigación

Científica, Desarrollo e Innovación, and cofinanced by IS-CIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

J.N. has received honoraria and speakers' fees from Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, and ViiV Healthcare. A.C. has received honoraria and speakers' fees from Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, and ViiV Healthcare. J.B. has received honoraria and speakers' fees from Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, and ViiV Healthcare. E.R. has received honoraria and speakers' fees from Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, and ViiV Healthcare. M.C. has received honoraria and speakers' fees from Abbvie, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, and ViiV Healthcare. V.F. has received honoraria and speakers' fees from Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, and ViiV Healthcare. M.P., M.F., A.T., E.C., and I.O. have no conflicts of interest.

References

1. Stewart A, Chan Carusone S, To K, et al. Causes of death in HIV patients and the evolution of an AIDS hospice: 1988–2008. *AIDS Res Treat* 2012;2012:390406.
2. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV-1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000;355:1158–1159.
3. Detels R, Tarwater P, Phair JP, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2001;15:347–355.
4. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21–30.
5. Low-Beer S, Yip B, O'Shaughnessy MV, et al. Adherence to triple therapy and viral load response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:360–361.
6. Liu H, Miller LG, Hays RD, et al. Repeated measures longitudinal analyses of HIV virologic response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity, and other factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:315–322.
7. Gross R, Bilker WB, Friedman HM, et al. Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load. *AIDS* 2001;15:2109–2117.
8. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000;14:357–366.
9. Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS* 2006;20:223–231.
10. Arnsten JHD, Grant RW, Gourevitch MN, et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med* 2002;17:377–381.
11. Samet JH, Horton NJ, Meli S, et al. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antivir Ther* 2005;10:83–93.

12. Harris J, Pillinger M, Fromstein D, et al. Risk factors for medication non-adherence in an HIV infected population in the Dominican Republic. *AIDS Behav* 2011;15:1410–1415.
13. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, et al. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010;24:2835–2840.
14. Gross R, Bellamy SL, Chapman J, et al. Managed problem solving for antiretroviral therapy adherence: a randomized trial. *JAMA Intern Med* 2013;173:300–306.
15. Bain-Brickley D, Butler LM, Kennedy GE, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD009513.
16. Simoni JM, Amico KR, Pearson CR, et al. Strategies for promoting adherence to antiretroviral therapy: A review of the literature. *Curr Infect Dis Rep* 2008;10:515–521.
17. Goldie SJ, Paltiel AD, Weinstein MC, et al. Projecting the cost-effectiveness of adherence interventions in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 2003;115:632–641.
18. Bozzette SA, Gifford AL. The economic viability of antiretroviral adherence interventions. *Am J Med* 2003;115:672–673.
19. Wohl AR, Garland WH, Valencia R, et al. A randomized trial of directly administered antiretroviral therapy and adherence case management intervention. *Clin Infect Dis* 2006;42:1619–1627.
20. Mathes T, Pieper D, Antoine SL, et al. Adherence-enhancing interventions for highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients—a systematic review. *HIV Med* 2013;14:583–595.
21. Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. *AIDS* 2002;16:605–613.
22. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: Comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001;33:1417–1423.
23. Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clin Trials* 2000;1:36–46.
24. Stratka RJ, Fish JT, Benson SR, et al. Patient self-reporting of compliance does not correspond with electronic monitoring: An evaluation using isosorbide dinitrate as a model drug. *Pharmacotherapy* 1997;17:126–132.
25. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy assessed by pharmacy claims predicts survival in HIV-infected South African adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:78–84.
26. Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1107–1110.
27. Fairley CK, Permana A, Read TR. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Med* 2005;6:366–369.
28. McMahon JH, Manoharan A, Wanke CA, et al. Pharmacy and self-report adherence measures to predict virological outcomes for patients on free antiretroviral therapy in Tamil Nadu, India. *AIDS Behav* 2013;17:2253–2259.
29. Airolidi M, Zaccarelli M, Bisi L, et al. One-pill once-a-day HAART: A simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:115–125.
30. Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1505–1514.
31. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, et al. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;48:484–488.

Address correspondence to:
Vicenç Falcó
Infectious Diseases Department
P^o Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona
Spain
E-mail: vfalco@vhebron.net

Article 2

Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment

Navarro J, Caballero E, Curran A, Burgos J, Ocaña I, Falcó V, Torrella A, Pérez M, Ribera E, Crespo M

Antivir Ther. 2016;21(4):345-52. doi: 10.3851/IMP3023.

Original article

Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment

Jordi Navarro^{1,2*}, Estrella Caballero³, Adrian Curran^{1,2}, Joaquin Burgos^{1,2}, Inma Ocaña¹, Vicenç Falcó^{1,2}, Ariadna Torrella^{1,2}, Mercè Pérez¹, Esteban Ribera^{1,2}, Manuel Crespo^{1,2}

¹Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

²Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain

³Microbiology and Parasitology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

*Corresponding author e-mail: jnavarro@vhebron.net

Background: Low-level viraemia (LLV) occurs in 20–40% of patients achieving viral suppression with antiretroviral therapy (ART). The risk of virological failure (VF: confirmed HIV RNA >200 copies/ml) in these patients is still a matter of debate.

Methods: This is a prospective cohort study in HIV-infected adults attending the HIV clinic of a tertiary care hospital in Spain. Patients with HIV RNA <25 copies/ml and stable ART for at least 6 months presenting LLV (defined as HIV RNA between 25–1,000 copies/ml) from January 2011 to January 2013 were included and followed until VF or end of follow-up in June 2014.

Results: A total of 300 out of 1,733 (17.3%) patients with undetectable viraemia for 4.2 years showed LLV: 25–50 copies/ml in 167 (55.7%) patients, 51–200 copies/ml in 111 (37%) and 201–1,000 copies/ml in

22 (7.3%) cases. After a median follow-up of 2.6 years, 23 (7.7%) patients presented VF. No patient with a single or multiple unconfirmed LLV went on to develop VF. HIV RNA >200 copies/ml (HR 59.6; 95% CI 15.7, 227), ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r)-based dual therapy (HR 10.2; 95% CI 2.1, 49.8) and PI/r monotherapy (HR 7.9; 95% CI 1.4, 43.3) were associated with VF. Persistent LLV, defined as HIV RNA <200 copies/ml in at least three consecutive samples, for at least 12 weeks, was detected in 27 (1.6%) patients and 14 (51.9%) of those evolved to VF.

Conclusions: Nearly one-fifth of patients on suppressive ART showed LLV and 8% of them developed VF. HIV RNA >200 copies/ml was the strongest predictor of VF. Over half of patients with persistent viraemia <200 copies/ml showed VF.

Introduction

The main objective of antiretroviral therapy (ART) is to achieve and maintain an undetectable HIV viral load [1,2]. Effective ART prevents not only disease progression and immune system impairment [3], but also avoids the emergence of antiretroviral drug resistance, which may jeopardize long-term ART effectiveness [4]. Nevertheless, HIV viral rebound with low-level viraemia (LLV; 25–1,000 copies/ml) may occur in up to 20 to 40% of patients who achieve viral suppression with ART [5–10].

Known factors associated with viral rebound are poor adherence to treatment, insufficient antiviral potency of the regimen used or concurrent diseases or vaccination [11]. However, in clinical practice, no apparent cause is found in many patients experiencing

viral rebound. Some data suggest that most episodes of transient viraemia represent normal biological and statistical variations around a mean viral load below the limit of quantification of the test used [12], and do not impact on clinical or virological outcome.

Nevertheless, contradictory data has been reported regarding the risk of virological failure (VF) in patients with LLV rebound [5–9]. VF occurred in 8–10% of patients with LLV in some studies [6,7] and the emergence of drug resistance mutations has been observed in these patients [13,14]. However, other studies showed no increased risk in patients with LLV as compared with those with persistent undetectable viral load [8,9].

Clinical guidelines recommend to confirm viral rebound in samples obtained 3–4 weeks apart and to

perform a drug resistance test in patients with confirmed viraemia over 200 copies/ml [1,2]. However, some patients show persistent low-level viraemia (pLLV) <200 copies/ml. Although viral load >200 copies/ml was found to be associated with resistance emergence and VF [13,15,16], there is scarce data regarding virological outcome in patients with pLLV <200 copies/ml [17,18]. Improvement in the performance of genotyping tests might help to uncover the emergence of resistance mutations in patients with HIV RNA <200 copies/ml [19–21]. Notwithstanding, no explanation for pLLV <200 copies/ml is found in a significant number of cases, and the optimal management of these patients remains unclear [1,2].

Herein, we retrospectively analysed the incidence of LLV (25–1,000 copies/ml) in a cohort of HIV-infected patients on stable suppressive ART, and studied the factors associated with LLV and the risk for VF. Furthermore, we analysed the incidence and the clinical outcome of patients with pLLV <200 copies/ml.

Methods

Patients

We conducted a cohort study in all HIV-infected adults attending the outpatient HIV clinic of the Vall d'Hebron University Hospital, a tertiary care centre in Barcelona (Spain). All patients with stable ART and HIV RNA <25 copies/ml for at least 6 months were included from January 2011 to January 2013, and prospectively followed until database closure on 30 June 2014.

According to routine care practice, patients had CD4⁺ T-cell count and viral load tests performed every 3 to 6 months, depending on the physician criteria.

LLV was defined as any detectable viraemia between 25–1,000 copies/ml during the period of inclusion. Transient viraemia (blip) was defined as a detectable HIV RNA level and subsequent return to undetectable levels. VF was defined as HIV RNA >200 copies/ml confirmed in two consecutive samples obtained 4 or more weeks apart [1,2]. Genotypic testing was performed in these patients.

Patients with detectable viraemia between 25–200 copies/ml in at least three consecutive samples separated 2–4 weeks after each other, within a period of at least 12 weeks, were considered to have pLLV.

Written informed consent was obtained from all participating patients and the study protocol was approved by the Ethics Committee of Vall d'Hebron University Hospital.

Variables

Demographic data (age, sex and race) as well as HIV-infection-related information (year of infection, risk factor for infection, initiation date of the first and

the last ART regimens, number of ARTs used prior to study entry, antiretroviral drugs used in the current treatment, date of the last detectable viraemia and HIV RNA levels following viral rebound) were recorded in an electronic database and extracted for analysis. Plasma HIV RNA level was evaluated by the NASBA method Nuclisens EasyQ HIV-1 (Biomérieux®, Marcy l'Etoile, France) with a lower limit of quantification of 25 copies/ml.

Genotypic resistance tests were performed using the Trugene HIV-1 genotyping kit (Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, Camberley, UK) at physician request in those patients with confirmed viral rebound.

Drug resistance-associated mutations were considered as defined by the International AIDS Society, USA guidelines [22].

Outcome measures

Primary objective: patients showing a low-level viraemic rebound are at higher risk for VF as compared with patients who maintained persistent viral suppression.

Secondary objectives: to evaluate the incidence of LLV in patients on suppressive ART and the risk of VF and factors associated with it in this group of patients. Other end points were to study the cumulative risk of VF among patients with LLV, the incidence of pLLV <200 copies/ml, factors associated with pLLV <200 copies/ml and the clinical outcome of these patients.

Statistical analyses

Categorical variables are described as numbers (proportions) and continuous variables as medians and IQR unless otherwise specified. T-test for unpaired data or Mann–Whitney U test was used to compare quantitative variables, and χ^2 test was used to compare categorical variables.

Incidence rate of VF was calculated as the number of events per 100 patients per year of follow-up. Differences in the risk of VF between patients with viral rebound, stratified by the level of viraemia, and those with undetectable viral load at study entry were calculated using the Mantel–Haenszel trend test and expressed as risk ratio (RR) and 95% CIs.

The cumulative risk of VF was calculated using Kaplan–Meier analysis with log-rank test for comparison between groups.

Predictors of VF among patients with LLV were identified by Cox regression analysis including all factors associated with it in the univariate analysis and those considered clinically relevant, using a conditional step-forward selection method with a $P < 0.1$ inclusion criteria.

Factors associated with pLLV <200 copies/ml were identified using a binomial logistic regression analysis.

In the final analysis we compared the risk of VF of patients showing detectable viral load with a group of patients randomly selected from those showing persistent viral suppression (HIV RNA <25 copies/ml) during the inclusion period (control group).

The estimated sample size of the control group needed to show a different risk of VF as compared to those with LLV was 203. For this estimation we used a non-equity method, assuming a risk of VF of 2% among patients with undetectable viral load and 8% in those with LLV; a 5% alpha error, statistical power of 85% and a drop-out rate of 10%.

IBM SPSS statistics software for Windows (Version 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for statistical analyses. All *P*-values were two-tailed.

Results

From a total of 1,733 patients attending the outpatient clinic during the study period, 300 (17.3%) met the inclusion criteria and were included as cases, and 203 patients as controls. Baseline characteristics are summarized in Table 1. Patients included in the control group had similar baseline characteristics, except for a shorter time with

Table 1. Baseline characteristics

	LLV (<i>n</i> =300)	Control (<i>n</i> =203)
Male gender	228 (76)	142 (70)
Age, years	47 (42–51)	47 (41–52)
HIV risk factor		
IDU	114 (38)	72 (35.5)
Heterosexual	87 (29)	76 (37.4)
MSM	73 (24.3)	43 (21.2)
Blood transfusion	7 (2.3)	8 (3.9)
MTCT	5 (1.7)	–
Unknown	14 (4.7)	4 (2)
Race		
Caucasian	278 (92.7)	188 (92.6)
Hispanic	13 (4.3)	13 (6.4)
Black	8 (2.7)	2 (1)
Asian	1 (0.3)	–
Median time with HIV infection, years	15.3 (9–20.8)	12.4 (6–19) ^a
Median time with HIV RNA<25 copies/ml, years	4.2 (2.4–7.1)	4.2 (2.6–7.3)
Median time on current cART, years	3 (1.6–4.8)	2.8 (1.3–4.9)
Plasma viraemia at study entry		
25–50 copies/ml	167 (55.7)	NA
51–200 copies/ml	111 (37)	NA
201–1,000 copies/ml	22 (7.3)	NA
Current antiretroviral regimen		
2 NRTIs + 1 NNRTIs	155 (51.7)	124 (61.1)
2 NRTIs + 1 PI/r	75 (25)	52 (25.6)
2 NRTIs + 1 INSTI	8 (2.7)	–
PI/r monotherapy	16 (5.3)	9 (4.4)
PI/r-based dual therapy	24 (8)	10 (4.9)
3 NRTIs	8 (2.7)	2 (1)
Complex antiretroviral regimens ^b	14 (4.7)	6 (3)
Number of previous regimens prior to current cART		
2 NRTIs + 1 NNRTIs	1 (0–3)	2 (0–3)
2 NRTIs + 1 PI/r	4 (2–6)	3 (1–5)
2 NRTIs + 1 INSTI	6 (2–9)	–
PI/r monotherapy	6 (3–8)	4 (3–6)
PI/r-based dual therapy	6 (3–9)	6 (4–8)
3 NRTIs	2 (1–4)	6 (6–6)
Complex antiretroviral regimens ^b	9 (7–11)	8 (5–10)

Results are expressed as *n* (%) or median (IQR). ^a*P*<0.05 by t-test for impaired data. ^bComplex antiretroviral regimens: treatments containing three drugs from three different families. cART, combined antiretroviral treatment; IDU, intravenous drug user; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; MSM, men who have sex with men; MTCT, mother-to-child transmission; NA, not applicable; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor; PI/r, ritonavir-boosted protease inhibitor.

HIV infection (12.4 versus 15.3 years; $P \leq 0.01$). However, there were no differences in time with undetectable viral load, number of previous ART regimens or the kind of current ART combination.

Viral rebound with LLV was seen in 12.2 patients per 100 patient-years (95% CI 10.8, 13.6). Regarding the viraemia level at study entry, 167 (55.7%) patients presented HIV RNA between 25–50 copies/ml, HIV RNA between 51–200 copies/ml was detected in 111 (37%) patients and it was between 201–1,000 copies/ml in 22 (7.3%) cases. Most patients ($n=189$; 63%) had a unique episode of transitory LLV, also referred to as a blip, and 33 (11%) patients had two or more intermittent episodes of LLV during follow-up. In total, 78 (26%) patients had LLV in two or more consecutive samples.

After a median follow-up of 2.6 (IQR 2.1–3.2) years, 23 patients (7.7%; 95% CI 5.2, 11.2) with LLV presented VF, whereas it occurred in only 3 patients (1.5%; 95% CI 0.5, 4) in the control group.

The incidence of VF was 0.4 cases per 100 patients per year among patients with suppressed viral load at study entry (Table 2). In comparison with them, the risk of VF was higher, although non-statistically significant, in patients with HIV RNA between 25–50 copies/ml (RR 2.68; 95% CI 0.64, 11.2) and in those with HIV RNA between 51–200 copies/ml (RR 2.51; 95% CI 0.51, 12.4), and was significantly higher among patients with baseline viral load >200 copies/ml (RR 73.9; 95% CI 21.4, 255.3; Mantel–Haenszel trend test; $P < 0.001$; Table 2). The cumulative risk of VF during follow-up significantly varied according to the viraemia level at viral rebound (Table 3; Figure 1).

Median (IQR) time with undetectable HIV RNA previous to study entry was shorter in those patients

with VF, 3.8 (1.5–4.9) years as compared with those that regained viral suppression, 4.3 (2.6–7.4) years ($P=0.019$).

In a multivariate analysis – adjusted by time with current ART, the number of previous regimens, standard triple therapies based either on protease inhibitors (PIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) or integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), and time with undetectable viraemia – viral rebound with HIV RNA >200 copies/ml (HR 266; 95% CI 61, 1,150; $P < 0.01$), PI/r-based dual therapy (HR 6.7; 95% CI 1.6, 28.9; $P=0.01$) and PI/r monotherapy (HR 5.0; 95% CI 1.2, 5.2; $P=0.05$) were independently associated with VF. In addition, a trend for a higher risk of VF patients was seen among those receiving complex antiretroviral regimens (Table 4).

By contrast, no failures were observed among patients with one or more episodes of transient LLV during the study period, irrespective of the viraemia level. Target sample was successfully amplified on genotypic analysis in seven patients with VF, but only two of them showed emergence of resistance-associated mutations.

Persistent LLV <200 copies/ml (detectable viraemia in three or more samples within a period of at least 12 weeks) was seen in 27 (1.6%) patients. Of them, 14 (51.9%) evolved to VF; 5 (18.5%) patients regained viral suppression to less than 25 copies/ml, keeping the same ART, and the remaining 8 (29.6%) patients achieved viral suppression following empirical ART change. A shorter time with undetectable viral load prior to study entry was the only factor associated with pLLV (RR 1.2; 95% CI 1.03, 1.42; $P=0.019$).

Genotypic analysis was performed in 6 out of 14 (43%) patients with VF in this group, but sample amplification was achieved in only one patient, showing new

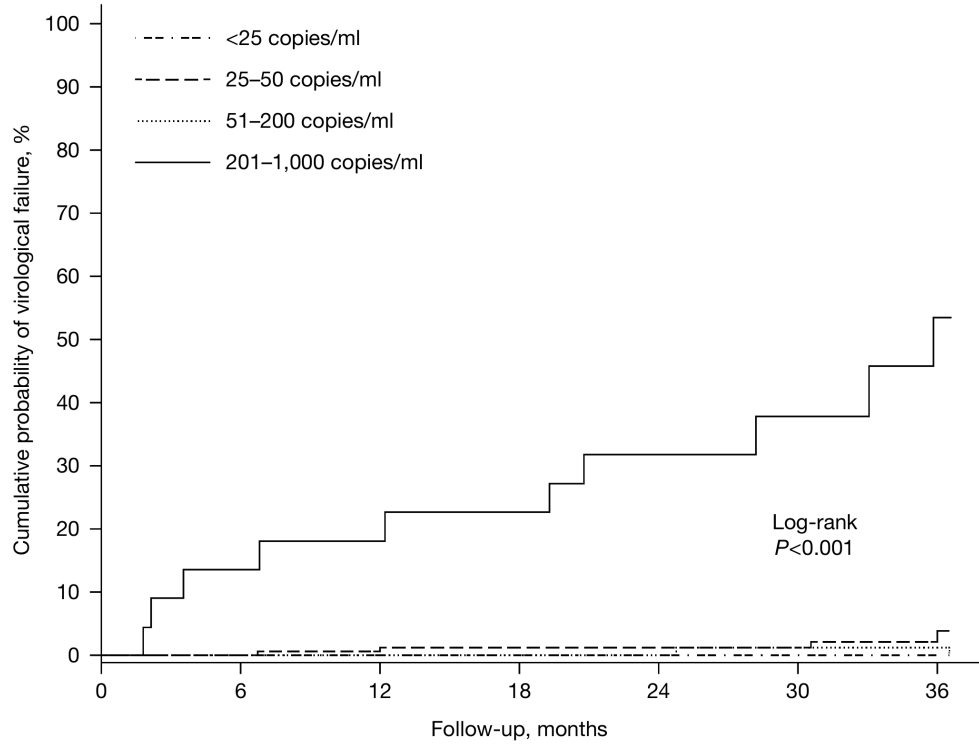
Table 2. Incidence of virological failure stratified by HIV RNA level at study entry

	HIV RNA <25 copies/ml ($n=203$)	HIV RNA 25–50 copies/ml ($n=167$)	HIV RNA 51–200 copies/ml ($n=111$)	HIV RNA 201–1,000 copies/ml ($n=22$)
Events, n (%)	3 (1.5)	5 (3)	3 (2.7)	15 (68.2)
Follow-up, years	701	436	279	47
Incidence of virological failure per 100 patient-years of follow-up (95% CI)	0.43 (0.08, 1.25)	1.15 (0.37, 2.67)	1.07 (0.22, 3.14)	31.6 (17.7, 52.2)
Relative risk (95% CI)	Reference	2.68 (0.64, 11.2)	2.51 (0.51, 12.4)	73.9 (21.4, 255.3)

Table 3. Cumulative probability of virological failure stratified by HIV RNA level at study entry

	12 months	24 months	36 months
HIV RNA <25 copies/ml (95% CI)	0	0	0.5% (0, 1.5)
HIV RNA 25–50 copies/ml (95% CI)	2.2% (0, 4.7)	3.8% (0, 7.7)	5.7% (0.4, 11)
HIV RNA 51–200 copies/ml (95% CI)	0	1.2% (0, 3.5)	6.1% (0, 15.7)
HIV RNA 201–1,000 copies/ml (95% CI)	22.7% (5.3, 40.1)	38% (16.8, 59.2)	61.3% (36.6, 86)

Figure 1. Cumulative probability of virological failure according to baseline HIV RNA level strata



<25 copies/ml	n=203	203	203	203	203	203	202
25–50 copies/ml	n=166	166	164	160	135	96	61
51–200 copies/ml	n=111	110	109	103	87	59	33
201–1,000 copies/ml	n=22	19	18	17	15	10	6

Table 4. Factors associated with virological failure (Cox proportional hazards regression analyses)

	Univariate model HR	Multivariate model 95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Plasma viraemia						
Undetectable	1	–	–	1	–	–
25–50 copies/ml	5	1, 23.7	0.04	4.5	0.9, 22	0.07
51–200 copies/ml	5.8	1.1, 30.1	0.04	3.5	0.7, 18.9	0.14
201–1,000 copies/ml	164	43.7, 614	<0.01	265.8	61, 1,150	<0.01
Time with HIV RNA<25 copies/ml, per year	0.84	0.7, 1	0.03	0.85	0.7, 1	0.06
Time on current ART, per year	0.9	0.7, 1.1	0.33	–	–	–
Number of previous ARTs	1.1	1, 1.3	0.02	–	–	–
Antiretroviral regimen						
Standard triple therapy ^a	1	–	–	1	–	–
PI/r monotherapy	1.9	0.4, 8.4	0.38	5	1, 25.2	0.05
PI/r-based dual therapy	2.3	0.7, 7.9	0.18	6.7	1.6, 28.9	0.01
Complex antiretroviral regimens or 3 NRTIs	1.7	0.4, 7	0.5	4.8	0.9, 26.3	0.07

^aStandard triple therapy: two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a third drug, either a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r) or an integrase strand transfer inhibitor. ART, antiretroviral treatment; HR, hazard ratio.

resistance mutations associated with drugs included in the failing regimen.

Discussion

In our study, including HIV-infected patients on suppressive ART for a median time of 4.2 years, viral rebound with LLV was seen in 12.2 patients per 100 patients per year. These results are in keeping with previous reported data [5–10]. Higher rates of LLV, up to 40%, reported in other studies [7,10], could be explained by the shorter time with viral suppression of patients included in those studies [7,10]. In addition, a more intensive plasma sampling than usual in routine care might increase the probability of detecting LLV [12].

In agreement with previous data [6,7,23], in our study, 8% of the patients with LLV evolved to VF after a median follow-up of 2.6 years. However, the level of viraemia at viral rebound was the main determinant of VF.

The risk of VF was 74-fold higher in patients with viraemia between 201 and 1,000 copies/ml as compared to that observed in patients with viraemia <25 copies/ml at study entry. Furthermore, in agreement with previously reported data [18,24], a higher risk of VF, over 2.5-fold higher, was observed among patients with detectable viraemia <200 copies/ml in our study, although differences were not statistically significant. These results are very reassuring and further validate guideline recommendations to consider a virological rebound as clinically relevant in patients with HIV RNA >200 copies/ml [2].

In previous studies, including patients on triple therapy with two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors plus either a PI/r or an NNRTI, no association between ART and VF was proven [6,8,9]. However, antiretroviral drug combinations used in routine care might vary widely and non-standard regimens are frequently used in simplification, switching or salvage strategies. In our cohort, patients on PI/r monotherapy or PI/r-based dual therapy were at higher risk for VF. PI/r monotherapy might be a valid alternative to avoid NRTI-related toxicity in patients with no previous PI failure and nadir CD4⁺ T-cell count above 200 cells/mm³ [1,25]. However, the risk of VF with this strategy is higher as compared to triple therapy [26,27]. Similarly, although a PI/r-containing dual therapy might be useful as a switch strategy to avoid toxicity or to improve convenience, the risk of VF may increase on dual regimens with less than two fully active drugs [28]. Worth noting is that most patients with PI/r monotherapy or PI/r-based dual therapy in our cohort were multi-experienced and had received a median of 6 different regimens prior to the study inclusion. In addition, the shorter median time (2.8 years) with undetectable

viral load previously to PI/r-based dual therapy simplification compared to patients with triple regimens (4.6 years) could contribute to explaining the higher VF rate among these patients [28].

The likelihood of VF was also higher, although not statistically significant, among patients receiving complex regimens containing drugs from three different families or combination of three NRTIs. Even though adherence was not specifically evaluated in our study, long-term adherence to complex regimens is a big challenge and could contribute to explaining the increased risk of VF in these patients. Switching to a simpler PI/r-containing dual regimen might be useful to avoid treatment fatigue and to keep long-term viral suppression in patients taking complex regimens [28], but improvement in convenience must be balanced against the risk of VF.

On the other hand, almost 2% of the patients followed in our cohort experienced pLLV <200 copies/ml. The optimal management of these patients remains to be established. Sample amplification is a challenge in patients with viraemia <200 copies/ml, and when the target is successfully amplified resistance-associated mutations are often not detected, as it happened in this and in previous studies [19]. Consequently, no obvious cause for persistent viraemia may be identified in most cases in clinical practice. Although the risk of resistance mutation emergence is believed to be low [29], some studies have shown that viraemia at this low level is associated with selection of drug resistance mutations [30] and subsequent VF [31]. In our study, in agreement with previous data [15–17], more than 50% of patients pLLV <200 copies/ml eventually experienced VF.

Some limitations in our study are to be noted. A drug resistance test was not performed in three-quarters of our patients upon experiencing VF. Consequently, we could not evaluate the risk of resistance mutation emergence in this population. Difficulties in obtaining consistent results in patients with LLV may prevent physicians from ordering a genotype analysis and prompt them to make an empirical treatment change. However, current genotyping methods provide reliable results in patients with viraemia between 50–1,000 copies/ml that might be informative about emerging drug resistance mutations [19,20] and useful for predicting virological outcome [14].

In summary, almost 20% of HIV-infected patients on prolonged suppressive ART experienced LLV, and 8% of them evolved to VF. Patients with HIV RNA >200 copies/ml, those taking PI/r monotherapy or PI/r-based dual therapy were at higher risk for VF. As compared with patients who entered the study with suppressed viral load, the risk of VF was also higher, although not statistically significant, among patients with detectable 25–200 copies/ml. 2% of patients showed persistent

LLV <200 copies/ml and more than 50% of them eventually experienced VF.

Acknowledgements

This work has been partially funded by the RD12/0017/0003 project as part of the Plan Nacional R+D+I and cofinanced by ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Disclosure statement

JN has received honoraria and speakers' fees from Bristol-Myers Squibb, Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, ViiV, Roche Farma and GlaxoSmithKline. AC has received honoraria, speakers' fees, and/or funds for research from Bristol-Myers Squibb, Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, ViiV, Roche Farma and GlaxoSmithKline. JB has received honoraria and speakers' fees from Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, ViiV and Roche Farma. VF has received honoraria, speakers' fees, and/or funds for research from Bristol-Myers Squibb, Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, ViiV and Roche Farma. ER has received honoraria, speakers' fees, and/or funds for research from Bristol-Myers Squibb, Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, ViiV, Roche Farma and GlaxoSmithKline. MC has received consultancy fees from Gilead, ViiV, MSD, research grants from Gilead, ViiV, MSD and Janssen and payment for lectures including service on speakers bureaus from Gilead, ViiV, BMS, Abbot and Janssen-Cilag. EC, IO, AT and MP have no conflict of interests to declare.

References

- Expert Panel of GeSIDA the National Aids Plan, Berenguer J, Polo R, *et al.* Executive summary of the GeSIDA/National AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; **32**:447–458.
- 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. (Accessed December 2015.) Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Rajasuriar R, Wright E, Lewin SR. Impact of antiretroviral therapy (ART) timing on chronic immune activation/inflammation and end-organ damage. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; **10**:35–42.
- Crouzat F, Benoit A, Kovacs C, *et al.* Time to virologic failure for patients taking their first antiretroviral regimen and the subsequent resistance profiles. *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:19757.
- Cohen C. Low-level viremia in HIV-1 infection: consequences and implications for switching to a new regimen. *HIV Clin Trials* 2009; **10**:116–124.
- García-Gascó P, Maida I, Blanco F, *et al.* Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**:699–704.
- Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, *et al.* Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; **16**:1967–1969.
- Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, *et al.* Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. *AIDS* 2002; **16**:2035–2041.
- Havlíř DV, Bassett R, Levitan D, *et al.* Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001; **286**:171–179.
- Mocroft A, Ruiz L, Reiss P, *et al.* Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; **17**:1741–1751.
- Günthard HF, Wong JK, Spina CA, *et al.* Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000; **181**:522–531.
- Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, *et al.* Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005; **293**:817–829.
- Aleman S, Soderberg K, Visco-Comandini U, Sitbon G, Sonnerborg A. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS* 2002; **16**:1039–1044.
- Gonzalez-Serna A, Min JE, Woods C, *et al.* Performance of HIV-1 drug resistance testing at low-level viremia and its ability to predict future virologic outcomes and viral evolution in treatment-naive individuals. *Clin Infect Dis* 2014; **58**:1165–1173.
- Karlsson AC, Younger SR, Martin JN, *et al.* Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS* 2004; **18**:981–989.
- Sungkanuparph S, Groger RK, Overton ET, Fraser VJ, Powderly WG. Persistent low-level viraemia and virological failure in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006; **7**:437–441.
- Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis* 2013; **57**:1489–1496.
- Henrich TJ, Wood BR, Kuritzkes DR. Increased risk of virologic rebound in patients on antiviral therapy with a detectable HIV load <48 copies/ml. *PLoS ONE* 2012; **7**:e50065.
- Parra-Ruiz J, Alvarez M, Chueca N, *et al.* [Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistent low-level viremia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; **27**:75–80. Spanish.
- Santoro MM, Fabeni L, Armenia D, *et al.* Reliability and clinical relevance of the HIV-1 drug resistance test in patients with low viremia levels. *Clin Infect Dis* 2014; **58**:1156–1164.
- Waters L, Mandalia S, Asboe D. Successful use of genotypic resistance testing in HIV-1-infected individuals with detectable viraemia between 50 and 1000 copies/ml. *AIDS* 2006; **20**:778–779.
- Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, *et al.* 2014 Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2014; **22**:642–650.
- Mira JA, Macias J, Nogales C, *et al.* Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther* 2002; **7**:251–256.

24. Doyle T, Smith C, Vitiello P, *et al.* Plasma HIV-1 RNA detection below 50 copies/ml and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012; **54**:724–732.
25. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. Version 7.02. (Updated June 2014. Accessed October 2015.) Available from www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf
26. Arribas J, Girard PM, Paton N, *et al.* Efficacy of PI monotherapy versus triple therapy for 1964 patients in 10 randomised trials. *J Int AIDS Soc* 2014; **17**:19788.
27. Paton N, Stohr W, Arenas-Pinto A, *et al.* Randomised controlled trial of a PI monotherapy switch strategy for long-term HIV management. *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 22–25 February 2014, Boston, MA, USA. Abstract 550LB.
28. Burgos J, Crespo M, Falco V, *et al.* Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**:2479–2486.
29. Ribaldo H, Lennox J, Currier J, *et al.* Virologic failure endpoint definition in clinical trials: is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/ml better than <50 copies/ml? An analysis of ACTG studies. *16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 8–11 February 2009, Montreal, Canada. Abstract 580.
30. Taiwo B, Gallien S, Aga E, *et al.* Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011; **204**:515–520.
31. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, *et al.* Sustained antiretroviral effect of raltegravir at week 156 in the BENCHMRK studies, and exploratory analysis of late outcomes based on early virologic responses. *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 16–19 February 2010, San Francisco, CA, USA. Abstract 515.

Accepted 18 December 2015; published online 12 January 2016

Article 3


Effectiveness of Once/Day Dolutegravir Plus Boosted Darunavir as a Switch Strategy in Heavily Treated Patients with Human Immunodeficiency Virus

Navarro J, Santos JR, Silva A, Burgos J, Falcó V, Ribera E, Imaz A, Curran A

Pharmacotherapy. 2019 Apr;39(4):501-507. doi: 10.1002/phar.2227

BRIEF REPORT

Effectiveness of Once/Day Dolutegravir Plus Boosted Darunavir as a Switch Strategy in Heavily Treated Patients with Human Immunodeficiency Virus

Jordi Navarro,^{1,2,3,*}  José Ramón Santos,^{4,5} Ana Silva,⁶ Joaquin Burgos,^{1,2} Vicenç Falcó,^{1,2} Esteban Ribera,^{1,2} Arkaitz Imaz,⁶ and Adrian Curran^{1,2}

¹Infectious Diseases Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ²Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain; ³Medicine Department, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Fundació Lluita contra la Sida, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ⁵Infectious Diseases Department, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ⁶HIV and STI Unit, Infectious Diseases Department, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

STUDY OBJECTIVE Dual therapy with once/day dolutegravir (DTG) plus boosted darunavir (DRV/b) may be a suitable and effective strategy with a high genetic barrier to resistance in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). Our aim was to evaluate the effectiveness of DTG plus DRV/b (DTG+DRV/b) as a switch strategy in HIV-infected patients, irrespective of their history of virologic failure (VF).

DESIGN Multicenter retrospective cohort study.

SETTING Human immunodeficiency outpatient treatment clinics at three university hospitals in Spain.

PATIENTS Fifty HIV-infected adults who had a stable antiretroviral treatment (ART) regimen and an undetectable viral load for at least 6 months, and whose ART was switched to once/day DTG+DRV/b between January 2015 and January 2018 were included in the analysis. Historical genotype at the time of VF was available in 44 patients.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS Patients were followed until VF or treatment discontinuation for any reason. The primary outcome was the percentage of patients with a viral load of 50 copies/mL or lower at the last follow-up visit. Secondary outcomes included changes in CD4⁺ cell count, lipid profile, and renal function. Of the 50 patients included, median time of viral suppression was 52 months (interquartile range [IQR] 18–103 mo) and nadir CD4⁺ 89 cells/mm³ (IQR 37–241 cells/mm³). Patients had a history of a median of 8 ART combinations (IQR 4–11 combinations) and 3 VFs (IQR 2–8 VFs). The historical genotypes from 44 patients showed 41 patients (93.2%) with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI) resistance-associated mutations (RAMs), 32 (72.7%) with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) RAMs, and 12 (27.3%) with primary protease inhibitor (PI) RAMs; 7 (15.9%) had darunavir RAMs, and no patients had baseline integrase strand transfer inhibitor RAMs. Thirty-seven patients (84.1%) had resistance to at least two antiretroviral classes. After a median of 25 months (IQR 17–28 mo) of follow-up, 49 patients (98%) maintained a viral load of 50 copies/mL or lower, and 1 patient (2%) had VF. No new RAMs emerged at VF. At week 4, serum creatinine concentration increased a median of 0.12 mg/dl (0.03–0.23 mg/dl). At last visit, total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels increased by a median of 9 mg/dl (IQR –18 to 40 mg/dl) and 16 mg/dl (IQR –9 to 40 mg/dl), respectively, whereas CD4⁺ cell count remained stable (median +13 cell/mm³).

CONCLUSION In this cohort of heavily treated HIV-infected patients with virologic suppression, switching to the combination of DTG+DRV/b was a convenient regimen that was highly effective and had good tolerability.

KEY WORDS simplification treatment, experienced patients, dual therapy, HIV, dolutegravir, darunavir, antiretrovirals.

(Pharmacotherapy 2019;**(**):**_**) doi: 10.1002/phar.2227

Antiretroviral treatment (ART) guidelines recommend the use of three active drugs to treat human immunodeficiency virus (HIV) infection in both treatment-naïve and treatment-experienced patients.^{1, 2} ART-related toxicity or the presence of virologic failure (VF) can drive an ART change. Nonstandard ARTs may include complex regimens that usually entail high pill burden and/or twice/day administration,³ and frequently recycled or partially active drugs.⁴

Several clinical trials evaluated the efficacy of switching stable HIV-infected patients to dual therapies based on protease inhibitors (PIs) plus lamivudine (3TC) to avoid toxicities.⁵⁻⁷ All of them have shown high virologic success, although patients with previous VF were excluded. In patients with prior VF, data regarding the efficacy of switching to dual therapies are scarce, and thus many of these patients receive complex ART regimens.³ Some observational studies have shown high rates of virologic success after switching treatment-experienced patients to a PI-based dual therapy.^{8, 9} However, in a 2016 clinical trial that included virologically suppressed patients who received salvage regimens consisting of three to five antiretroviral drugs, the withdrawal of the nonactive nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) did not demonstrate noninferiority

compared with maintaining the baseline regimen.⁴

Darunavir boosted (DRV/b) with either ritonavir (DRV/r) or cobicistat (DRV/c) is a PI with a high potency and genetic barrier to resistance both in vitro¹⁰ and in clinical trials.^{11, 12} Furthermore, it can be taken once/day when there are no DRV resistance-associated mutations (RAMs).¹³ Therefore, DRV has been the cornerstone in many simplification⁷ and salvage regimens.^{9, 14}

Dolutegravir (DTG), the newest integrase strand transfer inhibitor (INSTI), showed not only high efficacy and tolerability in treatment-naïve¹⁵ and treatment-experienced¹⁶ patients, but it also has a high genetic barrier to resistance and a pharmacokinetic profile that allows once/day administration in patients without prior failure to other INSTIs.¹⁶ In addition, a recent clinical trial that included more than 500 patients demonstrated its efficacy in dual therapy along with rilpivirine (RPV) in virologically suppressed patients without previous VF.¹⁷

The combination of DTG plus DRV/c or DRV/r could be a regimen with a high genetic barrier to resistance and includes two potent, well-tolerated once/day drugs. Therefore, our aim was to evaluate the effectiveness of DTG plus DRV/b as a switch strategy in HIV-infected patients, irrespective of their history of VF.

Methods

Study Design, Setting, and Patient Population

We conducted a multicenter retrospective cohort study at three university hospitals in Catalonia, Spain. We included all HIV-infected patients who visited the HIV outpatient clinics and were switched to once/day DTG+DRV/b and met the following inclusion criteria: age 18 years or older, had a stable ART regimen for 6 months or longer, and had a viral load (VL) of 50 copies/ml or lower for 6 or more months before the switch occurred. Patients were followed until VF or treatment discontinuation for any reason. According to routine care practice and physician criteria, blood tests were performed every 3–6 months in these patients.

Conflict of interest/Financial disclosure: J. Navarro has received honoraria and/or speakers' fees from Abbvie, Gilead, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, and ViiV Healthcare outside of the submitted work; J.R. Santos has received research funding, consultancy fees, and lecture sponsorships from and has served on advisory boards for Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, and ViiV Healthcare; J. Burgos, V. Falcó, E. Ribera, and A. Curran have received honoraria and/or speakers' fees from Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, and ViiV Healthcare outside of the submitted work; A. Imaz has received financial compensation for lectures, consultancies, educational activities, and funds for research from Abbvie, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, and ViiV Healthcare outside of the submitted work; A. Silva has no conflicts of interest to declare for this article.

*Address for correspondence: Jordi Navarro, Infectious Diseases Department, Hospital Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; e-mail: jnavarro@vhebron.net.

© 2019 Pharmacotherapy Publications, Inc.

Ethics

This study was conducted in accordance with local ethical and legal requirements. The study protocol (VIH-DDS-2017-01) was approved by each hospital's local ethics committee and the Spanish Agency for Medicines and Healthcare Products (AEMPS). The study was conducted according to the Good Clinical Practice Guidelines.

Variables

Demographic data, HIV-related information, lipid profiles (cholesterol, high-density lipoprotein [HDL] cholesterol, low-density lipoprotein [LDL] cholesterol, and triglyceride levels), and kidney function tests (serum creatinine concentration and glomerular filtration rate as calculated by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) were recorded in an electronic database and extracted for analysis. Genotyping tests obtained at previous VF were evaluated, and RAMs detected by Sanger population sequencing were considered as defined by the International Antiviral Society-USA guidelines.¹⁸

In Spain, INSTI RAMs were not tested routinely for standard HIV genotypes before the appearance of the first INSTI. However, since the appearance of raltegravir, testing for INSTI RAMs has become routine in all patients with VF while receiving an INSTI-based regimen. Therefore, all the patients in the study with a prior failure to INSTI had a genotype including INSTI RAMs.

Outcome Measures

The primary outcome was once/day DTG+DRV/b effectiveness, defined as the percentage of patients with a VL of 50 copies/ml or lower at last follow-up visit. A sensitivity analysis of effectiveness in those patients with documented resistance to at least two antiretroviral classes was performed.

Secondary outcomes included treatment safety, defined as discontinuations due to adverse events. Furthermore, frequency of blips (transient positive viremia) and changes in CD4⁺ cell count, lipid profile, and kidney function were analyzed.

Statistical Analysis

Categorical variables were described as numbers (proportions), and continuous variables

were described as medians and interquartile ranges (IQRs) unless otherwise specified. A *t* test for paired data and the Wilcoxon signed rank test were used to compare quantitative variables. The χ^2 test and Fisher exact test were used to compare categorical variables. Effectiveness (percentage of patients with a VL of 50 copies/ml or lower), with 95% confidence intervals (CIs), was calculated by on-treatment analysis censoring treatment discontinuations due to switching, drug-drug interactions, adverse effects, or deaths. Treatment cessations were analyzed one by one to detect any masked VF.

IBM SPSS statistics software for Windows, v.21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), was used for the statistical analyses.

Results

Baseline Characteristics

Fifty patients were included in the study, with 44 (88%) receiving darunavir boosted with cobicistat. Table 1 summarizes the baseline characteristics including treatment regimen before the switch to DTG+DRV/b. Treatment simplification was the main reason for initiating DTG+DRV/b (42 patients [84%]). Other reasons were bone and renal toxicity (4 patients [8%] and 3 patients [6%], respectively) and drug-drug interactions with hepatitis C treatment (1 patient [2.6%]). All patients had a history of VF, with a median of 3 VFs (IQR 2–8 VFs). Historical genotypes available in 44 patients (88%) showed that 41 patients (93.2%) had RAMs to NRTIs, 32 (72.7%) had RAMs to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), and 12 (27.3%) had primary RAMs to PIs; 7 patients (15.9%) had RAMs to DRV. No patients had RAMs to INSTI. Thirty-seven (84.1%) of the 44 patients had RAMs to two or more ARV classes. Figure 1 shows the prevalences of the most relevant RAMs.

Effectiveness and Safety

After a median follow-up of 25 months (IQR 17–28 mo), 98% (49/50) of the patients maintained viral suppression (95% CI 89.5–99.6). Ten patients (20%) showed blips during follow-up. Virologic failure occurred in one patient (2%) who discontinued treatment and was lost to follow-up; once he returned to the clinic, the same regimen was reintroduced and VL was suppressed. There were four treatment discontinuations (8%), with all of them occurring with the

Table 1. Baseline Characteristics of the 50 Study Patients

Characteristic	Data
Male sex	32 (64)
Age, yrs	52 (45–55)
HIV infection duration, yrs	24 (16–27)
Viral load \leq 50 copies/mL, mo	52 (18–103)
History of prior AIDS-defining disease	18 (36)
CD4 ⁺ nadir, cells/mm ³	89 (37–241)
CD4 ⁺ cell count, cells/mm ³	565 (335–850)
ART regimen, before switch to DTG+DRV/b	
Two NRTIs + PI/NNRTI/INSTI	8 (16)
Three-antiretroviral family regimen	18 (36)
PI-based dual therapy	21 (42)
PI-based monotherapy	2 (4)
Four-drug regimen	1 (2)
Twice/day administration of drug regimen	14 (28)
No. of pills in ART before switch to DTG+DRV/b	4 (3–5)
No. of previous ART combinations	8 (4–11)
No. of previous VFs	3 (2–8)
No. of previous NRTIs/Prior NRTI failure	6 (4–7)/47 (94)
No. of previous NNRTIs/Prior NNRTI failure	2 (1–2)/42 (84)
PI experienced/Prior PI failure	48 (96)/37 (74)
INSTI experienced/Prior INSTI failure	25 (50)/7 (14)
Enfuvirtide experienced	4 (8)
Serum creatinine concentration, mg/dl	0.94 (0.78–1.05)
eGFR by CKD-EPI equation, ml/min	89 (69.3–90)
Total cholesterol, mg/dl	190 (149–226)
LDL cholesterol level, mg/dl	111 (76–140)
HDL cholesterol level, mg/dl	46 (39–57)
Triglyceride level, mg/dl	130 (82–213)

AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; ART = antiretroviral treatment; CKI-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DTG+DRV/b = dolutegravir (DTG) plus boosted darunavir; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HDL = high-density lipoprotein; HIV = human immunodeficiency virus; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LDL = low-density lipoprotein; NNRTI = nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTIs = nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; VF = virologic failure.

Data are no. (%) of patients or median (interquartile range) values.

last VL of 50 copies/ml or lower: one patient (2%) with persistent insomnia that led to ART change, one patient (2%) had his treatment switched to tenofovir alafenamide/emtricitabine/elvitegravir-cobicistat to improve adherence, and two patients (4%) died due to bacterial peritonitis and a pancreatic neoplasm, respectively.

There were 37 patients (74%) with RAMs to two or more ARV classes including 12 patients (24%) with RAMs to PIs plus another ARV family. At the end of follow-up, all of them kept suppressed viremia.

Regarding renal function, serum creatinine concentration increased by a median of 0.12 mg/dl (IQR 0.03–0.23 mg/dl, $p = 0.011$), and

estimated glomerular filtration rate decreased by 1.4 ml/minute (IQR 0–18.5 ml/min, $p = 0.013$) at week 4 and remained stable during follow-up. An increase in total cholesterol level (9 mg/dl [IQR –18 to 40 mg/dl], $p = 0.019$) and LDL cholesterol level (16 mg/dl [IQR –9 to 40 mg/dl], $p = 0.019$) was observed at the end of follow-up. There were no significant changes in CD4⁺ cell count (+16 cells/mm³), HDL cholesterol level (0 mg/dl), or triglyceride level (–23.8 mg/dl).

Fourteen patients (28%) were receiving a twice/day regimen before the switch. The median pill burden was reduced from a median of 4 tablets (IQR 3–5) to 2 tablets after the change.

Discussion

In our cohort of heavily treated patients with a long duration of HIV infection, the switch to DTG+DRV/b maintained virologic suppression in 98% of the patients after more than 2 years of follow-up. Treatment failures included only one VF in a patient who stopped treatment and was lost to follow-up; however, viremia was resuppressed after reintroducing the same regimen. Also, two patients switched treatment due to insomnia and to improve adherence, respectively. This high rate of effectiveness was also confirmed even in those patients with documented resistance to two or more ARV classes, in whom viral suppression was maintained. The frequency of blips (20%) was in accordance with previous studies analyzing 3TC+PI/b combinations (up to 30%).^{6, 7} Therefore, treatment with DTG+DRV/b maintained a high rate of effectiveness with great tolerability while diminishing the number of pills in the regimen.

Recent clinical trials in virologically suppressed patients showed high rates of virologic success with 3TC plus a boosted protease inhibitor (PI/b)^{5–7} or DTG+RPV.¹⁷ Even recently published data showed the efficacy of DTG+RPV in the routine care setting.¹⁹ However, treatment-experienced patients with prior VF were excluded from these studies, and most were receiving their first ART regimen.

Some European cohorts showed that 50% of the people living with HIV today have had more than 10 years of infection²⁰ and thus may have been treated with suboptimal ART combinations and experienced VF previously. Furthermore, it is known that 40–90% of patients failing first-line combinations containing two NRTIs plus one NNRTI may develop major NRTI or NNRTI RAMs or both,²¹ jeopardizing the use of 3TC

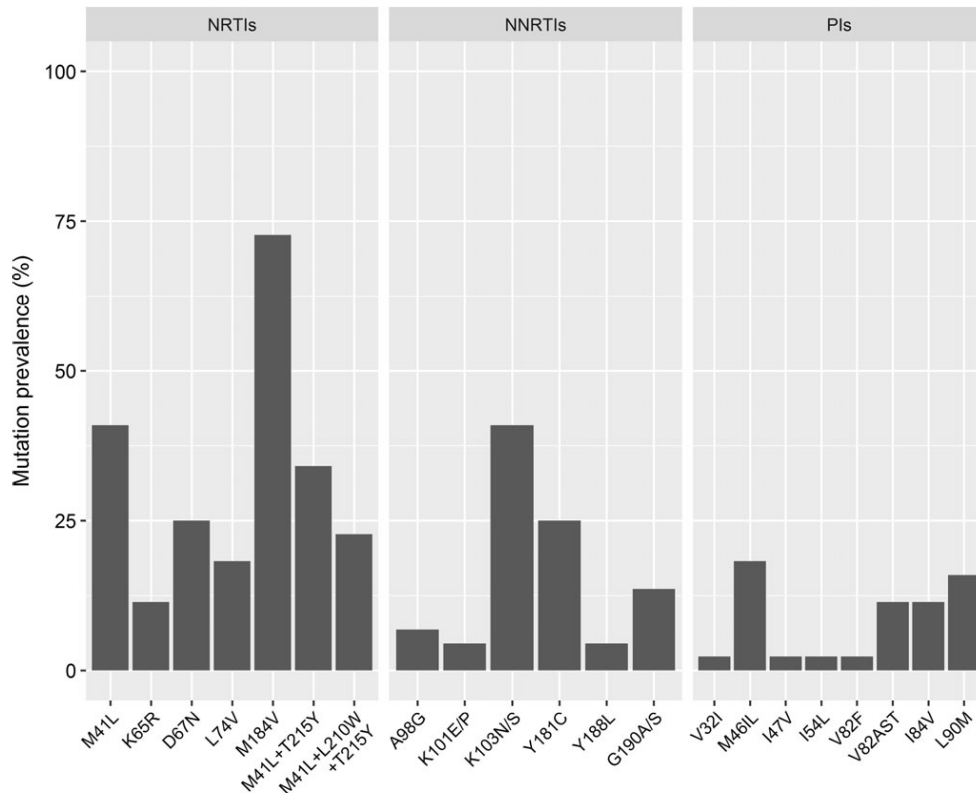


Figure 1. Prevalences of resistance-associated mutations to nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), and protease inhibitors (PIs) from historical genotypes of 44 patients with human immunodeficiency virus infection.

and/or RPV and thus preventing the use of 3TC+PI/b or DTG/RPV, combinations for which we have greater evidence. In agreement with that, in our study, all 41 patients with prior failure to NRTI- and NNRTI-containing regimens had some resistance to both drug families. In fact, only one patient (2%) would have been eligible to receive 3TC+PI/b due to prior failure with a 3TC-containing regimen or the presence of an M184V mutation in the historical genotype in the rest. Moreover, 20 (45%) of our 44 patients could have received treatment with DTG+RPV. However, eight of them had efavirenz or nevirapine RAMs, and eight had had prior failure while receiving an NNRTI-based regimen. Therefore, we cannot rule out the existence of low-frequency NNRTI RAMs that might impair RPV activity in 16 of the 20 patients. Taking this into account, the confection of a fully active three-drug regimen might imply complex twice/day and expensive treatments that could jeopardize adherence and further virologic success.²²

Some cohort studies showed that PI-based dual therapies may be an option for this group of

patients with prior VF.^{8, 9} In an attempt to diminish the complexity and cost of these regimens, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) was the second drug chosen in many of them.⁸ Due to its specific resistance profile, TDF might maintain its activity in patients with prior VF to NRTI.²³ Nevertheless, TDF has been associated with an increased risk for kidney and bone disease, particularly when it is taken with a PI/b.²⁴ Therefore, the use of TDF requires strict control to detect early kidney and bone toxicities, especially in elderly patients and those with renal or bone disease risk factors.²⁵ These toxicities are overcome by the new nongeneric and thus more expensive tenofovir alafenamide²⁶; however, for HIV infection, tenofovir alafenamide is coformulated with emtricitabine, a drug that usually has no activity in many of these heavily treated patients.

Adherence to treatment is a mainstay for achieving HIV suppression and avoiding RAM emergence, and thus reducing the number of tablets and/or once/day administration are two of the most important strategies to improve adherence.²⁷ Interestingly, in our cohort, nearly a third of the patients were receiving a twice/day

regimen before the ART switch. Furthermore, the pill burden was halved after the switch to DTG+DRV/b. Therefore, this combination could be a good option to simplify complex regimens and improve adherence in patients with a history of multiple VFs.

Taking into account all of the above, DTG+DRV/b may be an effective and convenient combination in this group of heavily treated patients with prior VF and resistance to NRTIs and NNRTIs in most of them. In this scenario, the use of a PI/b with a high genetic barrier to resistance is recommended to ensure the efficacy of the regimen. Furthermore, DTG is also a drug with a high genetic barrier to resistance, and recent pharmacokinetic data showing that cobicistat increased DTG exposure compared with ritonavir²⁸ further validate the use of this combination.

Our study has some limitations. Mainly it is a small retrospective study without a control group, and thus confounding factors may interfere in the results. Nevertheless, the long duration of follow-up of our cohort strengthens the hypothesis that this regimen could be an optimal option in this group of patients that should be confirmed in a trial with even longer follow-up. A randomized clinical trial comparing switching to DTG+DRV/b versus maintaining a standard therapy with two NRTIs plus DRV/b is currently underway.²⁹ However, the inclusion of two NRTIs in the control arm may lead us to foresee that heavily treated patients will also be excluded from this study, and thus the use of this combination in this group of patients will still need to be further elucidated.

Conclusion

In this study, the combination of DTG+DRV/b has shown to be highly effective with good tolerability in a cohort of heavily treated patients with HIV. This two-drug combination could be a switch option to simplify complex regimens in this patient population.

Acknowledgments

This work was partially supported by the Spanish AIDS Research Network RD16/0025/0007 project as part of the Plan Nacional R+D+I and by ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). The funders had no role in the study design, data collection and interpretation, or the decision to submit the work for publication.

References

1. 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. Available from <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguideline>. Accessed November 2018.
2. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. Available from http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf. Accessed November 2018.
3. Fagard C, Colin C, Charpentier C, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59(5):489–93.
4. Llibre JM, Alvarez H, Antela A, et al. Withdrawing inactive NRTIs in HIV-1 subjects with suppressed viraemia: a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(5):1346–51.
5. Arribas JR, Girard P-M, Landman R, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a random. *Lancet Infect Dis* 2015;15(7):785–92.
6. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy (atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides) in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96-week results from an open-label, non-inferiority. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):246–53.
7. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine vs triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of human immunodeficiency virus type 1 viral suppression. *Clin Infect Dis* 2017;316:191–210.
8. Burgos J, Crespo M, Falco V, et al. Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(10):2479–86.
9. Gazzola L, Cicconi P, Ripamonti D, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir plus etravirine dual regimen in antiretroviral therapy-experienced patients: a multicenter clinical experience. *HIV Clin Trials* 2014;15(4):140–50.
10. Dierynck I, De Wit M, Gustin E, et al. Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *J Virol* 2007;81(24):13845–51.
11. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013;14(1):49–59.
12. Bánhegyi D, Katlama C, da Cunha CA, et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. *Curr HIV Res* 2012;10(2):171–81.
13. de Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B, et al. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(3):379–88.
14. Burgos J, Crespo M, Falco V, et al. Dual therapy based on a ritonavir-boosted protease inhibitor as a novel salvage strategy for HIV-1-infected patients on a failing antiretroviral regimen. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(6):1453–8.
15. Dow DE, Bartlett JA. Dolutegravir, the second-generation of integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for the treatment of HIV. *Infect Dis Ther* 2014;3(2):83–102.
16. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING study. *J Infect Dis* 2013;207(5):740–8.
17. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of

- virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018;391(10123):839–49.
18. Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2017;24(4):132–3.
 19. Bonijoly T, Cabié A, Cheret A, et al. Week-48 Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine dual therapy as a switch [abstract PE 9/15]. 16th European AIDS Conference (EACS), Milan, Italy, October 25–27, 2017.
 20. HIV Monitoring Report Human Immunodeficiency Virus (HIV). Infection in the Netherlands. Available from https://www.hiv-monitoring.nl/files/6614/7999/7485/HIV_Monitoring_Report_2016_24_Nov.pdf. Accessed November 2018.
 21. Lam EP, Moore CL, Gotuzzo E, et al. Antiretroviral resistance after first-line antiretroviral therapy failure in diverse HIV-1 subtypes in the SECOND-LINE Study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32(9):841–50.
 22. Parienti J, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;48(4):484–8.
 23. Gallant JE, Gerondelis PZ, Wainberg MA, et al. Nucleoside and nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors: a clinical review of antiretroviral resistance. *Antivir Ther* 2003;8(6):489–506.
 24. Bedimo R, Rosenblatt L, Myers J. Systematic review of renal and bone safety of the antiretroviral regimen efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials* 2016;17(6):246–66.
 25. De Waal R, Cohen K, Fox MP, et al. Changes in estimated glomerular filtration rate over time in South African HIV-1-infected patients receiving tenofovir: a retrospective cohort study. *J Int AIDS Soc* 2017;20(1):21317.
 26. DeJesus E, Haas B, Segal-Mauer S, et al. Superior efficacy and improved renal and bone safety after switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide (TAF)-based regimen through 96 weeks of treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(4):337–42.
 27. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010;24(18):2835–40.
 28. Gervasoni C, Riva A, Cozzi V, et al. Effects of ritonavir and cobicistat on dolutegravir exposure: when the booster can make the difference. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(6):1842–4.
 29. Technische Universität München. A Prospective, Multicenter, Randomized, Open-label Trial to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Dual Therapy with Boosted Darunavir + Dolutegravir When Switching from Standard of Care ART in HIV-patients with Sustained Virological Suppression: The DUALIS Study. *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD: National Library of Medicine. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02486133>. Accessed November 2018.

Resum dels resultats

El principal objectiu d'aquesta tesi és cercar estratègies per a optimitzar el maneig dels pacients amb àmplia experiència terapèutica i amb un major risc de FV, mitjançant la implementació de mesures per a millorar l'adherència, identificar factors de risc per al FV i plantejant la simplificació de pautes de tractament complexes.

L'any 2009 es va crear al nostre centre un programa multidisciplinari d'adherència format per infermeria especialitzada, personal mèdic, farmàcia hospitalària i suport de treballadors socials en el cas que fos necessari. L'objectiu principal d'aquest programa era identificar els pacients mal adherents al tractament amb múltiples FV i realitzar una aproximació des de l'àmbit sanitari i social per tal d'identificar i afrontar els principals problemes que comprometien l'adherència i poder així millorar l'efectivitat del tractament. Els pacients eren considerats mal adherents si reconeixien o es sospitava un incompliment terapèutic i havien rebut com a mínim una pauta de TARGA i mai havien arribat a aconseguir suprimir la virèmia o bé presentaven dues o més CV detectables. Un cop dins del programa, es realitzava una visita de seguiment presencial a la primera i quarta setmanes i, posteriorment, de manera trimestral; entre les diferents visites la infermera especialitzada realitzava, com a mínim, un contacte telefònic mensual.

Des de la seva implementació i fins al desembre del 2012 es van incloure un total de 136 pacients amb una mediana de quasi 14 anys d'infecció i 3 règims ARV previs. El 51% dels pacients presentava una immunodepressió avançada amb un recompte de CD4⁺ <200 cèl·lules/mm³ i tots ells tenien una CV detectable en el moment de la inclusió en el programa d'adherència. Com a factors socioeconòmics a destacar, el 74% tenien només estudis primaris, el

62% no tenien feina i prop del 40% consumien drogues il·legals. El 76.6% dels pacients reconeixien un compliment del tractament <30% mitjançant el qüestionari d'adherència SMAQ. El 16.2% van referir una adherència del 60-90% i un 3.6% una adherència del 30-60% i >90%, respectivament.

A les 48 setmanes de la seva implementació, un total de 123 pacients havien completat el seguiment, 7 (5.1%) encara no havien arribat a la darrera visita i 6 (4.4%) s'havien perdut durant l'estudi. Globalment, el 48% dels pacients presentaven una CV <50 còpies/mL amb un augment mitjà de 56 cèl·lules/mm³ en la xifra de CD4⁺ al final de l'estudi. Pel que fa al qüestionari SMAQ d'adherència, el 71% dels pacients referien un compliment >90%; mentre que el percentatge de pacients amb una adherència <30% va disminuir del 76.6% al 17%. Cal destacar que d'acord amb el registre de farmàcia hospitalària, només un 43% dels pacients van recollir >90% de la medicació durant el període de l'estudi. Tot i aquesta discrepància en el nombre de pacients amb una adherència >90%, l'efectivitat virològica entre els pacients amb una adherència referida >90% i la dels pacients que van recollir >90% de la medicació fou similar, 83% i 80%, respectivament.

Pel que fa als factors socioeconòmics associats al FV, l'ús de drogues il·lícites va ser l'únic factor identificat (OR 2.32; IC 95% 1.14-4.73, $p=0.021$). En l'anàlisi multivariat incloent variables socioeconòmiques i del propi tractament ARV que eren estadísticament significatives a l'univariat, els factors associats a l'èxit virològic van ser: recollir >90% de la medicació durant l'estudi (OR 22.1; IC 95% 5.3-92.4, $p<0.001$) i rebre un règim dos cops al dia vs. un sola presa diària (OR 12.5; IC 95% 1.81-86.4, $p=0.010$). Per altra banda, els tractament amb >5

comprimits van mostrar una tendència a una millor resposta virològica (OR 7; IC 95% 0.92-53.6; $p=0.06$).

La definició de FV ha variat al llarg dels anys, i a dia d'avui encara hi ha discrepàncies entre algunes guies en quant al límit de CV a partir de la qual es considera FV, que pot ser >50 còpies/mL o bé >200 còpies/mL.(36,37,42) Per tant, el fet de presentar virèmies entre 50 i 200 còpies i el seu maneig i la relació amb el FV són tema de debat.(36,37)

Per tal d'analitzar si aquestes virèmies de baix grau s'associaven o no a FV i identificar quins d'aquests pacients amb virèmies detectables presentaven un major risc de fracàs, es van incloure tots els pacients amb CV indetectable durant >6 mesos que durant el període de inclusió, des del gener de 2011 fins al gener de 2013, van presentar una virèmia detectable entre 25 i 1.000 còpies/mL mentre rebien el mateix TARGA. Aquests pacients van ser seguits de manera prospectiva fins al juny de 2014. Paral·lelament, es van seleccionar aleatòriament 203 controls també amb CV indetectable >6 mesos sota un TARGA estable, però amb CV persistentment indetectable (<25 còpies/mL) durant el mateix període de l'estudi.

Un total de 300 (17%) dels 1733 pacients rebent TARGA i amb CV indetectable >6 mesos visitats durant el període de l'estudi, van presentar una virèmia de baix grau, el que representa una incidència de 12.2 pacients per 100 pacients/any. Aquests pacients presentaven un major temps d'infecció per VIH que els controls (15.3 vs. 12.4 anys d'infecció, $p<0.05$), però no hi havia diferències en el temps d'indetectabilitat (4.2 anys en ambdós grups) ni el

temps que portaven rebent el mateix tractament (3 vs. 2.8 anys, respectivament). Les virèmies que presentaven al moment de la inclusió eren: 55.7% pacients entre 25-50 còpies/mL, 37% entre 51-200 còpies i 7.3% de 201-1000 còpies/mL. La majoria van ser virèmies transitòries o blips en una sola (63%) o en varies ocasions (11%), però el 26% van presentar virèmies detectables en dues o més mostres consecutives.

Després d'una mediana de 2.6 anys de seguiment, els pacients amb virèmies de baix grau van presentar un major risc de FV (>200 còpies/mL en dues determinacions consecutives) que el grup control (7.7%; IC 95% 5.2-11.2 vs. 1.5% IC 95% 0.5-4, $p=0.002$). Tot i que tots els grups de virèmies de baix grau van tenir un major risc de FV que el grup control, l'únic amb un augment estadísticament significatiu va ser aquells pacients amb virèmies entre 201 i 1000 còpies/mL (RR 73.9; IC 95% 21.4-255.3, $p<0.001$). Els pacients amb CV entre 25 i 50 còpies/mL (RR 2.68; IC 95% 0.64-11.2, $p=0.16$) o 50-200 còpies/mL (RR 2.51; IC 95% 0.51-12.4, $p=0.24$) van tenir un risc de FV similar al grup control.

Per altra banda, els pacients amb FV tenien un menor temps amb CV indetectable abans d'entrar a l'estudi (3.8 vs. 4.3 anys, $p=0.019$). Cap pacient dels que va presentar blips al llarg del seguiment van evolucionar cap a FV.

A l'anàlisi multivariat, el fet de tenir una CV basal >200 còpies/mL (HR 266; IC 95% 61-1150, $p<0.01$), les biteràpies basades en IPs (HR 6.7, IC 95% 1.6-28.9, $p=0.01$) i la monoteràpia amb IP/p (HR 5; IC 95% 1.2-5.2, $p=0.05$) es van associar a un major risc de FV. El tenir un major temps d'indetectabilitat abans

d'entrar a l'estudi va mostrar una tendència protectora front el FV (HR 0.85; IC 95% 0.7-1, $p=0.06$).

Finalment, es van analitzar 27 pacients que van presentar càrregues virals persistents entre 25 i 200 còpies/mL durant tres o més determinacions consecutives. El 51% d'ells van acabar amb FV. L'únic factor associat a presentar virèmies detectables persistents, fou el menor temps d'indetectabilitat previ a la inclusió a l'estudi (RR 1.2; IC 95% 1.03-1.42, $p=0.019$).

Una estratègia per a millorar l'adherència i eficàcia del tractament a llarg termini i la qualitat de vida dels pacients amb múltiples pautes de tractament i FV previs és la simplificació de règims de rescat complexes, amb un nombre elevat de comprimits i posologies incòmodes en pautes més senzilles que disminueixin la càrrega de comprimits.

En aquest context es va analitzar retrospectivament l'efectivitat i la seguretat del canvi de tractament a una biteràpia formada per DTG i DRV/p en pacients amb múltiples pautes de tractament previ i una CV indetectable. Aquesta pauta té l'avantatge de ser senzilla (només dos comprimits que es prenen un cop al dia) i inclou els dos fàrmacs ARV disponibles amb la major barrera genètica.

Es van incloure un total de 50 pacients amb una llarga història d'infecció per VIH (24 anys de mediana d'infecció), i un extens historial de tractaments previs: mediana de 8 règims ARV i 3 fracassos virològics previs. El 94% de pacients havien fracassat a pautes amb ITIANs, el 84% a ITINANs i un 74% a IPs. Dels 44 (88%) pacients amb estudis de resistència disponibles, 41 (93.2%) tenien mutacions als ITIANs, 32 (72.7%) als ITINAN i 12 (27.3%) als IPs. Set (15.9%)

pacients tenien mutacions primàries a DRV. No hi havia cap pacient amb mutacions als INIs. A més, el 84.1% presentaven mutacions a dues o més famílies d'ARV. Quasi el 30% dels pacients estaven prenent una pauta dos cops al dia.

Després d'una mediana de seguiment de 25 mesos, el 98% dels pacients mantenien la supressió virològica a l'última visita realitzada. Només va haver-hi un FV en un pacient que va abandonar el tractament i el seguiment; tanmateix, va assolir la supressió de la virèmia amb la reintroducció de la mateixa pauta. Va haver-hi un 8% d'interrupcions de tractament per diversos motius: un pacient per insomni relacionat amb la medicació de l'estudi, un canvi per simplificar el tractament a un règim STR i dos pacients que van morir per peritonitis bacteriana i neoplàsia de pàncrees, respectivament. En totes les interrupcions de tractament, el pacient presentava una virèmia indetectable al moment del canvi.

Tots els pacients amb resistències a dues o més famílies d'ARV i els dotze pacients amb mutacions de resistència a IPs i alguna altra família, van mantenir una virèmia indetectable al llarg de l'estudi.

Pel que fa a la seguretat d'aquesta pauta, el filtrat glomerular estimat per CKD-EPI va disminuir 1.4 ml/minut (IQR 0-18.5 ml/min, $p=0.013$) al primer mes de seguiment, mantenint-se estable posteriorment. Per altra banda, va haver-hi un increment en el colesterol total (+9 mg/dL [IQR 8-40], $p=0.019$) i el colesterol LDL (+16 mg/dL [IQR 9-40], $p=0.019$) al final de l'estudi.

Per acabar, el canvi d'aquesta pauta va significar una disminució del nombre de comprimits que prenia el pacient, passant d'una mediana de 4 a 2 comprimits al dia. ($p < 0.001$).

Discussió dels resultats

Com s'ha demostrat en un nombre elevat d'estudis, l'adherència al tractament antiretroviral és un dels pilars fonamentals per a l'èxit virològic.(121,122) Tanmateix, la pèrdua de seguiment i abandonament del tractament arriba a representar el 7% dels fracassos al tractament en escenaris tan controlats com els assajos clínics.(40,123) Dades de pràctica clínica en vida real demostren percentatges d'adherència inferiors al 90% en el 30% dels pacients,(88,124) que sobrepassen el 70% en els col·lectius més desfavorits com poden ser els usuaris de drogues per via parenteral, els sense sostre o les persones amb trastorn per abús d'alcohol.(125) Les estratègies d'adherència utilitzades en els diferents estudis fins ara publicats han estat múltiples i inclouen tractaments directament observats,(126) visites de seguiment més freqüents de l'habitual(126) amb la intervenció d'una infermera especialitzada en molts casos(127,128) o, fins i tot, incentius econòmics en col·lectius desfavorits per fomentar realitzar correctament les visites de seguiment.(125) Tot i així, els resultats obtinguts en tots aquests estudis han estat discordants i en molts d'ells no s'observa una millora de l'adherència després d'implementar aquestes estratègies.(125–127) Fins i tot algun estudi indica que els programes d'adherència plantejats fins ara no són cost-efectius ens els pacients amb molts factors de risc per a una mala adherència.(129) Segurament, és per aquest motiu que les metanàlisis no arriben a cap conclusió respecte a l'eficàcia dels programes d'adherència en la pràctica clínica real i, fins i tot, posen en dubte el seu valor.(130) No obstant, cal tenir en compte que la major part dels estudis publicats es van realitzar fa anys, quan els fàrmacs antiretrovirals tenien un preu molt elevat i no eren ni tan potents ni tan ben tolerats com els actuals. A més a més, utilitzen mètodes costosos per a valorar l'adherència, com poden

ser els pots amb dispositius electrònics de control d'adherència i no tenen en compte la possibilitat d'utilitzar les noves tecnologies per a millorar l'adherència, de manera que les visites presencials dels pacients al sistema sanitari encareixen aquests programes.(129)

El nostre programa multidisciplinari d'adherència va aconseguir un èxit virològic del 48% a les 48 setmanes de seguiment. Xifres similars a les observades en altres estudis amb un seguiment de 24 o 48 setmanes, que varien entre el 54% i 61%.(125–127) L'elevat percentatge de pacients amb consum actiu de drogues il·legals (40%), juntament amb el llarg temps d'infecció per VIH, posen de manifest la complexitat dels pacients inclosos a la nostra cohort. Tot i que la mediana de 3 tractaments ARV rebuts prèviament pot semblar un nombre baix, aquest fet es deu a què la major part dels pacients no acudien a les consultes i havien iniciat i abandonat múltiples vegades la mateixa pauta; dada que reforça l'elevada dificultat per a fidelitzar aquests pacients a la consulta mèdica.

Pel que fa a la valoració de l'adherència, cal destacar que tot i que l'efectivitat va ser del 48%, el 71% dels pacients referien una adherència >90% mitjançant el qüestionari d'adherència SMAQ. Com s'ha dit prèviament, aquest qüestionari se centra bàsicament en l'adherència durant la setmana prèvia a la visita mèdica, pel que hi ha períodes de temps entre visita i visita que no quedarien reflectits a través del qüestionari SMAQ i també per sobrevalorar l'adherència real, ja que el pacient pot millorar l'adherència de manera puntual en les dates properes a l'anàlisi i/o visita mèdica. Per altra banda, la reticència o por del pacient a reconèixer el mal compliment terapèutic pot alterar la validesa dels qüestionaris autoadministrats. En el nostre estudi també es va valorar l'adherència mitjançant el un registre electrònic de dispensació de medicació a

la farmàcia de l'hospital i calculant el percentatge de medicació que el pacient havia recollit a la farmàcia durant el període analitzat. Aquest mètode ha demostrat una bona relació amb l'efectivitat virològica com ho demostra el fet que només el 43% dels pacients van anar a recollir >90% de la medicació; un percentatge molt similar a l'efectivitat virològica del programa d'adherència. Estudis previs ja han demostrat que l'adherència recollida mitjançant pots de medicació que integren un sistema de registre electrònic era inferior a l'adherència referida.(131,132) El problema dels dispositius amb registre electrònic és l'augment del cost respecte al contenidor estàndard. Cal remarcar que cap dels mètodes descrits fins ara assegura l'adherència real, ja que el pacient pot no arribar a prendre el comprimit tot i que els diferents registres (recollida a farmàcia o sistema de registre del pot de medicació) siguin correctes. De manera similar, l'efectivitat en els pacients amb una adherència autoreferida del 60-90% era del 25%, mentre que els que havien recollit el 60-90% de la medicació arribava al 36%. Tot i que el nostre estudi no va incloure una anàlisi de cost-efectivitat, en aquest grup de pacients la utilització d'un programa informàtic que registra la dispensació de medicació a la farmàcia podria abaratir la despesa sanitària en comparació a fabricar pots amb un dispositiu electrònic d'adherència incorporat per a cada pacient i podria evitar riscos com la pèrdua del dispositiu. Tanmateix, i de manera similar a la descrita en altres estudis(132), la correlació entre l'adherència referida o el registre de farmàcia i l'efectivitat virològica fou similar.

Cal remarcar, però, que en l'estudi multivariat el factor que va tenir una associació més forta amb l'èxit virològic va ser recollir >90% de la medicació a la farmàcia de l'hospital (OR 22.1; IC 95% 5.3–92.4, $p<0.001$). Un altre factor

relacionat amb l'èxit virològic va ser el rebre un tractament amb una posologia de dos cops al dia (OR 12.5; IC 95% 1.8-86.4, $p=0.010$). Si bé és cert que els règims administrats un cop al dia s'han associat generalment a una millor adherència i control virològic,(133,134) algunes metanàlisis no han trobat aquesta relació en els pacients que han rebut prèviament múltiples pautes de tractament.(134) En aquest sentit, cal tenir en compte l'exposat a la introducció de la present tesi. Tot i la conveniència i millor eficàcia dels règims STR o dels que es prenen un sol cop al dia respecte als règims complexos, en el cas de pacients amb FV previs, es tracta de pacients que poden haver acumulat mutacions de resistència que disminueixen l'eficàcia dels fàrmacs inclosos en aquests pautes senzilles. De manera que és possible que alguns dels pacients inclosos dins l'estudi estiguessin fent pautes senzilles, per tal d'afavorir el compliment terapèutic, tot i que fossin règims amb una efectivitat minvada per la presència de resistències.

Altres factors que s'han descrit associats a una bona adherència, com ara el compliment a la setmana 4 de tractament o bé el consum actiu de drogues il·legals, al nostre estudi no es van associar a una major o menor supressió virològica.

Tot i que una efectivitat del 48% pot semblar un resultat discret, cal destacar que només va haver-hi 4% de pèrdues de seguiment, el que indica la capacitat del programa per fidelitzar el pacient a la consulta, però que encara queden altres factors que dificulten una correcta adherència al tractament. S'ha de tenir en compte la complexitat dels pacients inclosos en aquest tipus de programa i tot allò que deriva d'un incompliment terapèutic: aparició de FV amb possible desenvolupament de mutacions de resistències, possibilitat de transmissió

d'aquest virus resistent, pautes de rescat cares i complexes, aparició de malalties oportunistes que condicionen ingrés hospitalari i/o discapacitats permanents amb el cost sanitari associat. Aquesta eficàcia, tot i ser similar a la observada en altres estudis, es pot haver vist afectada pel fet d'haver prioritzat l'ús de pautes senzilles, per tal d'intentar afavorir l'adherència, però poc efectives. La combinació de DRV/p amb els nous INIs, com DTG o BIC amb una gran potència virològica i una elevada barrera genètica, hauria de permetre realitzar combinacions amb pocs comprimits i una sola presa diària, sense posar en risc l'efectivitat virològica, pel que podria ser que l'impacte d'aquests tipus de programes fossin encara majors. De fet, un estudi recent ha demostrat que una adherència del 80% és suficient per aconseguir una supressió virològica si s'utilitzen les pautes TARGA actuals.(135) Per altra banda, l'aparició recent d'aplicacions per a dispositius mòbils ha demostrat una millora en el control de diverses patologies cròniques,(136,137) i ja hi ha algunes metanàlisis que semblen indicar que l'ús de missatges de text o aplicacions per a smartphones podrien millorar l'adherència dels pacients VIH, encara que no semblen millorar l'eficàcia virològica dels tractaments.(138,139) Cal tenir en compte que molts d'aquests estudis inclouen pacients joves que inicien un primer tractament o bé pacients tractats amb adherència òptima (>95%) o subòptima (>75%), pel que l'impacte esperat d'aquests programes és menor.(138) En canvi, aquestes noves eines podrien suposar millorar l'efectivitat del programa d'adherència, encara que caldria veure la seva viabilitat en un grup de pacients mal adherents, amb un nivell educatiu bàsic i amb escassos recursos socioeconòmics, com és el cas de la nostra cohort. Tanmateix, tot sembla indicar que els avantatges que aporten l'aparició dels

nous fàrmacs i les noves tecnologies, juntament amb el suport per part d'un equip multidisciplinari i l'abaratiment dels ARV, podria millorar l'efectivitat d'un programa d'adherència com el nostre i fer-lo cost-efectiu.

Malgrat aconseguir una bona adherència, entre un 20-40% dels pacients poden presentar virèmies detectables al llarg del seguiment.(140,141) A les guies encara hi ha discrepàncies en la definició de FV. Mentre algunes guies consideren el FV com a >2 virèmies consecutives >200 còpies/mL,(37) d'altres posen el límit en les 50 còpies/mL.(36,42) Per aquest motiu, encara hi ha molta controvèrsia pel que fa al maneig terapèutic de les virèmies detectables <200 còpies/mL i el seu impacte en el desenvolupament d'un possible FV en els pacients sota tractament antiretroviral.

A la nostra cohort un 17% dels pacients estables sota tractament antiretroviral va presentar virèmia detectable, entre 25 i 1000 còpies/mL, el que va suposar una incidència de 12.2 pacients per cada 100 pacients/any. Aquesta incidència és menor a l'observada en altres estudis, ja que molts d'aquests inclouen pacients que han iniciat TARGA recentment(140) o bé inclouen un nombre important de pautes d'ARV subòptimes.(141) En canvi, els pacients del nostre estudi presentaven una mediana de 3 anys amb el mateix TARGA i 4.2 anys indetectables abans de presentar la virèmia de baix grau, el que suggereix un adequat compliment terapèutic. A més, el 90% estava rebent pautes estàndard amb 2 ITIANs i un tercer fàrmac, tres fàrmacs de tres famílies diferents o biteràpia basada amb IPs, totes elles pautes recollides a les guies actuals de tractament ARV(36,37,42).

Pel que fa al FV, després de 2.6 anys de seguiment, el percentatge fou superior en els pacients amb virèmies detectables (7.7%) en comparació amb el grup control (1.5%). No obstant, en analitzar-ho segons la virèmia basal, només els pacients amb una CV entre 201-1000 còpies/mL tenien una major risc de FV (RR 73.9; IC 95% 21.4, 255.3). Per tant, els pacients amb virèmies entre 25 i 200 còpies/mL no van presentar un augment significatiu de la incidència del FV. Aquestes dades reforcen les recomanacions de les guies que recomanen considerar FV les càrregues virals >200 còpies/mL;(37) i que es basen en estudis que indiquen que les virèmies detectables entre 50-200 còpies/mL poden ser variacions de la pròpia tècnica i no s'han associat ni a nivells insuficients dels fàrmacs ni a aparicions de mutacions de resistència.(142) Tanmateix, són contradictòries amb les recomanacions d'altres guies que consideren el FV com dues virèmies consecutives >50 còpies/mL(36,42) i altres estudis que han demostrat que els pacients amb virèmies repetides entre 50-199 còpies/mL tenen el doble de risc de presentar FV(143,144) i una major incidència d'aparició de resistències.(145) Si bé es cert que hi ha certes diferències entre el nostre estudi i els que han demostrat un major risc de FV en els pacients amb virèmies entre 50-199 còpies/mL. Alguns d'aquests estudis inclouen pacients que han iniciat TARGA l'últim any, i de fet, els pacients que presenten FV tenen un menor temps amb CV indetectable que els controls.(144) Per altra banda, els pacients amb FV havien rebut més pautes subòptimes com ara monoteràpies o biteràpies amb ITIAN, el que podria explicar que la pauta analitzada mentre presentaven la virèmia de baix grau no fos plenament activa.(144) Finalment, el FV era més freqüent entre els pacients que rebien una triple teràpia estàndard de 2 ITIANs i 1 IP, el que podria ser un

indicador indirecte de mala adherència, donat que l'alta barrera genètica dels IPs fa que siguin més utilitzats en aquest tipus de pacients.(144)

Tal i com apunta alguna guia(37), les virèmies superiors a 200 còpies/mL estan clarament relacionades amb un FV i per tant, seria el límit clar a partir del qual caldria plantejar-se realitzar estudis de resistències i/o canvis de la pauta de TARGA. Aquest llindar és important, ja que les guies actuals de la Organització Mundial de la Salut encara mantenen el límit del FV en 1.000 còpies/mL.(146) Si bé és cert, que l'escenari dels països on s'apliquen aquestes guies és molt diferent del nostre, baixar aquesta xifra a 200 còpies/mL permetria detectar més precoçment el FV i disminuir així el potencial risc d'aparició de resistències en unes àrees on el nombre de fàrmacs ARV disponibles és molt limitat. Pel que fa a les virèmies entre 50 i 200 còpies/mL, hi ha múltiples factors que poden jugar un paper en l'aparició o no del FV, com poden ser el tipus de pauta d'ARV, el temps d'indetectabilitat abans de l'aparició de la virèmia o l'historial de tractament ARV previ. Això demostra la complexitat del maneig clínic d'aquests pacients i indicaria que cal fer una valoració personalitzada de cada cas i un seguiment estret, més que no pas marcar un límit estricte a partir del qual definir el FV. Segurament la creació d'un *score* amb els diferents factors que s'han associat al desenvolupament del FV podria ser una estratègia a estudiar en futurs estudis, de cara a detectar aquells casos que realment tenen un risc augmentat.

Cap dels pacients que van presentar blips van acabar amb FV durant el seguiment en el nostre estudi. Aquest resultat coincideix amb estudis previs on ja s'apunta que la variabilitat de la pròpia tècnica o processos intercurrents

vírics o vacunacions poden justificar deteccions transitòries de la virèmia, sense que aquestes tingui cap repercussió clínica.(142,147)

Vint-i-set pacients van presentar una virèmia persistent de baix grau, entre 25 i 200 còpies, al llarg de l'estudi i el 51% d'aquests pacients van presentar FV. Tot i que el disseny inicial de l'estudi no ens va permetre realitzar una anàlisi específic d'aquest grup, el fet que un menor temps amb CV indetectable s'associés a una virèmia persistent de baix grau, podria indicar un problema d'adherència subjacent en aquest grup de pacients. La utilització de nous fàrmacs amb una major potència virològica i una alta barrera genètica podria ser una opció de tractament en aquest grup de pacients, per tal d'anticipar-nos a l'aparició del FV.

Paga la pena remarcar que una de les grans limitacions tant del nostre estudi com dels estudis citats es troba en les tècniques realitzades per a la detecció de mutacions de resistència. En la gran majoria es va utilitzar una seqüenciació poblacional,(142,145) Aquesta tècnica, que detecta mutacions si estan presents en més del 20% dels virus circulants, perd sensibilitat en les virèmies baixes, donada la dificultat per a amplificar el RNA del virus circulant i obtenir suficient mostra per a realitzar la detecció de mutacions.(148) Tanmateix, dades d'estudis recents semblen indicar que l'anàlisi del DNA proviral, que teòricament inclou la pràctica totalitat de les variants del virus que han circulat en algun moment de la infecció i s'han integrat en el DNA de les cèl·lules mononucleades de sang perifèrica, tant per seqüenciació poblacional com per tècniques ultrasensibles que poden detectar mutacions amb una freqüència inferior al 2%, pot fer aflorar mutacions no detectades en el genotipat històric

del pacient;(149,150) tot i que el l'impacte d'aquestes mutacions a nivell clínic encara és incert.

A la nostra cohort, a part de les virèmies entre 201-1000 còpies/mL, l'ús de la monoteràpia amb IP/p o les biteràpies basades amb IPs es van associar a un augment del risc de FV. Tot i que els pacients amb FV tenien una mediana de temps d'indetectabilitat menor que els que van mantenir una CV suprimida (3.8 vs. 4.3 anys), no es va veure una relació entre el temps amb una CV indetectable i el FV en l'anàlisi multivariat, Per contra, algun estudi ha relacionat el tenir un temps d'indetectabilitat inferior als 2 anys amb un major risc de FV.(151) Dades en pacients naïve que comencen TARGA han demostrat que no només els pacients amb una major CV basal(152) triguen més a quedar-se indetectables, sinó que els que presenten un major reservori viral també.(153) El temps que transcorre des que s'inicia el TARGA i aquest reservori s'estabilitza i deixa de produir virions és incert, però podria afavorir l'aparició de virèmies de baix nivell els primers anys d'iniciar el tractament. En la nostra cohort, els pacients portaven una mediana d'infecció superior als 15 anys y més de 4 anys indetectables; aquesta llarga evolució amb la infecció controlada justificaria un reservori viral estable, sense expressió de virions i això podria explicar el perquè el temps amb CV indetectable no es va correlacionar amb el FV. Per altra banda, una mala adherència podria explicar l'aparició de virèmies de baix grau; però de nou, el llarg temps d'indetectabilitat de la nostra cohort fa poc probable aquest fet.

Respecte a la monoteràpia amb IP, aquesta dada és congruent amb altres estudis que han demostrat que es tracta d'una terapèutica subòptima, ja que s'ha associat a un major risc de FV i freqüència de blips (154) i, a més a més,

hi ha hagut casos d'encefalitis per VIH en context de replicació viral a nivell del sistema nerviós central.(155,156) Pel que fa als IPs en biteràpia, múltiples assajos clínics han demostrat la no inferioritat d'aquesta pauta respecte a una triple teràpia estàndard.(157) Aquesta discrepància és fàcilment explicable per les grans diferències entre els pacients inclosos en els estudis prèviament citats i la nostra cohort. Mentre els pacients de la nostra cohort tenien una infecció de llarga evolució, com ho demostren la mediana de 15 anys d'infecció i 3 pautes de TAR prèvies, els pacients dels assajos clínics es tracten de subjectes amb CV suprimides, sense antecedents de FV i quasi la totalitat estaven rebent la primera línia de tractament.(157)

No obstant, algunes biteràpies basades en IPs han demostrat ser una opció vàlida per a simplificar règims complexes en pacients amb múltiples pautes de tractament prèvies.(158) Per aquest motiu, les guies contempnen utilitzar aquestes pautes en el cas de pacients suprimits virològicament en els que es vol evitar toxicitats o facilitar la posologia i assegurar un bon compliment terapèutic i/o en aquells pacients en què el seu perfil de resistències no faci viable cap altra opció terapèutica.(36,37,42) La utilització de la combinació de DTG i DRV/p té els beneficis d'administrar una pauta senzilla que inclou els dos ARV amb la major barrera genètica disponibles a dia d'avui. Prèviament, ambdós fàrmacs per separat ja havien demostrat una elevada eficàcia en estratègies de simplificació en pacients amb CV indetectable i sense FV previs; primer DRV/p juntament amb 3TC,(159) i, posteriorment, la combinació DTG i RPV.(64) Com s'ha destacat prèviament, no cal oblidar però, que tant l'estudi de simplificació amb 3TC i DRV/p com el de DTG i RPV exclouen els pacients

amb múltiples fracassos virològics i quasi tots estan rebent una primera o segona línia de tractament. En canvi, les dades del nostre estudi suggereixen que la pauta de DTG i DRV/p pot ser una alternativa per a tots aquells pacients amb una infecció de llarg temps d'evolució, que han rebut múltiples pautes de tractament i han presentat FV prèviament.

A la nostra cohort de pacients amb múltiples pautes de tractament previs, el 98% van mantenir la virèmia suprimida amb aquesta pauta després de més de 2 anys de seguiment. Aquestes dades són similars a d'altres cohorts on s'ha utilitzat aquesta pauta.(48,160) Cal destacar, que a diferència dels estudis prèviament citats, a la nostra cohort, tots els pacient van rebre un règim d'un sol cop al dia i aquesta eficàcia es va mantenir, fins i tot en aquells pacient que tenien mutacions de resistència a DRV i a una altra família. En el nostre estudi el 16% dels individus presentaven alguna mutació a DRV i 2 pacients tenien dues mutacions a DRV. D'acord amb la fitxa tècnica del fàrmac(161) i les guies de tractament ARV(36,37,42), aquests pacients haurien d'haver rebut DRV 600mg potenciat amb ritonavir 100mg dos cops al dia. En tractar-se d'una cohort retrospectiva, l'administració de DRV/p 800mg un cop al dia va ser decisió de l'especialista, tot i que cal remarcar que alguns estudis semblen indicar que un major temps amb CV indetectable abans de fer un canvi de TARGA pot afavorir l'eficàcia virològica de la nova pauta en pacients que poden tenir alguna mutació de resistència.(38,162) Per altra banda, dels 7 pacients amb fracàs previ a INI, no m'hi havia cap amb mutacions de resistència detectades, pel que desconeixem l'impacte que poden tenir aquestes mutacions en la combinació DTG amb DRV/p un cop al dia. Tanmateix, en els

estudis en pacients amb mutacions de resistència a INI, la pauta recomana de DTG és un comprimit dos cops al dia(163).

Diversos assajos clínics han demostrat la no inferioritat de la simplificació a 3TC+IP/p(159,164,165) o DTG+RPV(64) en pacients virològicament suprimits, encara que tots aquests estudis exclouïen els pacients amb fracassos virològics previs. Algun estudi ha demostrat que fins a un 90% dels pacients que fracassen a una pauta amb 2 ITIANs més 1 ITINAN poden presentar mutacions de resistència a una o ambdues famílies.(166) D'acord amb aquesta dada, els pacients del nostre estudi havien presentat una mediana de 3 fracassos virològics previs i el 93.2% i el 72.7% tenien mutacions a ITIAN i ITINAN, respectivament. De fet, tots els pacients menys un havien fracassat a una pauta que contenia 3TC o bé presentaven la mutació M184V pel que no podien rebre la combinació 3TC+IP/p. Per altra banda, dels 20 pacients sense mutacions detectades a RPV, 8 tenien mutacions que afectaven a EFV o NVP i els altres 8 havien fracassat a pautes que contenien ITINAN. Alguns estudis han demostrat que un 30-40% dels pacients que han fracassat a EFV o NVP, poden presentar mutacions que afecten l'eficàcia de la RPV(167,168) i, per tant, no es pot assegurar la seva activitat en aquest grup de pacients. Així doncs, eren pacients que probablement haurien rebut pautes costoses i de posologia complexa, per tal d'assegurar un règim que inclogués tres fàrmacs plenament actius. L'opció d'utilitzar la combinació de DTG i DRV/p, una pauta senzilla, amb poca càrrega de comprimits i bona tolerància ha demostrat una elevada efectivitat en aquest grup de pacients.

Tot i que el filtrat glomerular estimat per CKD-EPI va augmentar 1.4 ml/minut al primer mes de seguiment, que va ser estadísticament significatiu però de poc

impacte clínic, és conegut que aquesta disminució del filtrat estimat es deu a la inhibició que fa el cobicistat i el dolutegravir sobre el transportador MATE1 del túbul renal, encarregat de secretar la creatinina i per tant, augmenta la seva concentració en plasma. Estudis on s'ha calculat el filtrat glomerular real han demostrat que la funció es manté intacta amb l'ús de cobicistat o DTG o, fins i tot, amb la combinació de dos ARV com DTG i DRV potenciat amb cobicistat o bé DTG i RPV que actuen sobre el MATE1; i es tracta doncs, d'un efecte estètic dels fàrmacs(169–171). És important remarcar que en el cas dels pacients que ja estaven rebent una biteràpia amb només dos comprimits, formada per TDF+IP/p, el canvi a DTG i DRV/p probablement aconseguiria eliminar una potencial toxicitat renal i òssia del TDF(28), a llarg termini. Per contra, la retirada del TDF i el seu efecte hipolipemiant(172) pot explicar el lleuger augment de colesterol observat després de fer el canvi a DTG i DRV/p.

Si com hem dit prèviament, l'adherència segueix essent un pilar fonamental del tractament, la simplificació a DTG i DRV/p va disminuir a la meitat la mediana de comprimits que estaven prenent els pacients i prop d'una tercera part van passar d'un règim amb dos preses al dia, a fer una sola presa diària. Per tant, amb aquesta pauta es van assolir dos dels principals objectius per tal d'assegurar una correcta adherència: disminuir el nombre de comprimits i millorar la posologia de la pauta d'ARV.(91,133)

Conclusions

1. L'aplicació d'un programa multidisciplinari d'adherència incloent infermeria, personal mèdic, treballadors socials i la farmàcia de l'hospital en una cohort de pacients mal adherents ha demostrat una millora del compliment terapèutic i una eficàcia virològica propera al 50%.
2. Les dades d'un registre informàtic de recollida de medicació a farmàcia s'ha associat a l'efectivitat del tractament antiretroviral i és un millor indicador de l'adherència que els qüestionaris autoadministrats al pacient.
3. El 17% dels pacients que estaven rebent un TARGA estable i mantenien una CV suprimida per un temps superior a 6 mesos van presentar una virèmia detectable durant el període de l'estudi, fet que s'associa a una major incidència de FV.
4. Les virèmies >200 còpies/mL s'associen a un major risc de FV, al igual que els pacients amb monoteràpia o biteràpia basades en IPs.
5. La simplificació del tractament antiretroviral a dolutegravir i darunavir potenciat en una cohort de pacients virològicament suprimits amb àmplia experiència terapèutica, ha demostrat una eficàcia del 98% després de més de 2 anys de seguiment.
6. La combinació de dolutegravir i darunavir potenciat ha demostrat una excel·lent tolerabilitat i seguretat. Només 1 pacient dels 50 tractats va haver de discontinuar el tractament per efectes adversos.

Línies de futur

Els resultats obtinguts dels tres treballs que componen aquesta tesi obren la porta a noves línies de recerca, algunes de les quals ja han estat anomenades al llarg del document, que han de permetre aprofundir en l'optimització del maneig dels pacients amb àmplia experiència terapèutica i amb un major risc de FV.

El programa d'adherència ha demostrat una eficàcia remarcable en un grup de pacients altament complexes i pot ser d'utilitat la seva implementació en altres col·lectius amb característiques especials. Se sap que la virèmia indetectable en el moment del part evita la transmissió maternofetal de la infecció per VIH; per tant, l'ús d'aquest programa en les dones embarassades és d'un gran interès. De manera similar, col·lectius vulnerables com els adolescents, on el percentatge d'adherència als tractaments crònics és baix, o els immigrants, que per motius culturals o poc suport social poden tenir problemes amb el tractament ARV, podrien veure's beneficiats d'aquesta estratègia. Per altra banda, cal valorar si l'ús de les noves tecnologies i les aplicacions per a dispositius mòbils poden millorar, no només l'efectivitat del programa d'adherència, sinó la qualitat de vida d'aquestes persones.

Detectar els pacients amb major risc de FV és primordial per evitar tot allò que en deriva. En aquest sentit cal aprofundir en conèixer el valor que tenen les mutacions detectades mitjançant les noves tècniques ultrasensibles en el DNA proviral dels pacients que presenten virèmies de baix grau persistents. Donat que acabar de definir si el límit del FV ha d'estar situat en les 50 o les 200 còpies/mL és complicat, podria ser útil desenvolupar un *score* que pugui predir aquells pacients que tenen un major risc de FV quan presenten una virèmia

entre 50 i 200 còpies/mL, buscant la millor solució en funció de les característiques del pacient.

Pel que fa a la simplificació del tractament, cada cop hi ha més evidència que l'ús de certes biteràpies pot mantenir la virèmia suprimida i evitar la possible aparició de mutacions de resistència, mentre es disminueix l'exposició a fàrmacs ARV i la seva potencial toxicitat. Tot i així, encara hi ha dubtes respecte a l'ús d'aquestes teràpies dobles en pacients prèviament tractats i, sobretot, en pacients naïve. En els pacients naïve amb una infecció recent, l'inici d'un TARGA precoç format per tres ARV ha demostrat que és l'única estratègia eficaç a dia d'avui per a disminuir la mida del reservori viral; caldrà veure si la utilització de la combinació 3TC+DTG en aquest escenari pot tenir algun impacte a aquest nivell. Pel que fa als pacients en tractament i amb una virèmia suprimida, hi ha l'opció d'utilitzar pautes de biteràpia compostes per fàrmacs amb diferents graus de penetració a teixits que se sap que són llocs clau pel manteniment del reservori viral, com poden ser el gangli limfàtic o la mucosa intestinal. Un dubte existent és si les diferents biteràpies (DTG+RPV, 3TC+DRV/p o DTG+DRV/p) són iguals pel que fa al control de la inflamació i l'alteració immunitària cròniques generades per la infecció per VIH encara que estigui controlada i que s'han relacionat amb la major part de la patologia no-VIH que afecta a dia d'avui a les persones que viuen amb el VIH. També queda per saber si la futura utilització de fàrmacs d'administració depot, com ara cabotegravir, amb un perfil farmacocinètica completament diferent als ARV actuals, pot tenir algun impacte en l'estabilització del reservori viral.

Bibliografia

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868–71.
2. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(20):7096–100.
3. UNAIDS data 2018 | UNAIDS [Internet]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018>
4. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH/SIDA en España. Año 2016. Evolución 1981-2016. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública. Plan Nacional sobre el Sida [Internet]. Madrid; 2018; Available from: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Mortalidad_por_VIH2016_def.pdf
5. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública [Internet]. Madrid; Nov 2018; Available from: <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/>

vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf

6. Calmy A, Zwahlen M, Moser A, Furrer H, Battegay M, Cavassini M, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland. *AIDS*. 2016;31(3):1.
7. Brinkman K, Reiss P, van Sighem A, de Wolf F, Gras L. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS*. 2010;24(10):1527–35.
8. Martínez E, Milinkovic A, Buirra E, De Lazzari E, León A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med*. 2007;8(4):251–8.
9. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50(10):1387–96.
10. Krebs SJ, Ananworanich J. Immune activation during acute HIV infection and the impact of early antiretroviral therapy. Vol. 11, *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2016. p. 163–72.
11. McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, Nance-Sproson TE, Saah AJ, St Clair M, et al. Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol*. 1997;42(5):689–98.

12. Racusen LC, Estrella M, Nagajothi N, Rahman MH, Gallant JE, Scheel PJ, et al. HIV Type 1 RNA Level as a Clinical Indicator of Renal Pathology in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2006;43(3):377–80.
13. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology.* 1999 Oct;30(4):1054–8.
14. Levy ME, Greenberg AE, Magnus M, Younes N, Castel A, DC Cohort Executive Committee. Immunosuppression and HIV Viremia Associated with More Atherogenic Lipid Profile in Older People with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019 Jan;35(1):81–91.
15. Bastard J-P, Soulié C, Fellahi S, Haïm-Boukobza S, Simon A, Katlama C, et al. Circulating interleukin-6 levels correlate with residual HIV viraemia and markers of immune dysfunction in treatment-controlled HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2012;17(5):915–9.
16. Elvstam O, Medstrand P, Jansson M, Isberg P, Gisslén M, Björkman P. Is low-level HIV -1 viraemia associated with elevated levels of markers of immune activation, coagulation and cardiovascular disease? *HIV Med.* 2019 May 30;hiv.12756.
17. Hellmuth J, Slike BM, Sacdalan C, Best J, Kroon E, Phanuphak N, et al. Very Early Initiation of Antiretroviral Therapy During Acute HIV Infection Is Associated With Normalized Levels of Immune Activation Markers in Cerebrospinal Fluid but Not in Plasma. *J Infect Dis.* 2019 Jan 21;

18. Younas M, Psomas C, Reynes J, Corbeau P. Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy. *HIV Med.* 2016;17(2):89–105.
19. Appay V, Almeida JR, Sauce D, Autran B, Papagno L. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. Vol. 42, *Experimental Gerontology.* 2007. p. 432–7.
20. McGettrick P, Barco EA, Mallon PWG. Ageing with HIV. *Healthcare.* 2018;6(1):17.
21. Puhr R, Petoumenos K, Huang R, Templeton DJ, Woolley I, Bloch M, et al. Cardiovascular disease and diabetes in HIV-positive and HIV-negative gay and bisexual men over the age of 55 years in Australia: insights from the Australian Positive & Peers Longevity Evaluation Study. *HIV Med.* 2019;20(2):121–30.
22. Hessol NA, Ma D, Scheer S, Hsu LC, Schwarcz SK. Changing temporal trends in non-AIDS cancer mortality among people diagnosed with AIDS: San Francisco, California, 1996–2013. *Cancer Epidemiol.* 2018 Feb;52:20–7.
23. van Sighem A., Boender T., Wit FWN., Smit C, Matser A, Reiss P. Monitoring Report 2018. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands. [Internet]. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring, 2018; Available from: www.hiv-monitoring.nl
24. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons

- Compared With the General Population. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec 1;53(11):1120–6.
25. Sutton SS, Magagnoli J, Cummings TH, Hardin JW, Edun B, Beaubrun A. Chronic kidney disease, cardiovascular disease, and osteoporotic fractures in patients with and without HIV in the US Veteran's Affairs Administration System. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jan 2;35(1):117–25.
26. Gelpi M, Afzal S, Fuchs A, Lundgren J, Knudsen AD, Drivsholm N, et al. Prior exposure to thymidine analogs and didanosine is associated with long-lasting alterations in adipose tissue distribution and cardiovascular risk factors. *AIDS*. 2019 Mar 15;33(4):675–83.
27. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 1998 Oct 1;12(14):1735–44.
28. Tobin SC. Renal and bone effects of tenofovir-containing regimens compared in a large, real-world patient population. *AIDS*. 2017 Jul 31;31(12):N17.
29. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 2007 Jun 19;21(10):1273–81.
30. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, et al. Treatment with Indinavir, Zidovudine, and Lamivudine in Adults with Human Immunodeficiency Virus Infection and Prior Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 1997 Sep 11;337(11):734–9.

31. European Medicines Agency. Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/odefsey-epar-product-information_en.pdf
32. European Medicines Agency. Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004391/WC500235524.pdf
33. European Medicines Agency. Genvoya 150mg/150mg/200mg/10mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/genvoya-epar-product-information_en.pdf
34. European Medicines Agency. Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/triumeq-epar-product-information_en.pdf
35. European Medicines Agency. Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_en.pdf
36. AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the National AIDS Plan. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency

Virus (Updated January 2019). Available from: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_final.pdf

37. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [Internet]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
38. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1–Infected Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 May 1;63(1):77–85.
39. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A, et al. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Dec 15;70(5):515–9.
40. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015 Apr;2(4):e127–36.
41. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre,

- double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet*. 2019;393(10167):143–55.
42. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. Available at http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf.
43. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: Week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(5):489–93.
44. Bánhegyi D, Katlama C, da Cunha CA, Schneider S, Rachlis A, Workman C, et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. *Curr HIV Res*. 2012 Mar;10(2):171–81.
45. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jul;13(7):587–96.
46. Burgos J, Crespo M, Falco V, Curran A, Imaz A, Domingo P, et al. Dual therapy based on a ritonavir-boosted protease inhibitor as a novel salvage strategy for HIV-1-infected patients on a failing antiretroviral regimen. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jun 1;67(6):1453–8.
47. Gazzola L, Cicconi P, Ripamonti D, Di Filippo E, Gustinetti G, Di Biagio A, et al. Efficacy and Safety of Darunavir/Ritonavir Plus Etravirine Dual Regimen in Antiretroviral Therapy–Experienced Patients: A Multicenter

- Clinical Experience. *HIV Clin Trials*. 2014 Aug 22;15(4):140–50.
48. Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, Sterrantino G, Cenderello G, De Socio G V., et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 30;17(1):658.
49. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006 Jan 19;354(3):251–60.
50. Manfredi R, Chiodo F. Switch of protease inhibitor-containing HAART in routine clinical practice: a four-year prospective observational study. *Int J STD AIDS*. 2001 Feb 25;12(2):84–8.
51. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):77–85.
52. De La Mata NL, Cooper DA, Russell D, Smith D, Woolley I, Sullivan MO, et al. Treatment durability and virological response in treatment-experienced HIV-positive patients on an integrase inhibitor-based regimen: an Australian cohort study. *Sex Health*. 2016 Apr 21;13(4):335.
53. Jarrin I, Suarez-Garcia I, Moreno C, Tacias M, Del Romero J, Palacios R, et al. Durability of first-line antiretroviral regimens in the era of integrase inhibitors: a cohort of HIV-positive individuals in Spain, 2014–2015. *Antivir*

- Ther. 2019 Feb 12;
54. Cuzin L, Pugliese P, Katlama C, Bani-Sadr F, Ferry T, Rey D, et al. Integrase strand transfer inhibitors and neuropsychiatric adverse events in a large prospective cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 1;74(3):754–60.
 55. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgan T, Raffanti SP, et al. Greater Weight Gain in Treatment Naïve Persons Starting Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2019 May 17;
 56. Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Puneekar Y, de Ruiter A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther.* 2018 Jun 14;7(2):183–95.
 57. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018 Jun;5(6):e291–300.
 58. Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, Zala C. Comparative Changes of Lipid Levels in Treatment-Naive, HIV-1-Infected Adults Treated with Dolutegravir vs. Efavirenz, Raltegravir, and Ritonavir-Boosted Darunavir-Based Regimens Over 48 Weeks. *Clin Drug Investig.* 2015 Mar;35(3):211–9.
 59. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, Waters L, Johnson M, Domingo P, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-

- based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS*. 2017;31(18):2503–14.
60. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, Madeddu G, Menzaghi B, Squillace N, et al. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA). *BMC Infect Dis*. 2018 Dec;18(1):357.
61. Taylor KA, Smyth E, Rauzi F, Cerrone M, Khawaja AA, Gazzard B, et al. Pharmacological impact of antiretroviral therapy on platelet function to investigate human immunodeficiency virus-associated cardiovascular risk. *Br J Pharmacol*. 2019 Apr;176(7):879–89.
62. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, Ramgopal MN, Mills A, Margot N, et al. Superior Efficacy and Improved Renal and Bone Safety After Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate- to a Tenofovir Alafenamide-Based Regimen Through 96 Weeks of Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(4):337–42.
63. European Medicines Agency. Juluca 50 mg/25 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/juluca-epar-product-information_en.pdf
64. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*.

- 2018 Mar 3;391(10123):839–49.
65. Gantner P, Cuzin L, Allavena C, Cabie A, Pugliese P, Valantin M-A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir and rilpivirine dual therapy as a simplification strategy: a cohort study. *HIV Med.* 2017 Oct 1;18(9):704–8.
66. Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, Orofino G, Barbarini G, De Socio G V, et al. Switch to Dolutegravir plus Rilpivirine Dual Therapy in cART-Experienced Subjects: An Observational Cohort. Paraskevis D, editor. *PLoS One.* 2016 Oct 14;11(10):e0164753.
67. Molas E, Luque S, Retamero A, Echeverría-Esnal D, Guelar A, Montero M, et al. Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients Identified through a Multidisciplinary team. *HIV Clin Trials.* 2018 Jan 2;19(1):1–7.
68. Stolbach A, Paziana K, Heverling H, Pham P. A Review of the Toxicity of HIV Medications II: Interactions with Drugs and Complementary and Alternative Medicine Products. *J Med Toxicol.* 2015 Sep 3;11(3):326–41.
69. Navarro J, Curran A, Burgos J, Torrella A, Ocaña I, Falcó V, et al. Acute leg ischaemia in an HIV-infected patient receiving antiretroviral treatment. *Antivir Ther.* 2017;22(1).
70. Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med.* 2013 Oct;14(9):519–29.
71. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of

- dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015 May;55(5):490–6.
72. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, Rule J, Giles ML, Smith DE, et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018 Jan 2;32(1):35–48.
73. Chen S, Huang S, Shau W-Y, Lai C-L, Li JZ, Fung S, et al. Long-term statin adherence in patients after hospital discharge for new onset of atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study of real world prescriptions in Taiwan. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Dec 15;19(1):62.
74. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21–30.
75. Bangsberg DR, Hecht FM, Charlebois ED, Zolopa AR, Holodniy M, Sheiner L, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*. 2000 Mar 10;14(4):357–66.
76. European Medicines Agency. Rezolsta 800 mg/150 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_en.pdf
77. European Medicines Agency. Evotaz 300 mg/150 mg film-coated tablets:

- EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evotaz-epar-product-information_en.pdf
78. European Medicines Agency. Sustiva 600 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sustiva-epar-product-information_en.pdf
79. Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, McLaughlin KA, Morse GD, D P. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin Trials*. 2007 Feb 6;8(1):19–23.
80. Turkova A, Moore CL, Butler K, Compagnucci A, Saïdi Y, Musiime V, et al. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. *PLoS One*. 2018 Apr 23;13(4):e0196239.
81. European Medicines Agency. Isentress 600 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isentress-epar-product-information_en.pdf
82. European Medicines Agency. Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/genvoya-epar-product-information_en.pdf

83. European Medicines Agency. Tivicay 50 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_en.pdf
84. Neogi U, Singh K, Aralaguppe SG, Rogers LC, Njenda DT, Sarafianos SG, et al. Ex vivo antiretroviral potency of newer integrase strand transfer inhibitors cabotegravir and bictegravir in HIV-1 non-B subtypes. *AIDS*. 2017 Dec 20;32(4):1.
85. European Medicines Agency. Kivexa 600 mg/300 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kivexa-epar-product-information_en.pdf
86. European Medicines Agency. Descovy 200 mg/10 mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/descovy-epar-product-information_en.pdf
87. Castillo-Mancilla JR, Haberler JE. Adherence Measurements in HIV: New Advancements in Pharmacologic Methods and Real-Time Monitoring. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018 Feb;15(1):49–59.
88. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):605–13.

89. McMahon JH, Manoharan A, Wanke CA, Mammen S, Jose H, Malini T, et al. Pharmacy and self-report adherence measures to predict virological outcomes for patients on free antiretroviral therapy in Tamil Nadu, India. *AIDS Behav.* 2013 Jul 24;17(6):2253–9.
90. Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence.* 2010 May 13;4:115–25.
91. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS.* 2010 Nov 27;24(18):2835–40.
92. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. *N Engl J Med.* 2009 Dec 3;361(23):2209–20.
93. Mothe B, Moltó J, Manzardo C, Coll J, Puertas MC, Martínez-Picado J, et al. Viral control induced by HIVconsv vaccines & romidepsin in early treated individuals. CROI 2017. Seattle (WA), February 13-16, 2017. Abstract 119 Late Breaker;
94. Caskey M, Klein F, Lorenzi JCC, Seaman MS, West AP, Buckley N, et al. Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature.* 2015 Jun 8;522(7557):487–91.
95. Orkin C, Arastéh K, Hernández-Mora MG, Pokrovsky V, Overton ET,

- Girard P-M, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: FLAIR week 48 results. CROI 2019. Seattle (WA), March 4-7, 2019. Abstract 140;
96. Swindells S, Andrade-Villanueva J-F, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masia MDM, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results. CROI 2019. Seattle (WA), March 4-7, 2019. Abstract 139;
97. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults. [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049>
98. Markowitz M, Sarafianos SG. 4'-Ethylnyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine, MK-8591. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018 Jul;13(4):294–9.
99. Schuermann D, Rudd DJ, Fox-Bosetti S, Zhang S, Robberechts M, Hueser A, et al. A Single Monotherapy Dose of MK-8591, a Novel NRTI, Suppresses HIV for 10 Days. CROI 2016. Boston (MA), February 22–25, 2016. Abstract 437 Late Breaker;
100. Barrett SE, Teller RS, Forster SP, Li L, Mackey MA, Skomski D, et al. Extended-Duration MK-8591-Eluting Implant as a Candidate for HIV Treatment and Prevention. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jul 16;62(10).
101. Kirsten L. White, Margot N, Stray1 K, Yu H, Stepan G, Boojamra C, et al. GS-9131 is a novel NRTI with activity against NRTI-resistant HIV-1. CROI

2017. Seattle (WA), February 13-16, 2017. Abstract 436;
102. Al-Salama ZT. El sulfavirine: First Global Approval. *Drugs*. 2017 Oct 23;77(16):1811–6.
103. Rogovoy B, Koryakova A, Volosova E, Karapetian R, Nikoulin I, Sankar S, et al. Pre-clinical Development of El sulfavirine/VM1500A Long Acting Injectable Formulations. 16th European AIDS Conference. Milan, Italy, 25-27 October 2017. Abstract PE7/3;
104. Thompson M, Lalezari JP, Kaplan R, Pinedo Y, Sussmann Pena OA, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral-experienced subjects: week 48 analysis of A1438011, a Phase IIb, randomized controlled trial. *Antivir Ther*. 2016;22(3):215–23.
105. A Proof of Concept Study of GSK3640254 in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Treatment-naive Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03784079>
106. Yant SR, Mulato A, Stepan G, Villasenor AG, Jin D, Margot NA, et al. GS-6207, a potent and selective first-in-class long-acting HIV-1 capsid inhibitor. CROI 2019. Seattle (WA), March 4-7, 2019. Abstract 480;
107. Tse WC, Link JO, Mulato A, Niedziela-Majka A, Rowe W, Somoza JR, et al. Discovery of novel potent HIV capsid inhibitors with long-acting potential. CROI 2019. Seattle (WA), March 4-7, 2019. Abstract 38;
108. Chun T-W, Sneller M, Seamon C, Justement JS, Petrone ME, Refsland E,

- et al. Effect of Infusion of Broadly Neutralizing Antibody VRC01 on HIV Plasma Rebound. CROI 2016. Boston (MA), February 22–25, 2016. Abstract 311 Late Breaker;
109. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. *Nat Immunol*. 2018 Nov 17;19(11):1179–88.
110. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müßig A, Allers K, et al. Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2009 Feb 12;360(7):692–8.
111. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppas D, Salgado M, et al. HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature*. 2019 Apr 5;568(7751):244–8.
112. Sogaard OS, Graversen ME, Leth S, Olesen R, Brinkmann CR, Nissen SK, et al. The Depsipeptide Romidepsin Reverses HIV-1 Latency In Vivo. Siliciano RF, editor. *PLOS Pathog*. 2015 Sep 17;11(9):e1005142.
113. Elliott JH, Wightman F, Solomon A, Ghneim K, Ahlers J, Cameron MJ, et al. Activation of HIV transcription with short-course vorinostat in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy. Cullen BR, editor. *PLoS Pathog*. 2014 Oct 13;10(10):e1004473.
114. Pace M, Frater J. Curing HIV by 'kick and kill': from theory to practice? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Jun 3;17(6):383–6.
115. Thomas R, Galanakis C, Vézina S, Longpré D, Boissonnault M, Huchet E, et al. Adherence to Post-Exposure Prophylaxis (PEP) and Incidence of HIV Seroconversion in a Major North American Cohort. Apetrei C, editor.

PLoS One. 2015 Nov 11;10(11):e0142534.

116. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):171.
117. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2016 Jan 2;387(10013):53–60.
118. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2237–46.
119. Markowitz M, Frank I, Grant RM, Mayer KH, Elion R, Goldstein D, et al. Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet HIV*. 2017 Aug;4(8):e331–40.
120. Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC), For Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex With Men - Full Text View - [Internet]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02720094?term=cabotegravir+prophylaxis&cond=Hiv&rank=1>

121. Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Strom BL. Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load. *AIDS*. 2001 Nov 9;15(16):2109–17.
122. Low-Beer S, Yip B, O'Shaughnessy M V, Hogg RS, Montaner JS. Adherence to triple therapy and viral load response. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000 Apr 1;23(4):360–1.
123. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019 Jun;6(6):e355–63.
124. Glass TR, De Geest S, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, Furrer H, et al. Correlates of Self-Reported Nonadherence to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Mar;41(3):385–92.
125. Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, Gourevitch MN, Farzadegan H, Howard AA, et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2002 May;17(5):377–81.
126. Wohl AR, Garland WH, Valencia R, Squires K, Witt MD, Kovacs A, et al. A Randomized Trial of Directly Administered Antiretroviral Therapy and Adherence Case Management Intervention. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 1;42(11):1619–27.

127. Samet JH, Horton NJ, Meli S, Dukes K, Tripps T, Sullivan L, et al. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antivir Ther.* 2005;10(1):83–93.
128. Gross R, Bellamy SL, Chapman J, Han X, O'Duor J, Palmer SC, et al. Managed problem solving for antiretroviral therapy adherence: a randomized trial. *JAMA Intern Med.* 2013 Feb 25;173(4):300–6.
129. Goldie SJ, Paltiel AD, Weinstein MC, Losina E, Seage GR, Kimmel AD, et al. Projecting the cost-effectiveness of adherence interventions in persons with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 2003 Dec;115(8):632–41.
130. Mathes T, Pieper D, Antoine S-L, Eikermann M. Adherence-enhancing interventions for highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients - a systematic review. *HIV Med.* 2013 Nov;14(10):583–95.
131. Straka RJ, Fish JT, Benson SR, Suh JT. Patient self-reporting of compliance does not correspond with electronic monitoring: an evaluation using isosorbide dinitrate as a model drug. *Pharmacotherapy.* 17(1):126–32.
132. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis.* 2001 Oct 15;33(8):1417–23.
133. Molina J-M, Podsadecki TJ, Johnson MA, Wilkin A, Domingo P, Myers R, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better

- compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Dec;23(12):1505–14.
134. Parienti J, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better Adherence with Once-Daily Antiretroviral Regimens: A Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 15;48(4):484–8.
135. Viswanathan S, Justice AC, Alexander GC, Brown TT, Gandhi NR, McNicholl IR, et al. Adherence and HIV RNA Suppression in the Current Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015 Aug 1;69(4):493–8.
136. Requena M, Montiel E, Baladas M, Muchada M, Boned S, López R, et al. Farmalarm. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1819–24.
137. Wu Y, Zhao P, Li W, Cao M-Q, Du L, Chen J-C. The effect of remote health intervention based on internet or mobile communication network on hypertension patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(9):e14707.
138. Amankwaa I, Boateng D, Quansah DY, Akuoko CP, Evans C. Effectiveness of short message services and voice call interventions for antiretroviral therapy adherence and other outcomes: A systematic review and meta-analysis. Lama JR, editor. *PLoS One*. 2018 Sep 21;13(9):e0204091.
139. Muessig KE, LeGrand S, Horvath KJ, Bauermeister JA, Hightow-Weidman LB. Recent mobile health interventions to support medication adherence among HIV-positive MSM. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Sep;12(5):432–41.
140. Mocroft A, Ruiz L, Reiss P, Ledergerber B, Katlama C, Lazzarin A, et al.

Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003 Aug 15;17(12):1741–51.

141. García-Gascó P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Mar 4;61(3):699–704.
142. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, et al. Intermittent HIV-1 Viremia (Blips) and Drug Resistance in Patients Receiving HAART. *JAMA*. 2005 Feb 16;293(7):817.
143. Laprise C, de Pokomandy A, Baril J-G, Dufresne S, Trottier H. Virologic Failure Following Persistent Low-level Viremia in a Cohort of HIV-Positive Patients: Results From 12 Years of Observation. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov 15;57(10):1489–96.
144. Joya C, Won SH, Schofield C, Lalani T, Maves RC, Kronmann K, et al. Persistent Low-Level Viremia while on Antiretroviral Therapy is an Independent Risk Factor for Virologic Failure. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 16;
145. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P, Mathez D, Amarsy R, Ferret S, et al. Impact of Low-Level-Viremia on HIV-1 Drug-Resistance Evolution among Antiretroviral Treated-Patients. *PLoS One*. 2012;7(5):e36673.
146. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Second edition, 2016. World Health Organization. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_

eng.pdf?sequence=1

147. Mira JA, Macías J, Nogales C, Fernández-Rivera J, García-García JA, Ramos A, et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther.* 2002 Dec;7(4):251–6.
148. Gonzalez-Serna A, Min JE, Woods C, Chan D, Lima VD, Montaner JSG, et al. Performance of HIV-1 drug resistance testing at low-level viremia and its ability to predict future virologic outcomes and viral evolution in treatment-naive individuals. *Clin Infect Dis.* 2014 Apr 15;58(8):1165–73.
149. Zaccarelli M, Santoro MM, Armenia D, Borghi V, Gennari W, Gori C, et al. Genotypic resistance test in proviral DNA can identify resistance mutations never detected in historical genotypic test in patients with low level or undetectable HIV-RNA. *J Clin Virol.* 2016 Sep;82:94–100.
150. Sotillo A, Sierra O, Martínez-Prats L, Gutiérrez F, Zurita S, Pulido F, et al. Analysis of drug resistance mutations in whole blood DNA from HIV-1 infected patients by single genome and ultradeep sequencing analysis. *J Virol Methods.* 2018 Oct;260:1–5.
151. Calcagno A, Motta I, Ghisetti V, Lo Re S, Allice T, Marinaro L, et al. HIV-1 Very Low Level Viremia Is Associated with Virological Failure in Highly Active Antiretroviral Treatment-Treated Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015 Oct;31(10):999–1008.
152. Rizzardì GP, De Boer RJ, Hoover S, Tambussi G, Chapuis A, Halkic N, et al. Predicting the duration of antiviral treatment needed to suppress

- plasma HIV-1 RNA. *J Clin Invest.* 2000 Mar 15;105(6):777–82.
153. Havlir DV, Koelsch KK, Strain MC, Margot N, Lu B, Ignacio CC, et al. Predictors of Residual Viremia in HIV-Infected Patients Successfully Treated with Efavirenz and Lamivudine plus either Tenofovir or Stavudine. *J Infect Dis.* 2005 Apr 1;191(7):1164–8.
154. Arribas J, Girard P-M, Paton N, Winston A, Marcelin A-G, Elbirt D, et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med.* 2016 May 1;17(5):358–67.
155. Imaz A, Cayuela N, Niubó J, Tiraboschi JM, Izquierdo C, Cabellos C, et al. Short communication: focal encephalitis related to viral escape and resistance emergence in cerebrospinal fluid in a patient on lopinavir/ritonavir monotherapy with plasma HIV-1 RNA suppression. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014 Oct;30(10):984–7.
156. Tiraboschi J, Hamzah L, Siddiqui A, Kulasegaram R, Post F, Fox J. Cerebrospinal fluid viral escape and acute encephalitis in a patient on boosted protease inhibitor monotherapy. *Antivir Ther.* 2016;21(5):461–4.
157. Perez-Molina JA, Pulido F, Di Giambenedetto S, Ribera E, Moreno S, Zamora J, et al. Individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials of dual therapy with a boosted PI plus lamivudine for maintenance of virological suppression: GeSIDA study 9717. *J Antimicrob Chemother.* 2018;
158. Burgos J, Crespo M, Falcó V, Curran A, Navarro J, Imaz A, et al.

- Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10).
159. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppressi. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 29;65(12):2112–8.
160. Jabłonowska E, Siwak E, Bociąga-Jasik M, Gąsiorowski J, Kalinowska A, Firląg Burkacka E, et al. Real-life study of dual therapy based on dolutegravir and ritonavir-boosted darunavir in HIV-1-infected treatment-experienced patients. Apetrei C, editor. *PLoS One.* 2019 Jan 17;14(1):e0210476.
161. European Medicines Agency. Prezista 800mg film-coated tablets: EPAR - Product Information. 2019. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prezista-epar-product-information_en.pdf
162. Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, Gutiérrez F, Saumoy M, Antela A, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS.* 2010;24(11):1697–707.
163. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al. Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Subjects With Raltegravir-Resistant HIV Type 1 Infection: 24-Week Results of the

- VIKING Study. *J Infect Dis.* 2013 Mar 1;207(5):740–8.
164. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir + lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir + two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, . *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jan;72(1):246–53.
165. Arribas JR, Girard P-M, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a random. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jul;15(7):785–92.
166. Lam EP, Moore CL, Gotuzzo E, Nwizu C, Kamarulzaman A, Chetchotisakd P, et al. Antiretroviral Resistance After First-Line Antiretroviral Therapy Failure in Diverse HIV-1 Subtypes in the SECOND-LINE Study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;32(9):841–50.
167. Theys K, Camacho RJ, Gomes P, Vandamme AM, Rhee SY, Portuguese HIV-1 Resistance Study Group. Predicted residual activity of rilpivirine in HIV-1 infected patients failing therapy including NNRTIs efavirenz or nevirapine. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jun;21(6):607.e1-607.e8.
168. Gallien S, Charreau I, Nere ML, Mahjoub N, Simon F, de Castro N, et al. Archived HIV-1 DNA resistance mutations to rilpivirine and etravirine in successfully treated HIV-1-infected individuals pre-exposed to efavirenz or

- nevirapine. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Feb 1;70(2):562–5.
169. German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, et al. Effect of Cobicistat on Glomerular Filtration Rate in Subjects With Normal and Impaired Renal Function. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Sep;61(1):32–40.
170. Casado J, Santiuste C, Vivancos M, Monsalvo M, Moreno A, Perez-Elías M, et al. Switching to abacavir versus use of a nucleoside-sparing dual regimen for HIV-infected patients with tenofovir-associated renal toxicity. *HIV Med.* 2018 Sep;19(8):541–50.
171. Elias MJP, Gutierrez MM, Crespo M, Santos I, Ribera E, Galindo MJ, et al. Dynamics of e-FGR with one or more antiretrovirals that inhibit Cr tubular secretion. *CROI 2019.* Seattle (WA), March 4-7, 2019. Abstract 692;
172. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, et al. The Lipid-Lowering Effect of Tenofovir/Emtricitabine: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 1;61(3):403–8.

Annexes

Cuestionario de adherencia SMAQ

1. Alguna vez ¿olvida tomar la medicación?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3. Alguna vez ¿deja de tomar los fármacos si se siente mal?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó ninguna dosis?	A: ninguna B: 1-2 C: 3-5 D: 6-10 E: más de 10
6. Desde la última semana ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Nº de días:

Se considera no adherente cuando las respuestas son como sigue:

- 1: Sí.
- 2: No.
- 3: Sí.
- 4: Sí.
- 5: C, D o E.
- 6: Más de dos días.

El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente califica al paciente como no adherente. La pregunta 5 se usará en forma semicuantitativa:

- A: 95-100% de adhesión.
- B: 85-94 % de adhesión.
- C: 65-84 % de adhesión.
- D: 30-64 % de adhesión.
- E: <30% de adhesión.