

Otsingu protokoll

Kliiniline küsimus nr 7: Kas on kindlad kriteeriumid ARV ravi ebaõnnestumise hindamiseks ja ravi vahetamiseks HIV-positiivsetel ARV ravi saavatel isikutel või mitte?

Kuupäev (pp.kk.aasta)	15.08.2019
Otsingu läbiviija	Otsingu koostaja: Urmeli Katus Otsingu läbiviija: Urmeli Katus
Andmebaas (koos vahendaja nimega Nt MEDLINE (Ovid))	Pubmed
Otsistrateegia (päring)	<pre>((((HIV Infections[MeSH] OR HIV[MeSH] OR hiv[tiab] OR hiv-1*[tiab] OR hiv-2*[tiab] OR hiv1[tiab] OR hiv2[tiab] OR hiv infect*[tiab] OR human immunodeficiency virus[tiab] OR human immunodeficiency virus[tiab] OR human immuno-deficiency virus[tiab] OR human immune-deficiency virus[tiab] OR ((human immun*[tiab]) AND (deficiency virus[tiab])) OR acquired immunodeficiency syndrome[tiab] OR acquired immunodeficiency syndrome[tiab] OR acquired immuno-deficiency syndrome[tiab] OR acquired immune-deficiency syndrome[tiab] OR ((acquired immun*[tiab]) AND (deficiency syndrome[tiab])) OR "sexually transmitted diseases, Viral"[MeSH:NoExp]))) AND (((("Antiretroviral Therapy, Highly Active"[Mesh] OR "Anti-HIV Agents"[Mesh] OR antiretroviral therapy[Title/Abstract] OR antiretroviral treatment[Title/Abstract] OR antiretroviral regimens[Title/Abstract] OR ART[Title/Abstract])) AND (((((((viral failure[Title/Abstract] OR virologic failure[Title/Abstract] OR low level viremia[Title/Abstract] OR low-level viremia[Title/Abstract] OR blip[Title/Abstract] OR "Viral Load"[Mesh] OR viral load[Title/Abstract] OR treatment failure[Title/Abstract] OR treatment monitoring[Title/Abstract])) AND (((Randomized Controlled Trial[PT] OR Randomized Controlled Trials[MeSH] OR randomized controlled trial*[tiab] OR randomized control trial*[tiab] OR (Clinical Trial[PT] AND (Random Allocation[MeSH] OR random*[tiab] OR Double-blind Method[MeSH] OR double blind*[tiab]))) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis</pre>

	as Topic"[Mesh])) OR (meta analy*[Title/Abstract] OR metanaly*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract])) OR systematic[sb]))
Tulemuste arv	Ilma piiranguteta: 2274 Ajalise piiranguga: 628 Muude piirangutega (Inglise keel ja inimkatsed): 577
Andmebaasi filtrid	Inglise keel Inimestel tehtud uuringud
Ajaline piirang (ilmumisaeg)	01.01.2014–15.08.2019
Muud piirangud	–
Märkused	Süsteematilise otsinguga ei leitud sobivaid allikaid

Ravijuhendisse kaasatakse neile kriteeriumitele vastavad allikad:

- Uuringud mis hindavad ravi ebaõnnestumist

Välja jäetakse neile kriteeriumitele vastavad allikad:

- Uuringud mis ei hinda ravi ebaõnnestumist

Sirveotsinguga (*hand search*) leitud artikleid: 4¹⁻⁴

Välja jäetud allikaid peale pealkirja/sisukokkuvõttega tutvumist: 573

Täistekstide põhjal raportist välja jäetud allikad: 4

Kaks nendest koostatud WHO 2013 juhendi jaoks, kuid 2016 juhendis on soovitusel juba muutunud^{5,6}.

Üks võrdles WHO (2010) immunoloogiliste kriteeriumite (CD4) tundlikkust, spetsiifilisust, PPV ja NPV võrreldes VL VL > 5000 koopiat/mL ja VL ≥ 1000 koopiat/mL⁷.

Üks võrdles 1tbl päevas ja mitu tbl päevas raviskeeme seoses ravile resistentsete mutatsioonide tekkega⁸.

1. Navarro J, Caballero E, Curran A, et al. Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 2016; 21: 345–52.

2. 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; 57: 1489–96.


3. Boillat-Blanco N, Darling KEA, Schoni-Affolter F, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2015; 20: 165–75.
4. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Vandenhende M-A, Ingle S, et al. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS* 2015; 29: 373–83.
5. Rutherford GW, Anglemyer A, Easterbrook PJ, et al. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. *AIDS* 2014; 28: S161–69.
6. Tucker JD, Bien CH, Easterbrook PJ, et al. Optimal strategies for monitoring response to antiretroviral therapy in HIV-infected adults, adolescents, children and pregnant women: a systematic review. *AIDS* 2014; 28: S151–60.
7. Le NK, Riggi E, Marrone G, et al. Assessment of WHO criteria for identifying ART treatment failure in Vietnam from 2007 to 2011. *PLoS ONE* 2017; 12: e0182688.
8. Blanco JL, Montaner JSG, Marconi VC, et al. Lower prevalence of drug resistance mutations at first-line virological failure to first-line therapy with a tripla vs. tenofovir+emtricitabine/lamivudine+efavirenz administered on a multiple tablet therapy. *AIDS* 2014; 28: 2531–39.

Autor(id): Urmeli Katus


Küsimus: Kas on kindlad kriteeriumid ARV ravi ebaõnnestumise hindamiseks ja ravi vahetamiseks HIV-positiivsetel ARV ravi saavatel isikutel või mitte?

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Ravi ebaõnnestumine (virological failure) (järelkontroll: mediaan 2,6 aastat)

1 ¹	jälgimisuuringud	suur ^a	väike	väike	suur ^b	puudub	<p>Hispaania kolmanda astme haiglas läbi viidud prospektiivne jälgimisuuring kaasas perioodil jaanuar 2011 kuni jaanuar 2013 HIV positiivsed inividid kes olid vähemalt 6 kuud saanud ARV ravi ja kelle viiruskoopiate arv (VL) oli eelnevalt olnud < 25 koopiat/ml, kuid nüüd esines madal vireemia tase (LLV). Uuritavaid jälgiti kuni juuni 2014 (jälgimisperiood mediaan 2,6 aastat). LLV defineeriti kui VL vahemikus 25-1000 koopiat/ml. 1733 haiglast külastanud HIV patsiendist 300 esines LLV ja kaasati uuringusse, kontrollrühma moodustas 203 patsienti. LLV rühm ja kontrollrühm olid muude tunnuste suhtes sarnased v.a. ARV ravi pikkus (15,3 versus 12,4 aastat, p = 0,01). LLV rühmas oli 167 (55,7%) uuritavatest VL 25-50 koopiat/ml, 111 (37%) uuritavates VL 51-200 koopiat/ml ja 22 (7,3%) uuritavatest VL 201-1000 koopiat/ml. Enamikel uuritavatest (n = 189, 63%) oli tegemist üksiku mõõduva LLV episoodi ehk blip-ga ja 33 uuritaval (11%) esines kaks või rohkem perioodilist LLV episoodi. Ravi ebaõnnestumise risk võrreldes kontrollrühmaga oli 25-50 koopiat/ml rühmas RR 2,68 (95% CI 0,64 - 11,2; p > 0,05), 51-200 koopiat/ml rühmas RR 2,51 (95% CI 0,51 - 12,4; p > 0,05) ja > 200 koopiat/ml rühmas RR 73,9 (95% CI 21,4 - 255,3; p < 0,001).</p>	 <p>VÄGA MADAL</p>	KRIITILINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	---	------------

ravi ebaõnnestumine (virologic failure) (follow up: 6 kuud, 9 kuud, 12 kuud)

1 ^{2,c}	jälgimisuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	<p>Kanadas läbi viidud longituudne kohortuuring hindas riskitiheduste suhet (hazard ratio, HR) püsiva HIV vireemia ja ravi ebaõnnestumise (virologic failure) vahel (n = 1860). Ravi ebaõnnestumist defineeriti kui VL > 1000 koopiat/ml. HR võrreldi neljas rühmas: (1) tuvastamatu VL <50 koopiat/mL, (2) püsiv LLV 50–199 koopiat/mL, (3) püsiv LLV of 200–499 koopiat/mL, (4) püsiv LLV 500–999 koopiat /mL, kolmel erineval ajaperioodil (vireemia esinemine 6 kuud, 9 kuud, 12 kuud). Kohandatud HR ravi ebaõnnestumiseks 6 kuud kestnud LLV korral oli 50–199 koopiat/mL rühmas HR 2,22 (95% CI 1,60–3,09; p <0,001), 200–499 koopiat/mL rühmas HR 2,15 (95% CI 1,46–3,17; p <0,001), 500–999 koopiat/mL rühmas HR 4,85 (3,16–7,45; p <.001), võrreldes tuvastamatu VL rühmaga. Kohandatud HR ravi ebaõnnestumiseks 9 kuud kestnud LLV korral oli 50–199 koopiat/mL rühmas HR 2,32 (95% CI 1,57–3,42; p <0,001), 200–499 koopiat/mL rühmas HR 2,18 (95% CI 1,37–3,47; p = 0,001), 500–999 koopiat/mL rühmas HR 4,70 (95% CI 2,54–8,71; p <0,001), võrreldes tuvastamatu VL rühmaga. Kohandatud HR ravi ebaõnnestumiseks 12 kuud kestnud LLV korral oli 50–199 koopiat/mL rühmas HR 1,90 (95% CI 1,16–3,11; p = 0,011), 200–499 koopiat/mL rühmas HR 1,60 (95% CI 0,81–3,14; p = 0,174), 500–999 koopiat/mL rühmas HR 4,16 (95% CI 1,68–10,29; p = 0,002), võrreldes tuvastamatu VL rühmaga. ^{d,e}</p>	 <p>VÄGA MADAL</p>	KRIITILINE
------------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	---	------------

ravi ebaõnnestumine (virologic failure) (follow up: 24 nädalat, 48 nädalat)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ³	jälgimisuuringud	suur ^f	väike	väike	suur ^g	puudub	<p>Retrospektiivne (2000-2011) juht-kontroll uuring analüüsis püsiva LLV mõju Šveitsi HIV Kohortuuringu uuritavatel. Püsiv LLV defineeriti kui VL 21–400 koopiat/ml \geq kolmes järjestikus analüüsis mille esimese ja viimase analüüsi vahe oli \geq 8 nädalat, indiviididel kellel varasemalt \geq 24 nädalat oli ARV ravi foonil VL mitte tuvastatav. Kontrollidel olid viimasel järjestikkusel \geq kolmel analüüsil VL mitte tuvastatav \geq 32 nädalat. Ravi ebaõnnestumist (VF), defineeriti kui VL >400 koopiat/ml.</p> <p>Ajavahemikus 1 jaanuar 2000 ja 30 november 2011 kaasati uuringusse 179 püsiva LLV uuritavat ja 5389 kontrolli. Resistentsuse test HIV ravimitele tehti 31/179 (39%) uuritavatest ning nendest 23-1 oli vähemalt üks peamine PI-, NNRTI või NRTI-resistentsuse mutatsioon, 4-1 uuritaval oli väiksem PI-resistentsus ja 4-1 patsiendil resistentsus puudus. Püsiva LLV rühmas oli, 107/179 (60%) uuritava kohta olemas jälgimisperioodi andmed kuni 24 nädalase perioodi kohta ja 155/179 (87%) uuritava kohta olemas jälgimisperioodi andmed kuni 48 nädalase perioodi kohta. 48 uuringunädalal 102/155 uuritavast (66%) esines jätkuvalt püsiv LLV, 19/155 (12%) oli tekkinud VF ja 34/155 (22%) oli VL alla määramise piiri. Tegurid mis ennustasid VF olid: varasem VF, mitte võimendatud PI põhised või ainult NRTI ravikombinatsioonid ja VL>200 koopiat/ml püsiva LLV ajal. Ükski püsiva väga madala taseme vireemiaga (VLLV), defineeritud kui VL 21-49 koopiat/ml, (n=26) ei kogunud 48 nädala jooksul ravi ebaõnnestumist. Uuritavatest kelle VL oli 50–200 koopiat/ml (n=93) ja nende kelle VL oli 201–400 koopiat/ml (n=36), 12% ja 22% kogesid ravi ebaõnnestumist kuni 48 nädalat pärast viimast VL väärtust. Uuritavatest 51/179 vahetas ARV ravi. 24 nädala jälgimisperioodi info oli olemas 42/51 (82%) kohta ja 48 nädala info oli olemas 39/51 (76%) kohta. 24 nädalaks oli 30/42 (71%) uuritava VL <20 koopiat/ml võrreldes 28/86 (33%) uuritavaga kelle ARV ravi ei muudetud (P<0.001). VF esines 2/42 (5%) pärast ARV ravi vahetust ja 10/86 (12%) kelle ARV ravi jäi samaks (P=0.3). 48 nädalaks, 29/39 (74%) uuritaval kelle ARV ravi muudeti oli VL <20 koopiat/ml võrreldes 19/74 (26%) uuritavaga kelle ARV ravi jäi samaks (P<0.001). VF esines 0/39 (0%) muudetud raviga uuritaval ja 7/74 (9%) uuritaval kelle ravi ei muudetud (P=0.09).</p>	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

ravi ebaõnnestumine (virological failure) (järelkontroll: mediaan 2,3 aastat)

1 ⁴	jälgimisuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	<p>Analüüsi kaasati Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) 18 kohordi andmed Euroopast ja Põhja-Ameerikast. ART-CC hõlmab vähemalt 16 aastaseid kinnitatud diagnoosiga, kes alustasid ARV kombineeritud ravi pärast 1996 aastat olles eelnevalt ravinaivsed. Analüüsi kaasati uuritavad kes said ARV kombineeritud ravi vähemalt 6 kuud ja kes saavutasid viiruse supressiooni (< 50 koopiat/ml) 3-9 kuud pärast ARV raviga alustamist. LLV 50–199 defineeriti kui vähemalt kaks järjestikkust analüüsi tulemust vahemikus 50-199 koopiat/ml vähemalt 1 kuu ja LLV 200–499 kui vähemalt kaks järjestikkust analüüsi tulemust vahemikus 50-499 koopiat/ml vähemalt üks kuu, millest ühe analüüsi VL 200-499 koopiat/ml, pärast viiruse supressiooni. VF defineeriti kui vähemalt kaks järjestikkust VL vähemalt 500 koopiat/ml või vähemalt üks VL 500 koopiat/ml ja ARV kombineeritud ravi muudatus. 17 902 analüüsi kaasatud uuritavast 624 (3,5%) esines LLV 50–199 ja 482 (2.7%) esines LLV 200–499. Mediaan jälgimisaeg oli 2,3 aastat. LLV 200–499 ja VF leiti oluline seos kohandatud HR 3,97 (95% CI 3,05–5,17).^h</p>	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
----------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--------------------	------------

CI: usaldusintervall

Selgitused

- a. prospektiivne jälgimisuuring, tänu uuringutüübile (puudub randomiseerimine) on suurem nihke risk
- b. väike valim, hinnangu ebatäpsus suur (lai usaldusintervall)
- c. Uuring sai alguse juuli 1997 ning uuringu värbamis ja jälgimisperiood on aktiivsed. Antud analüüsi on kaasatud 12 aasta andmed alates 1999 aastast.
- d. 12 kuud kestnud LLV rühmas olevad uuritavad sisalduvad ka 6 kuud ja 9 kuud kestnud LLV rühmas.
- e. In the multivariate model with a 6-month persistence definition, date of HIV infection and use of tenofovir, emtricitabine, and efavirenz were kept; for the model defined with 9-month persistence, date of HIV infection and use of abacavir, emtricitabine, tenofovir, efavirenz, and ritonavir were included; and for the model defined with 12-month persistence, race, date of HIV infection, and use of abacavir, emtricitabine, tenofovir, efavirenz, etravirine, darunavir, ritonavir, and raltegravir were included.
- f. retrospektiivne juht-kontroll uuring
- g. Juhtude arv väike
- h. Mudeleid kohandati soole, vanusele uuringu alguses (<30, 30–49 ja >= 50 aastat); ARV ravi kombinatsioonile (NNRTI või PI/r baseeruv); HIV nakatumis viisile [MSM, süstitavate narkootikumide kasutaja, heteroseksuaal, teadmata]; CD4 väärtusele (0–49, 50–199, 200–349, >=350 rakku/ml); VL (<4.5 log, 4.5–4.9 log, >=5 log koopiat/ml); AIDS staadiumile; ARV ravi alustamise perioodile (1997–2002, 2003–2006, >=2007).

Viited

1. Navarro J, Caballero E, Curran A, et al. Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 2016; 21: 345–52.
2. 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; 57: 1489–96.
3. Boillat-Blanco N, Darling KEA, Schoni-Affolter F, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2015; 20: 165–75.
4. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Vandenhende M-A, Ingle S, et al. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS* 2015; 29: 373–83.