Immunological, virological and clinical changes during periods of transient viremia

Ard van Sighem

HIV Monitoring Foundation Amsterdam, the Netherlands

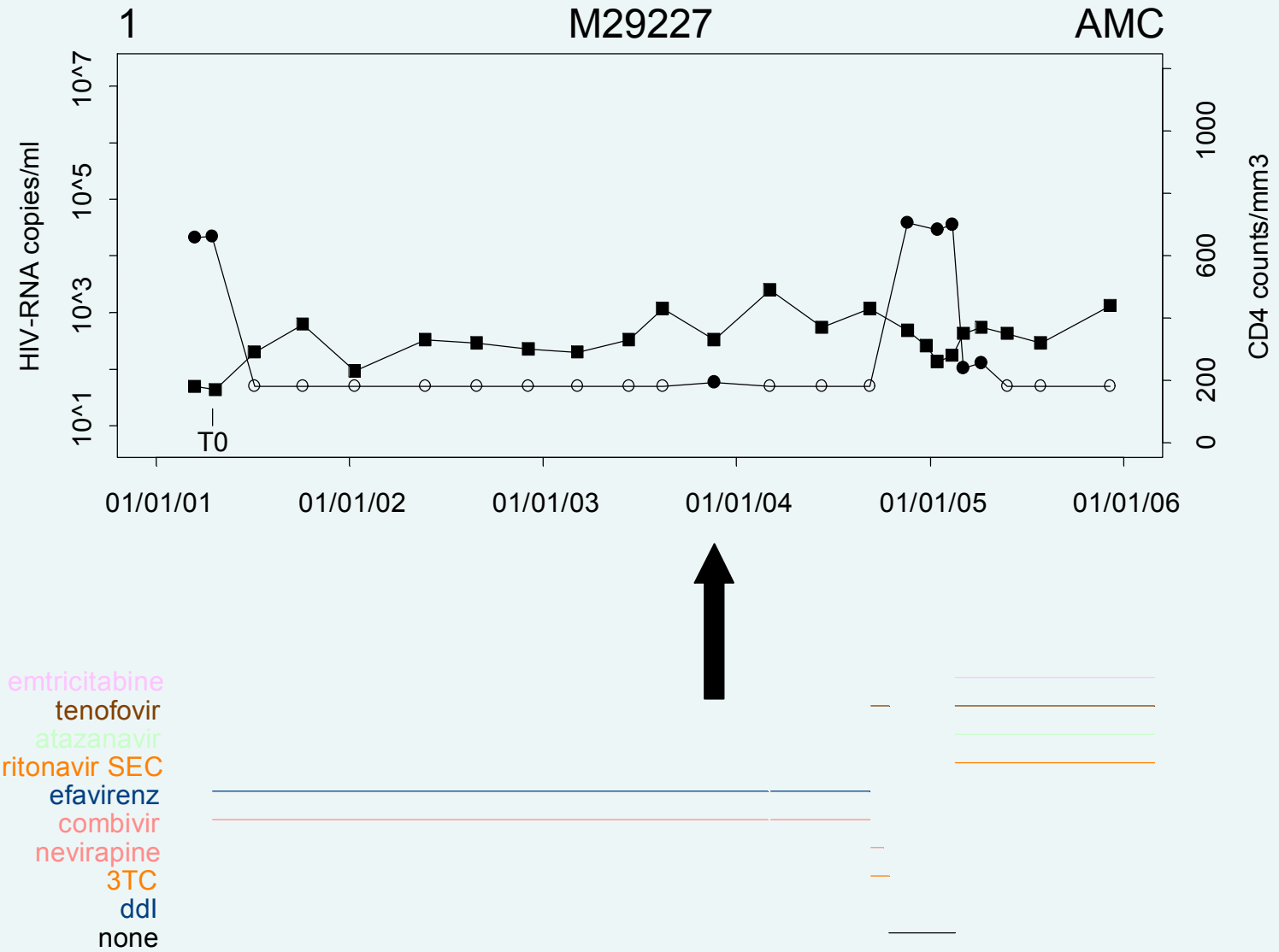
Introduction

- Periods of transient viremia occur frequently in successfully treated patients.

- What is the cause of transient viremia?
  - activation of latently infected cells and subsequent virus production?
  - rise in target-cell availability, e.g., due to co-infections or vaccination?
  - lack of adherence to therapy?
  - random variation in the viral load assay?

- What is the effect of transient viremia on outcome?
  - is it associated with clinical prognosis?
  - does it lead to resistance to antiretroviral drugs?

Example transient viremia



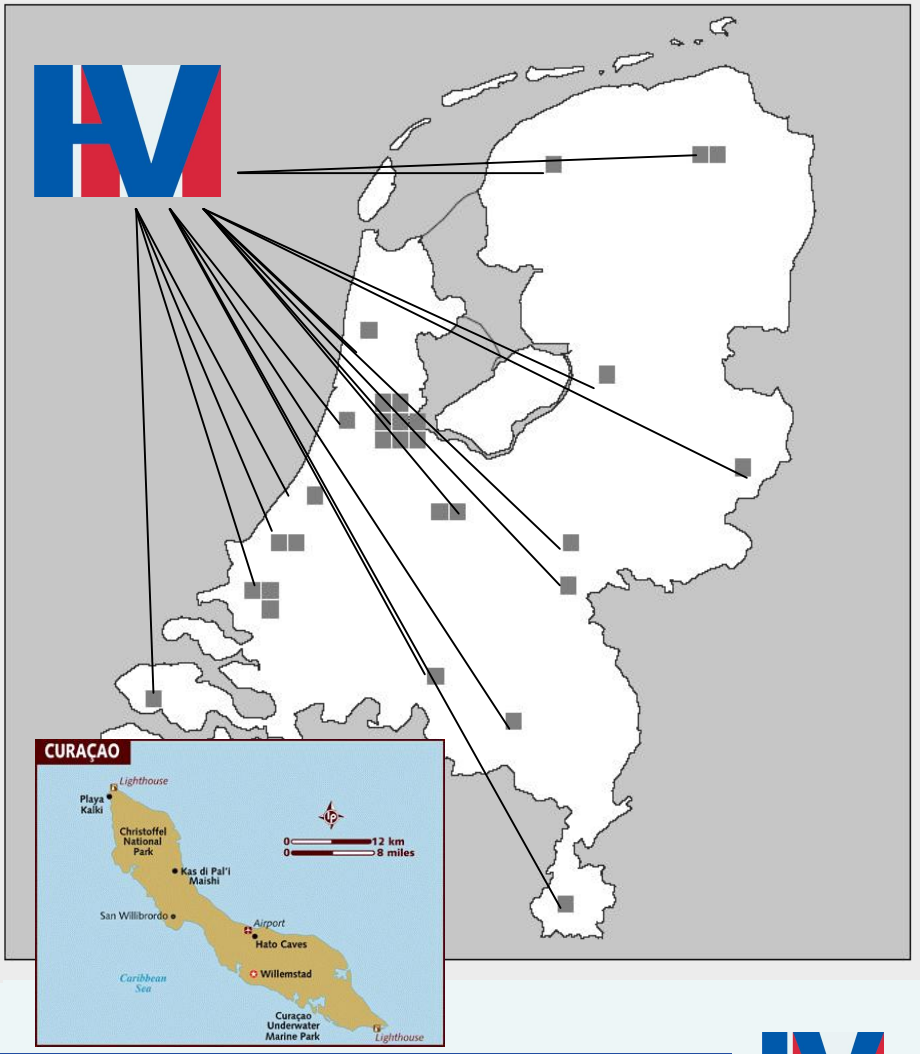
ATHENA national observational cohort

HIV treatment centres

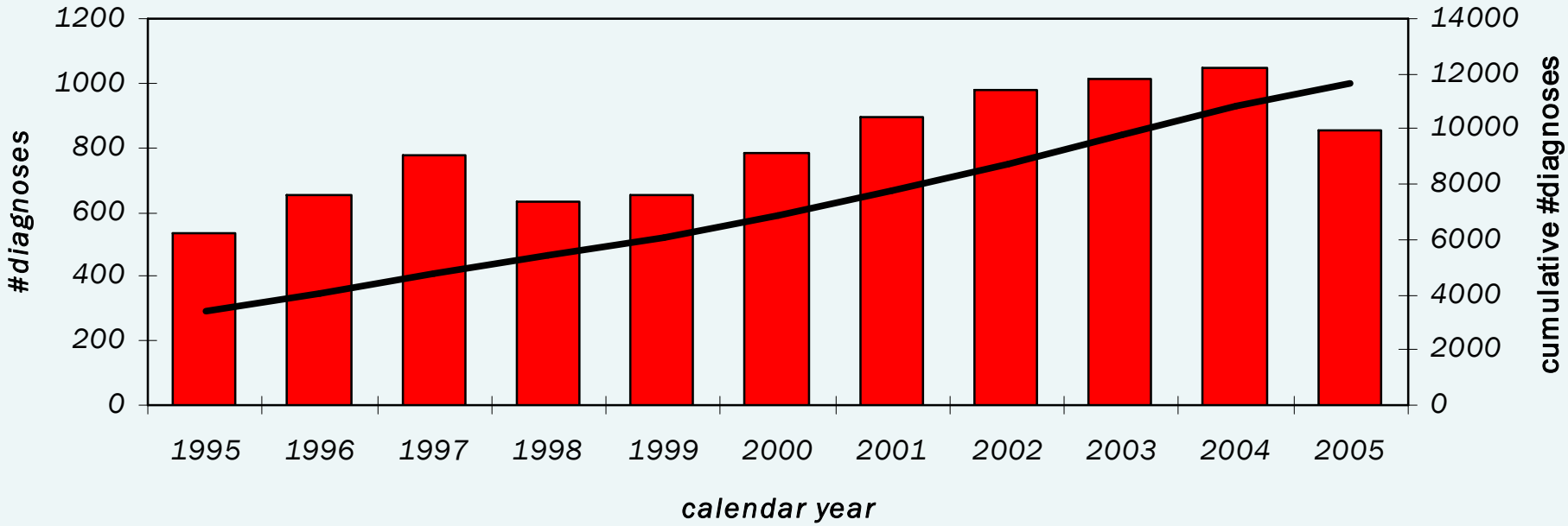
- Medisch Centrum Alkmaar (MCA), Alkmaar
- Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam (AMC), Amsterdam
- Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG), Amsterdam, Locatie Jan van Goyen Kliniek
- Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG), Amsterdam, Locatie Oosterpark
- Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, Rotterdam
- Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam
- Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam
- VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- Medisch Centrum Haaglanden (MCH), Den Haag, Locatie Westeinde
- Haga Ziekenhuis, Den Haag, Locatie Leyenburg
- Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Medisch Spectrum Twente (MST), Enschede
- Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Groningen
- Kennemer Gasthuis, Haarlem, Locatie EG
- Medisch Centrum Leeuwarden (MCL), Leeuwarden
- Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden
- Academisch Ziekenhuis Maastricht (AZM), Maastricht
- Universitair Medisch Centrum (UMC) St Radboud, Nijmegen
- Erasmus MC, Rotterdam
- St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC), Utrecht
- Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen
- Isala klinieken, Zwolle, Locatie Sophia

Paediatric HIV treatment centres

- Wilhelmina Kinderziekenhuis (UMC), Utrecht
- Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam
- Erasmus MC-Sophia, Rotterdam
- Beatrix Kinderkliniek, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Groningen



ATHENA patient population



12015 (97%) with data available

- 972 (8%) died
- 1591 (13%) no data (yet) in 2005
- 9216 (77%) men
- 6613 (55%) NL; 2120 (18%) SSA
- 78359 person-years follow-up

registered:

12329 patients

(21 March 2006)

Study population & methods

Inclusion criteria

- continuous treatment with HAART
- therapy naïve at initiation of HAART
- achieving therapy success : ≥2 RNA measurements <50 copies/ml, at most 24 weeks apart

Methods

- define periods of success (RNA <50 copies/ml) or viremia (low-level 50-1000 copies/ml or high-level>1000copies/ml)
- during each period assess occurrence of:
    - changes in therapy
    - resistance
    - adverse events
    - CDC events

Population characteristics

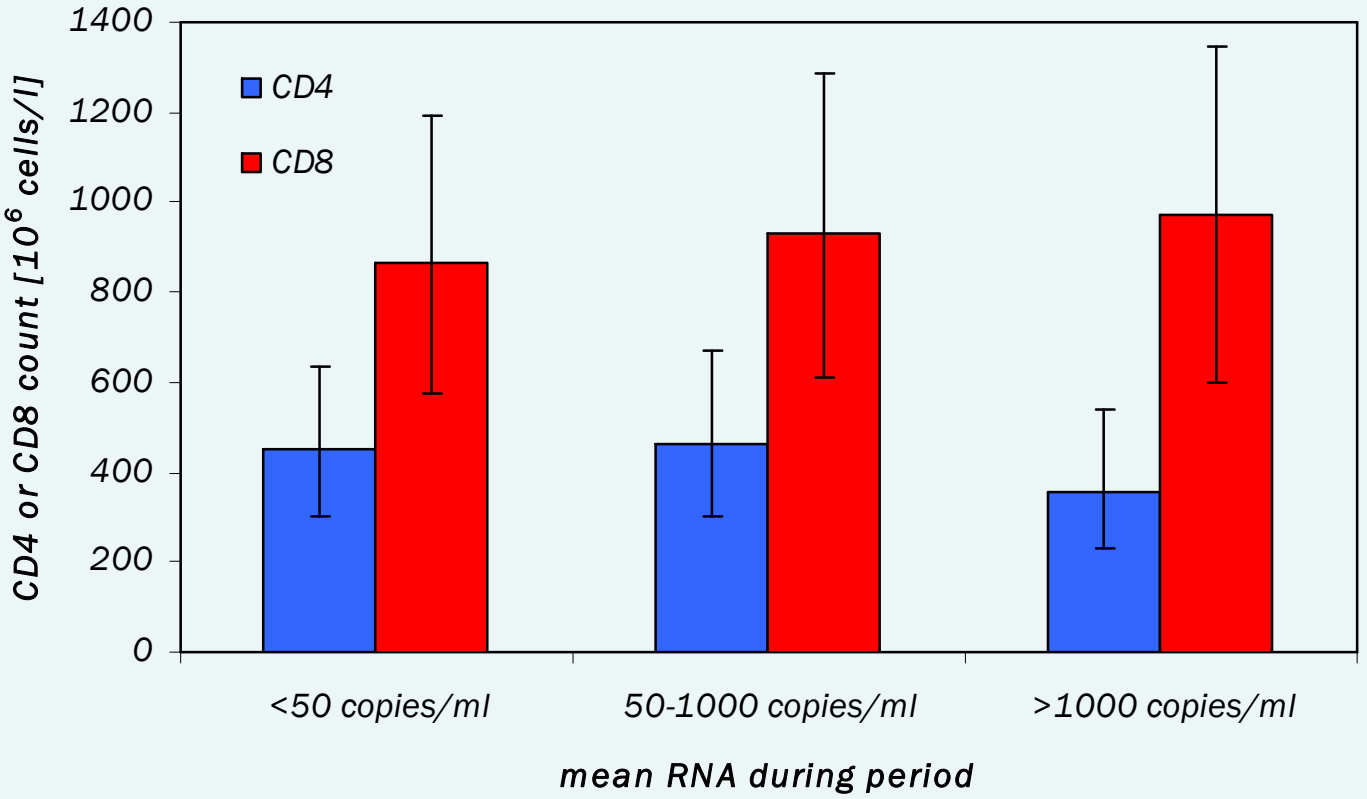
total		4334	
male gender		3323	76.7%
region origin	the Netherlands	2445	56.4%
	sub-Saharan Africa	864	19.9%
transmission	MSM	2249	51.9%
	heterosexual	1582	36.5%
	IDU	118	2.7%
age at success (years)		39.2	33.2–46.0
CD4 count at success (10^6 cells/l)		390	250–570
CD8 count at success (10^6 cells/l)		920	650–1280
time to success (years)		0.7	0.5–1.9
total follow-up (person-years)		10858	

RNA measurements

RNA category	<50 copies/ml	50-1000 copies/ml	>1000 copies/ml	total
measurements	33524 92%	2245 6%	783 2%	36552
incidence per person-year	3.09 3.05–3.12	0.21 0.20–0.22	0.072 0.067–0.077	3.37 3.33–3.40
time to next RNA (days)	104 85–129	76 35–104	69 41–104	100 84–127
periods	5909 76%	1579 20%	292 4%	7780

persistently <50 copies/ml	3037 (70%) patients
one or more 50-1000	1033 (24%)
at least one >1000	264 (6%)

CD4 and CD8 count during periods



P value	<50 vs. 50–1000	<50 vs. >1000	50–1000 vs. >1000
CD4	0.3	$<10^{-4}$	$<10^{-4}$
CD8	$<10^{-4}$	0.007	0.5

Periods of success or viremia

	success		low-level viremia		high-level viremia	
RNA measurements						
1	971	16.4%	1270	80.4%	117	38.7%
2	776	13.1%	179	11.3%	62	21.2%
≥3	4162	70.4%	130	8.2%	141	40.1%
duration (years)	1.21	0.42–2.70	0.23	0.08–0.33	0.34	0.13–0.81
event						
none	2614	44.2%	1201	76.1%	100	34.3%
therapy change	2565	43.4%	264	16.7%	176	60.3%
resistance	6	0.1%	35	2.2%	84	28.8%
resistant	0	0.0%	30	1.9%	61	20.9%
CDC-B	129	2.2%	11	0.7%	7	2.4%
CDC-C (AIDS)	80	1.4%	4	0.3%	7	2.4%
adverse event	2109	35.7%	173	11.0%	51	17.5%

Conclusions

- Short lasting periods of low-level viremia are frequent.
- They not clearly associated with selection of resistance in spite of therapy mostly remaining unchanged.
- High-level viremia is frequently associated with resistance and leads to therapy change in the majority of cases.
- Leaving therapy unchanged during periods of low-level viremia is an acceptable strategy.
- Transient viremia cannot be explained by assay variation alone.
- The extent to which such variation contributes to the occurrence of blips is not yet known.

Acknowledgements

Academic Medical Centre of the University of Amsterdam, Amsterdam

Peter Reiss

Jan Prins

HIV Monitoring Foundation, Amsterdam

Shuangjie Zhang

Luuk Gras

Frank de Wolf

Erasmus Medical Centre, Rotterdam

Ineke van der Ende

Leiden University Medical Centre, Leiden

Frank Kroon

Acknowledgements

Treating physicians (*Site coordinatingphysicians): **Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam - Amsterdam:** Dr. J.M. Prins*, Drs. J.C. Bos, Dr. J.K.M. Eeftinck Schattenkerk, Dr. M.H. Godfried, Prof. Dr. J.M.A. Lange, Dr. J.T.M. van der Meer, Drs. F.J.B. Nellen, Dr. S.E. Geerlings, Dr. G.E.L. van de Bert, Dr. E.H. Gisolf, Drs. K. Pogány, Prof. Dr. T. van der Poll, Dr. P. Reiss, Drs. Th. A. Ruys, Drs. R. Steingrover, Drs. G. van Twillert, Dr. S.M.E. Vrouenraets, Dr. M. van Vugt, Dr. F.W.M.N. Wit. **Academisch Ziekenhuis Maastricht - Maastricht:** Dr. G. Schreij*, Dr. S. van der Geest, Dr. A. Verbon. **Catharina Ziekenhuis - Eindhoven:** Dr. B. Bravenboer*. **Emma Kinderziekenhuis - AMC Amsterdam:** Prof. Dr. T.W. Kuijpers, Drs. D. Pajkrt, Drs. H.J. Scherpbier. **Erasmus MC - Rotterdam:** Dr. M.E. van der Ende*, Drs. M. van der Feltz, Dr. I.C.J. Gyssens, Prof. Dr. S. de Marie, Drs. J.L. Nouwen, Drs. B.J.A. Rijnders, Drs. T.E.M.S. de Vries-Sluijs. **Erasmus MC- Sophia - Rotterdam:** Dr. G. Verweel. **Haga Ziekenhuis, locatie Leyenburg - Den Haag:** Dr. R.H. Kauffmann*, Dr. E.L.W. Koger (July 2, 2005). **Isala Klinieken - Zwolle:** Dr. P.H.P. Groeneveld*. **Kennemer Gasthuis - Haarlem:** Dr. R.W. ten Kate*, Dr. R. Soetekouw. **Leids Universitair Medisch Centrum - Leiden:** Dr. F.P. Kroon*, Prof. Dr. P.J. van den Broek, Prof. Dr. J.T. van Dissel, Dr. E.F. Schippers. **Medisch Centrum Alkmaar - Alkmaar:** Dr. W. Bronsveld*, Drs. M.E. Hillebrand-Haverkort **Medisch Centrum Haaglanden - locatie Westeinde - Den Haag:** Dr. R. Vriesendorp*, Dr. F.J.F. Jeurissen.**Medisch Centrum Leeuwarden - Leeuwarden:** Dr. D. van Houte*, Dr. M.B. Polée. **Medisch Centrum Rijnmond Zuid - locatie Clara - Rotterdam:** Dr. J.G. den Hollander*. **Medisch Spectrum Twente - Enschede:** Dr. C.H.H. ten Napel*, Dr. G.J. Kootstra. **Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Oosterpark - Amsterdam:** Dr. K. Brinkman*, Dr. P.H.J. Frissen, Dr. H.M. Weigel.**Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Prinsengracht - Amsterdam:** Dr. J.H. ten Veen*, Dr. J.C. Roos. **Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Jan van Goyen - Amsterdam:** Dr. A. van Eeden. **Slotervaart Ziekenhuis - Amsterdam:** Dr. J.W. Mulder*, Dr. E.C.M. van Gorp, Dr. P.L. Meenhorst. **Erasmus MC - Sophia – Rotterdam:** Dr. G. Driessen, Dr. N. Hartwig.**St. Elisabeth Ziekenhuis - Tilburg:** Dr. J.R. Juttmann*, Dr. M.E.E. van Kasteren. **St. Lucas Andreas Ziekenhuis - Amsterdam:** Dr. J. Veenstra*. **Universitair Medisch Centrum St. Radboud - Nijmegen:** Dr. P.P. Koopmans*, Dr. M. Keuter, Dr. A.J.A.M. van der Ven, Dr. R. de Groot. **Universitair Medisch Centrum Groningen - Groningen:** Dr. H.G. Sprenger*, Dr. J.T.M. van Leeuwen. **Universitair Medisch Centrum Groningen - Beatrix Kliniek - Groningen:** Dr. R. Doedens, Dr. E.H. Scholvinck.**Universitair Medisch Centrum Utrecht - Utrecht:** Prof. Dr. I.M. Hoepelman*, Prof. Dr. M.J.M. Bonten, Dr. J.C.C. Borleffs, Dr. P.M. Ellerbroek, Dr. C.A.J.J. Jaspers, Dr. T. Mudrikova, Drs. C.A.M. Schurink. **Wilhelmina Kinderziekenhuis - UMC Utrecht:** Dr. T.F.W. Wolfs, Dr. S.P.M. Geelen. **VU Medisch Centrum - Amsterdam:** Prof. Dr. S.A. Danner*, Dr. M.A. van Agtmael, Drs. F.A.P. Claessen, Dr. R.M. Perenboom,Drs. A. Rijkeboer, Dr. M.G.A. van Vonderen.**Ziekenhuis Rijnstate - Arnhem:** Dr. C. Richter*, Dr. J. van der Berg. **Ziekenhuis Walcheren - Vlissingen:** Dr. W.L. Blok*. **Virologists: Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam – Amsterdam:** Dr. N.K.T. Back, M.E.G. Bakker, Prof. Dr. B. Berkhout, Dr. S. Jurriaans, Dr. H.L. Zaaijer. **CLB Stichting Sanquin Bloedvoorziening - Amsterdam:** Dr. Th. Cuijpers. **Onze Lieve Vrouwe Gasthuis - Amsterdam:** Dr. P.J.G.M. Rietra, Dr. K.J. Roozendaal. **Slotervaart Ziekenhuis - Amsterdam:** Drs. W. Pauw, Dhr. P.H.M. Smits, Dr. A.P. van Zanten. **VU Medisch Centrum – Amsterdam:** Dr. B.M.E. von Blomberg, Dr. P. Savelkoul. **Ziekenhuis Rijnstate – Arnhem:** Dr. C.M.A. Swanink. **HAGA, ziekenhuis, locatie Leyenburg - Den Haag:** Dr. P.F.H. Franck, Dr. A.S. Lampe. **Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde - Den Haag:** C.L. Jansen. **Streeklaboratorium Twente - Enschede:** Dr. R. Hendriks. **Streeklaboratorium Groningen - Groningen:** C.A. Benne. **Streeklaboratorium Volksgezondheid Kennemerland - Haarlem:** Dr. J. Schirm, Dr. D. Veenendaal. **Laboratorium voor de Volksgezondheid in Friesland - Leeuwarden:** Dr. H. Storm, Drs. J. Weel, Drs. J.H. van Zeijl. **Leids Universitair Medisch Centrum - Leiden:** Dr. H.C.J. Claas, Prof. Dr. A.C.M. Kroes. **Academisch Ziekenhuis Maastricht - Maastricht:** Prof. Dr. C.A.M.V.A. Bruggeman, Drs. V.J. Goossens. **Universitair Medisch Centrum St. Radboud - Nijmegen:** Prof. Dr. J.M.D. Galama, Dr. W.J.G. Melchers, Y.A.G. Poort.**Erasmus MC - Rotterdam:** Dr. G.J.J. Doornum, Dr. M.G. Niesters, Prof. Dr. A.D.M.E. Osterhaus, Dr. M. Schutten. **St. Elisabeth Ziekenhuis - Tilburg:** Dr. A.G.M. Buiting, C.A.M. Swaans. **Universitair Medisch Centrum Utrecht - Utrecht:** Dr. C.A.B. Boucher, Dr. R. Schuurman. **Catharina Ziekenhuis - Eindhoven:** Dr. E. Boel, Dr. A.F. Jansz. **Pharmacologists: Medisch Centrum Alkmaar - Alkmaar:** Dr. A. Veldkamp. **Slotervaart Ziekenhuis - Amsterdam:** Prof. Dr. J.H. Beijnen, Dr. A.D.R. Huitema, Drs. B. Kappelhoff, Drs. M.M.R. de Maat. **Universitair Medisch Centrum St. Radboud - Nijmegen:** Dr. D.M. Burger, Dr. P.W.H. Hugen. **Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam – Amsterdam:** Drs. H.J.M. van Kan.