Does 4-Class Resistance Affect Low-Level Viremia? A Multicohort Matched Analysis

564

Tommaso Clemente[1], Nicolò Capra[1], Andrea Giacomelli[2,3], Riccardo Lolatto[1], Stefano Rusconi[2,4], Roberta Gagliardini[5], Antonio Di Biagio[6,7], Sergio Lo Caputo[8], Letizia Oreni[3], Francesca Ceccherini-Silberstein[9], Giovanni Cenderello[10], Maria Mercedes Santoro[9], Maurizio Zazzi[11], Vincenzo Spagnuolo[1,12], on behalf of the ARCA, ICONA, and PRESTIGIO Combined Study Group

[1]Infectious Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, [2]Department of Biomedical and Clinical Sciences, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy, [3]Department of infectious diseases, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milan, Italy, [4]Ospedale Civile di Legnano ASST Ovest Milanese, Legnano, Italy, [5]National Institute for Infectious Diseases "L. Spallanzani" IRCCS, Rome, Italy, [6]Infectious Diseases Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy, [7]Department of Health Sciences (DISSAL), University of Genoa, Genoa, Italy, [8]A.O.U. Policlinico Foggia, Università di Foggia, Foggia, Italy, [9]Department of Experimental Medicine, University of Rome 'Tor Vergata', Rome, Italy, [10]Infectious Disease Unit, Sanremo Hospital, Sanremo, Italy, [11]Department of Medical Biotechnology, University of Siena, Siena, Italy, [12]School of Medicine, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy

BACKGROUND

- Persistent low-level viremia (LLV; 50-199 copies/mL) is generally considered to confer a modest risk of virological failure (VF; ≥200 copies/mL) [1,2].
- However, data on LLV in people with HIV (PWH) with multidrug-resistant viral strains, particularly those with four-class drug resistance (4DR), remain limited.
- Aim of this study was to compare the risk of LLV between 4DR- and non-4DR-PWH.

METHODS

- Matched cohort study of PWH who achieved stable virological suppression (VS; <50 copies/mL for ≥6 months) after VF [≥2 viral loads (VLs) ≥200 copies/mL or ≥1 VL ≥1000 copies/mL] from 2014 onward.
- Participants were classified as 4DR (PRESTIGIO Registry) or non-4DR (ARCA Database, ICONA Foundation, IRCCS San Raffaele, Sacco Hospital) and matched up to 1:3, by sex assigned at birth, baseline (BL) age (±5 years), BL ART duration (±5 years), and BL calendar year (±2 years).
- Follow-up accrued from the first VL after 6 months of VS (BL) until LLV, VF, or last VL.
- The primary endpoint was a composite of VF and LLV (≥2 VLs 50-199 copies/mL); the secondary was LLV.
- Kaplan-Meier curves estimated cumulative probabilities of the composite endpoint.
- The cumulative incidence function, with VF as a competing risk, assessed LLV.
- Cox and Fine-Gray models were adjusted for BL CD4⁺ and ART duration.
- Characteristics are reported as median (interquartile range) or frequency (percentage), as appropriate.

RESULTS

- We included 162 4DR-PWH and 375 non-4DR-PWH. Characteristics are reported in Table 1.

Table 1. Characteristics of 4DR- and non-4DR-PWH included in the analysis

Characteristics	4DR-PWH (n=162)	Non-4DR-PWH (n=375)	p
Age at BL (years)	54.1 (49.9-58.1)	53.0 (48.7-57.6)	0.121
Male at birth	116 (71.6%)	248 (66.1%)	0.213
Years from HIV diagnosis to BL	25.2 (21.0-29.9)	22.5 (17.3-28.6)	**<0.001**
ART duration at BL (years)	22.0 (18.0-25.3)	19.5 (16.1-23.0)	**<0.001**
Zenith VL (copies/mL)	319795 (62000-750000)	160800 (55456-430000)	0.091
CD4⁺ nadir (cells/mm³)	112 (26-198)	112 (37-230)	0.159
BL CD4⁺ (cells/mm³)	557 (376-790)	481 (283-721)	**0.014**
BL CD8⁺ (cells/mm³)	1014 (736-1291)	932 (704-1371)	0.460

- After 3.6 (1.6-6.5) years of follow-up, 52/162 (32.1%) 4DR- and 133/375 (35.5%) non-4DR-PWH experienced the VF/LLV composite endpoint (p=0.489).
- Specifically, LLV occurred in 23/162 (14.2%) 4DR- and 35/375 (9.3%) non-4DR-PWH (p=0.098).
- At 3 years, the cumulative probability of the composite endpoint was 17.7% in 4DR- vs 27.8% in non-4DR-PWH (p=0.134; Figure 1). After adjustment, no significant difference was observed [adjusted hazard ratio (HR)=0.85, 95% confidence interval (95%CI)=0.61-1.19, p=0.344].

At 3 years, the cumulative probability of LLV was 9.0% in 4DR- and 7.5% in non-4DR-PWH (p=0.157; Figure 2). This trend persisted after adjustment, although not statistically significant (sub distribution HR=1.55, 95%CI=0.89-2.69, p=0.124).

Figure 1. Cumulative probabilities of VF/LLV in 4DR- (blue line) and non-4DR-PWH (red line)

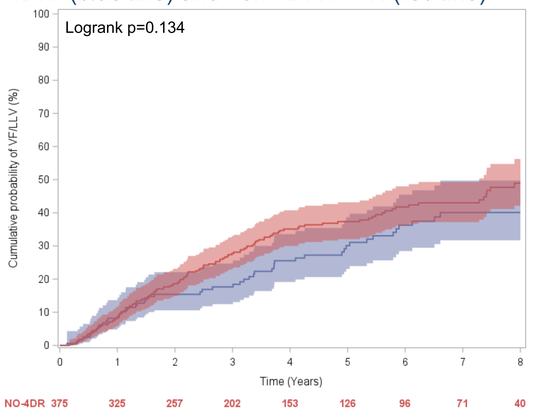
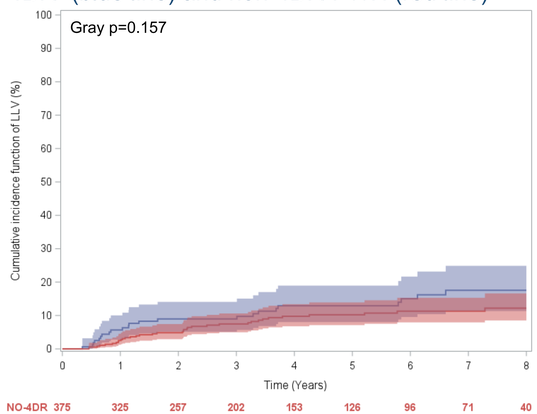


Figure 2. Cumulative incidence function of LLV in 4DR- (blue line) and non-4DR-PWH (red line)



CONCLUSIONS

- In this multicohort matched analysis of virologically suppressed PWH with long ART exposure and prior VF, 4DR was not associated with a higher risk of the VF/LLV composite endpoint.
- However, a trend toward more frequent LLV in 4DR-PWH was observed, possibly reflecting virological mechanisms that could interplay with multidrug resistance.

REFERENCES

1. Lanz C, et al. Clinical Infectious Diseases, 2024.
2. Vandenhende MA, et al. Antivir Ther, 2015.

ARCA, ICONA, and PRESTIGIO Combined Study Group

ARCA Database: Luca Butini [ANCONA - Immunologia Clinica]; Romana del Gobbo [ANCONA - Divisione Malattie Infettive Emergenti e degli Immunodepressi]; Andrea Giacometti [ANCONA - Clinica di Malattie Infettive]; Danilo Tacconi [AREZZO - Malattie Infettive]; Annalisa Saracino [BARI - Clinica Malattie Infettive Universita']; Paola Laghetti [BARI - Virologia]; Marco Enrico Giovanni Arosio [BERGAMO - Unità di Microbiologia e Virologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo]; Laura Comi [BERGAMO - Malattie Infettive, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo]; Leonardo Calza [BOLOGNA - Malattie Infettive S. Orsola]; Isabella Bon [BOLOGNA - Unità di Microbiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna]; Elke Maria Erne [BOLZANO - Malattie Infettive]; Alessia Zoncada [CREMONA - Malattie Infettive]; Fabio Sagradi [CREMONA - Immunoematologia e Medicina Trasfusionale]; Massimo Crapis, Daniela Segala [FERRARA - Malattie Infettive AOU S. Anna]; Fiorella Mecozzi [FERMO - Malattie Infettive]; Sergio Lo Caputo [FOGGIA - Clinica Malattie Infettive]; Sergio Ferrara [FOGGIA - SC Malattie Infettive Universitarie AOU Ospedali Riuniti di Foggia]; Maria Rosaria Lipsi [FOGGIA - SSD Microbiologia e Virologia AOU Ospedali Riuniti di Foggia]; Paola Corsi [FIRENZE - U.O. Malattie Infettive Azienda Ospedaliera Careggi]; Filippo Bartalesi [FIRENZE - Malattie Infettive SM Annunziata]; Emanuele Pontali [GENOVA - Malattie Infettive Ospedali Galliera]; Antonio Di Biagio [GENOVA - Malattie Infettive Ospedale S. Martino]; Bianca Bruzzone [GENOVA - Laboratorio di Igiene Ospedale S. Martino]; Cesira Nencioni, Barbara Rossetti [GROSSETO - Malattie Infettive - Azienda Usl Toscana sud est]; Nicola Gianotti [MILANO - Malattie Infettive San Raffaele]; Stefano Rusconi [LEGNANO - Malattie Infettive]; Angelo Regazzetti [LODI - Malattie Infettive]; Michele De Gennaro [LUCCA - Malattie Infettive]; Paolo Bonfanti [MONZA - Malattie Infettive]; Sergio Malandrin [MONZA - UO Microbiologia AO S. Gerardo]; Eleonora Gabrielli [MACERATA - Malattie Infettive]; Giovanni Pellicano [MESSINA - Malattie Infettive A.O.U. Policlinico G. Martino]; Giulia Marchetti [MILANO - Clinica di Malattie Infettive Ospedale S. Paolo]; Alessandra Bandera [MILANO - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, UOC Malattie Infettive]; Andrea Gori [MILANO - Dipart. Scienze Cliniche, Sez. Malattie Infettive - Universita'degli Studi]; Valeria Micheli [MILANO - Laboratorio Microbiologia Ospedale L. Sacco (Seconda Divisione Malattie Infettive)]; Maria Luisa Biondi [MILANO - Laboratorio di diagnostica molecolare infettivologica AO S. Paolo]; Cristina Mussini [MODENA - Clinica Malattie Infettive]; William Gennari [MODENA - Virologia]; Antonio Cascio [PALERMO - Malattie Infettive Policlinico "P. Giaccone"]; Mauro Codeluppi [PIACENZA - Malattie Infettive]; Giustino Parruti [PESCARA - Malattie Infettive]; Ennio Polilli [PESCARA - Virologia Pescara]; Stefania Zanussi [AVIANO - Centro di Riferimento Oncologico]; Alessandro Neri [PRATO - Malattie Infettive]; Federica Carli [PARMA - Divisione Malattie Infettive ed Epatologia Azienda Ospedaliera]; Raffaele Bruno [PAVIA - Clinica Malattie Infettive e Tropicali]; Fausto Baldanti [PAVIA - Virologia S. Matteo]; Claudia Lazzaretti [REGGIO EMILIA - Malattie Infettive]; Alessandro Zerbini [REGGIO EMILIA - S.S Autoimmunita', Allergologia e Biotecnologie Innovative]; Francesca Lombardi [ROMA - Laboratorio virologia Cattolica]; Simona Di Giambenedetto [ROMA - Universita' Cattolica del Sacro Cuore, Roma Italia, Istituto di Clinica Malattie Infettive]; Loredana Sarmati [ROMA – UOC Malattie Infettive - Policlinico Tor Vergata]; Ada Bertoli [ROMA – Unità di Virologia - Policlinico Tor Vergata]; Maria Santoro [ROMA – Dipartimento Medicina Sperimentale - Università Degli Studi di Roma Tor Vergata]; Claudio Mastroianni [ROMA - Malattie Infettive e Tropicali La Sapienza - Umberto I]; Ombretta Turriziani [ROMA - Medicina Sperimentale e Patologia - Sezione Virologia - La Sapienza]; Andrea Antinori [ROMA - Malattie Infettive INMI Spallanzani]; Carlo Federico Perno [ROMA – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS]; Maurizio Zazzi [SIENA – Dipartimento di Biotecnologie Mediche – Università di Siena]; Massimiliano Fabbiani [SIENA - Malattie Infettive e Tropicali]; Stefano Bonora [TORINO - Malattie Infettive Amedeo di Savoia]; Valeria Ghisetti [TORINO - Laboratorio di Virologia, Ospedale Amedeo di Savoia]; Paolo Grossi [VARESE - Clinica Malattie Infettive e Tropicali].

ICONA Foundation: BOARD OF DIRECTORS: A d'Arminio Monforte (President), A Antinori (Vice-President), S Antinori, A Castagna, M Cernuschi, L Cosmaro, A Di Biagio, E Dibrino, E Girardi, S Lo Caputo, GC Marchetti, C Mussini, E Quiros-Roldan, L Sarmati, B Suligoi, C Torti. SCIENTIFIC SECRETARIAT: A d'Arminio Monforte, A Antinori, A Castagna, F Ceccherini-Silberstein, A Cingolani, A Cozzi-Lepri, A Di Biagio, R Gagliardini, A Giacomelli, E Girardi, A Gori, S Lo Caputo, G Marchetti, F Maggiolo, C Mussini, M Puoti, CF Perno, A Tavelli. STEERING COMMITTEE: A Antinori, A Bandera, S Bonora, A Calcagno, A Castagna, F Ceccherini-Silberstein, A Cervo, A Cingolani, P Cinque, A Cozzi-Lepri, A d'Arminio Monforte, A De Vito, A Di Biagio, A Fortunato, R Gagliardini, AM Geretti, A Giacomelli, E Girardi, N Gianotti, A Gori, G Guaraldi, S Lanini, G Lapadula, M Lichtner, A Lai, S Lo Caputo, G Madeddu, F Maggiolo, V Malagnino, I Mastrorosa, G Marchetti, A Mondi, V Mazzotta, C Muccini, C Mussini, S Nozza, CF Perno, S Piconi, C Pinnetti, MC Poliseno, M Puoti, E Quiros Roldan, R Rossetti, S Rusconi, MM Santoro, A Saracino, L Sarmati, V Spagnuolo, N Squillace, V Svicher, L Taramasso, C Tincati, C Torti, A Vergori. STATISTICAL AND MONITORING TEAM: A Cozzi-Lepri, S De Benedittis, I Farè, M Giotta, S Marchetti, N Lanini, M Muccio, R Pastorino, A Rivano, A Tavelli. COMMUNITY ADVISORY BOARD: S Bazzichetto, M Cernuschi, L Cosmaro, A Perziano, V Calvino, D Russo, M Farinella, N Policek, VL Del Negro. BIOLOGICAL BANK INMI AND SAN PAOLO: S Carrara, S Graziano, G Prota, H Sadeghi, V Sala, S Truffa, D Vincenti, R Rovito. PARTICIPATING PHYSICIANS AND CENTERS: Italy A Giacomelli, A Costantini, V Barocci (Ancona); A Saracino, C Santoro, E Milano (Bari); L Comi, D Valenti (Bergamo); P Viale, A Zuppiroli, S Cretella (Bologna); EM Erne, A Pieri (Bolzano); E Quiros Roldan, E Foca (Brescia); S Minniti (Brindisi); B Menzaghi, C Abeli (Busto Arsizio); L Chessa, F Pes (Cagliari); C Sagnelli, L Alessio (Caserta); G Nunnari, BM Celesia (Catania); J Vecchiet, K Falasca (Chieti); A Pan, S Dal Zoppo (Cremona); D Segala (Ferrara); A Bertolini, B Borchi, C Costa, A Castellacci (Firenze); S Lo Caputo, A Narciso (Foggia); M Bassetti, E Pontali, S Bianchi, N Bobbio (Genova); C Del Borgo, R Marocco, G Mancarella (Latina); S Piconi, C Molteni (Lecco); S Rusconi, M Rigoni (Legnano); P Colletti (Marsala); G Pellicanò, Y Russotto (Messina); G Marchetti, S Antinori, A Gori, M Puoti, A Castagna, A Bandera, G Bozzi, MV Coseu, V Iannone, R Lolatto, MC Moioli, G Carrozzo, N Capra, M Augello, D Moschese (Milano); C Mussini, M Menozzi (Modena); P Bonfanti, G Lapadula (Monza); I Gentile, V Esposito, R Viglietti, N Coppola, FM Fusco, G Di Filippo, V Rizzo, N Sangiovanni, S Martini (Napoli); AM Cattelan, B Bragato (Padova); A Cascio, C Iaria, M Trizzino (Palermo); R Gulminelli (Pavia); G De Socio, E Schiaroli (Perugia); G Parruti, F Scozio (Pescara); D Messeri, SI Bonelli (Pistoia); C Lazzaretti, R Consini (Reggio Emilia); A Antinori, C Torti, G D'Ettorre, L Sarmati, A Latini, A Cingolani, G Micheli, S Lamonica, M Capozzi, M Camici, I Mezzaroma, M Rivano Capparuccia, G Iaiani, C Stingone, L Gianserra, J Paulicelli, MM Plazzi, L Bortolani, M Fusto (Roma); G Madeddu, G Moi (Sassari); M Fabbiani, F Montagnari (Siena); A Franco, R Fontana Del Vecchio (Siracusa); C Ucciferri, C Di Giuli (Terni); GC Orofino, G Calleri, G Di Perri, S Bonora, D Meloni (Torino); C Tascini, M Cotrufo (Udine); G Battagin, S Nicola (Vicenza); G Stamini, S Dell'Isola (Viterbo).

PRESTIGIO Registry: STEERING COMMITTEE: Antonella Castagna (Coordinator), Vincenzo Spagnuolo (Operative coordinator), Daniele Armenia, Stefano Bonora, Leonardo Calza, Anna Maria Cattelan, Giovanni Cenderello, Adriana Cervo, Laura Comi, Antonio Di Biagio, Emanuele Focà, Roberta Gagliardini, Andrea Giacomelli, Filippo Lagi, Giulia Marchetti, Stefano Rusconi, Francesco Saladini, Maria Santoro, Maurizio Zazzi. VIROLOGY TEAM AND BIOLOGICAL BANK: Andrea Galli, Daniele Armenia, Francesco Saladini, Maria Santoro, Maurizio Zazzi, BioRep SRL. STUDY COORDINATORS: Elisabetta Carini, Sabrina Bagaglio, Girolamo Piromalli. STATISTICAL AND MONITORING TEAM: Riccardo Lolatto, Nicolò Capra. ENROLLING CENTERS: ANCONA: Marcello Riccardo Tavio, Alessandra Mataloni Paggi; AOSTA: Silvia Magnani, Manuela Colafigli AVIANO: Ornella Schiopis, Stefania Zanussi, Valentina Da Ros, Silvia Rossetto; BARI: Annalisa Saracino, Flavia Balena; BERGAMO: Laura Comi, Daniela Valenti; BOLOGNA: Pierluigi Viale, Leonardo Calza, Maddalena Giglia, Claudio Rigamonti, Silvia Cretella; BRESCIA: Francesco Castelli, Emanuele Focà, Stefano Rapino; BUSTO ARSIZIO: Barbara Menzaghi, Maddalena Farinazzo, Chiara Abeli; CATANIA: Bruno Cacopardo, Maurizio Celesia, Michele Salvatore Paternò Raddusa, Carmen Giarratana; CATANZARO: Paolo Fusco, Vincenzo Olivadese, Simona Mongiardi; CREMONA: Angelo Pan, Chiara Fornabaio, Paola Brambilla; FIRENZE: Alessandro Bartoloni, Filippo Lagi, Paola Corsi, Sasha Trevisan, Giuseppe Gasparro, Cecilia Costa, Alessio Bellucci, Elisa Mariabelli; FOGGIA: Teresa Santantonio, Sergio Lo Caputo, Sergio Ferrara, Arianna Narducci; GENOVA: Emanuele Pontali, Marcello Feasi, Antonio Sarà, Matteo Bassetti, Antonio Di Biagio, Sabrina Bianchi; LECCO: Stefania Piconi, Martina Bottanelli, Silvia Pontiggia, Giada Valsecchi ; LEGNANO: Stefano Rusconi, Cinzia Roberta Bassoli, Francesco Bassani, Liana Bevilacqua; MILANO: Antonella Castagna, Vincenzo Spagnuolo, Riccardo Lolatto, Nicolò Capra, Tommaso Clemente, Elisabetta Carini, Girolamo Piromalli, Sabrina Bagaglio, Andrea Galli, Giovanni Festa, Gónaz Torkjazi, Spinello Antinori, Andrea Giacomelli, Tiziana Formenti, Giacomo Pozza, Elisa Marinoni, Giulia Marchetti, Lidia Gazzola, Chiara Cesana, Massimo Puoti, Cristina Mooli, Federico D'Amico, Elena Simoncini, Serena Sassi; MODENA: Cristina Mussini, Adriana Cervo, Giulia Nardini; NAPOLI: Elio Manzillo, Antonella Gallicchio; PADOVA: Anna Maria Cattelan; PALERMO: Antonio Cascio, Marcello Trizzino; PARMA: Elisa Fronti, Diletta Laccabue, Federica Carli; PAVIA: Roberto Gulminetti, Layla Pagnucco, Mattia Demitri, Alessandra Ferrari; PERUGIA: Daniela Francisci, Giuseppe De Socio, Elisabetta Schiaroli; REGGIO EMILIA: Elisa Garlassi, Romina Corsini; ROMA: Roberta Gagliardini, Marisa Fusto, Loredana Sarmati, Vincenzo Malagnino, Tiziana Mulas, Mirko Compagno, Carlo Torti, Simona Di Giambenedetto, Silvia Lamonica, Pierluigi Salvo; SANREMO: Giovanni Cenderello, Rachele Pincino, Davide Laurenzi; SASSARI: Giordano Madeddu, Andrea De Vito; SIENA: Mario Tumbarello, Massimiliano Fabbiani, Margherita Sambo, Enrico Morelli; TORINO: Giovanni Di Perri, Stefano Bonora, Micol Ferrara, Andrea Calcagno, Silvia Fantino, Giancarlo Orofino, Guido Calleri, Marta Guastavigna; VERONA: Stefano Nardi, Marta Fiscon. SUPPORTED BY: ViiV Healthcare, Gilead Sciences, MSD.

CONTACT INFORMATION

clemente.tommaso@hsr.it

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Even people with the most treatment-resistant HIV maintained viral control similarly to others after becoming undetectable following earlier treatment challenges. However, small low-level viral rebounds were observed somewhat more often.