

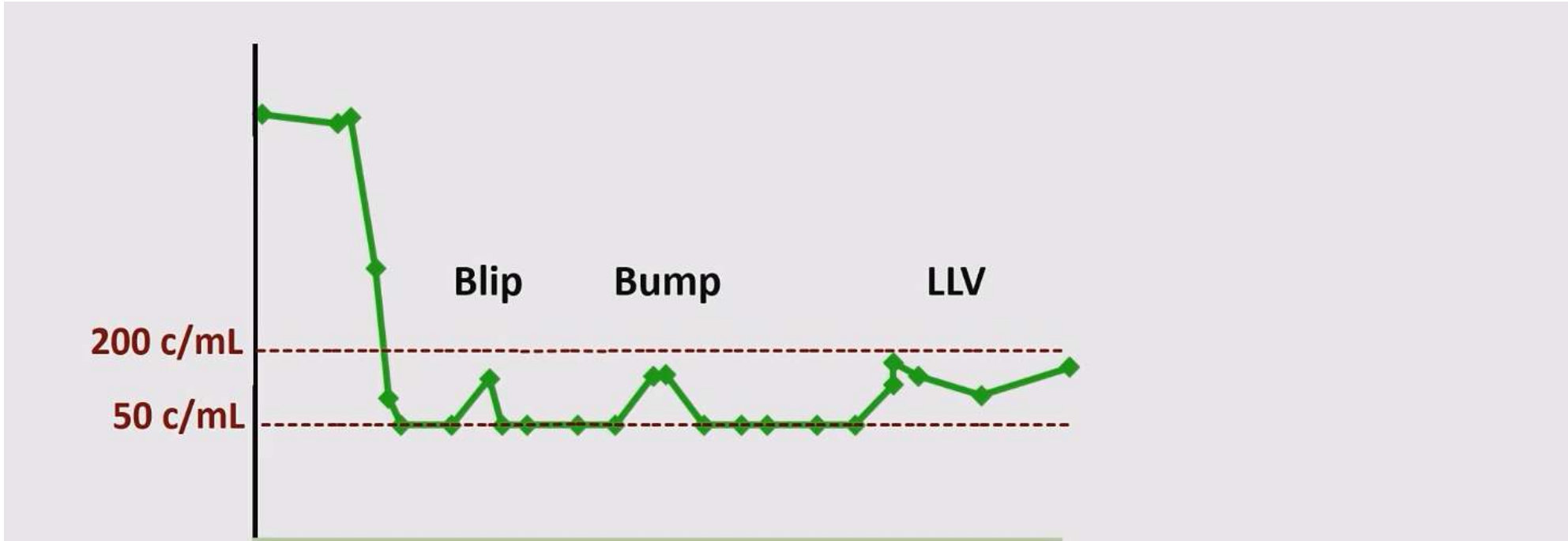
Düşük Düzey Viremi

Selda Sayın Kutlu

Pamukkale Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Düşük düzey viremi



Düşük düzey viremi: Viral baskılanmayı takiben ≥ 2 ardışık plazma HIV-1 RNA ölçümünün 50-199 kopya/mL olması

Düşük düzey viremi neden endişe uyandırır?

- Devam eden viral replikasyonu gösterebilir.
- Takiben viremi düzeyi artabilir.
- İlaç direncinin ortaya çıkmasına neden olabilir.
- İmmün aktivasyon ve inflamasyon artabilir.
- Hasta ve klinisyen için kaygı uyandırabilir.
- Daha fazla tetkik ve hastane başvuru sayısını artırabilir.
- İstihdam ve ilişkiler açısından sorunlar yaratabilir.

Düşük düzey viremi

- Avrupa ve Kuzey Amerika'daki büyük kohort çalışmalarda ART alan hastalarda DDV (50-199 kopya/mL) oranı **%2,1-7,5**

Álvarez H, et al. Clin Infect Dis. 2023;77(4):593-605
Vandenhende MA, et al. AIDS 2015;29(3):373-83
Elvstam O, et al. Clin Infect Dis. 2021;72(12):2079-86
Elvstam O, et al. Clin Infect Dis. 2023;76(1):25-31.

- DDV, ART öncesi daha yüksek viral yük ve ART başlangıcında ileri immün yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir ve büyük bir viral rezervuarı yansıtmaktadır.

Vandenhende MA, et al. AIDS 2015;29(3):373-83
Bachmann N, et al. Nat Commun. 2019;10(1):3193
Siliciano JD, et al. J Clin Invest. 2020;130(11):5665-67

- Klonal olarak genişlemiş bellek T hücrelerinden virion salınımına bağlı olabilir.

Halvas EK, et al J Clin Invest. 2020; 130(11):5847-57

- Optimal olmayan tedaviye bağlı olarak devam eden viral replikasyonu yansıtabilir.

Tobin NH, et al. J Virol. 2005;79(15):9625-34

- Beyin, lenfoid dokular gibi ilaç geçişinin daha az olabileceği korunaklı bölgelerde viral replikasyonu devam edebilir.

Nightingale S, et al. J. Neurovirol 2016;22:852-60

ART başladıktan sonra başarılı virolojik baskılama



- 15 yıla yakın bir süredir viral yükü <50 kopya/ml olan düzenli ART alan bireylerin %50'sinde rezidüel plazma HIV-1 RNA ~3 kopya/ml
- Devam eden virüs replikasyonu yok

Factors Associated With Persistence of Plasma HIV-1 RNA During Long-term Continuously Suppressive Firstline Antiretroviral Therapy

Table 3. Univariable and Multivariable Linear Regression Analysis of Factors Associated With Mean Differences in Levels of Residual Plasma HIV-1 RNA (n = 102)^a

	Univariate			Multivariable ^c		
	Mean Difference ^b	95% CI	P	Mean Difference	95% CI	P
Nadir CD4 count per 100 cell/mm ³ higher	0.01	-0.06 to 0.05	.58			
Pre-ART viral load per log ₁₀ cps/mL higher	0.00	-0.08 to 0.08	.99			
Duration of suppressive ART per 1 y longer	-0.01	-0.03 to 0.00	.12	-0.01	-0.02 to 0.01	.39
CD4 count per 100 cells/mm ³ higher	-0.01	-0.02 to 0.02	.92			
CD4/CD8 ratio per 1 unit higher	0.04	-0.11 to 0.17	.62			
2-LTRc DNA per log ₁₀ cps/10 ⁶ PBMC higher	0.05	-0.11 to 0.20	.57			
Total HIV-1 DNA per log ₁₀ cps/10 ⁶ PBMC higher	-0.01	-0.09 to 0.08	.87			
CD4 ⁺ CD38 ⁺ per 50% higher	0.08	-0.14 to 0.30	.47			
CD4 ⁺ CD26 ⁺ per 50% higher	0.08	-0.10 to 0.27	.37			
CD4 ⁺ CD69 ⁺ per 50% higher	-0.61	-2.97 to 1.75	.60			
CD8 count per 100 cells/mm ³ higher	0.02	-0.01 to 0.01	.70			
CD8 ⁺ CD38 ⁺ per 50% higher	0.32	-0.11 to 0.75	.16	0.26	-0.17 to 0.68	.24
CD8 ⁺ HLA-DR/DP/DQ ⁺ per 50% higher	-0.03	-0.21 to 0.15	.76			
sCD14 per log ₁₀ µg/mL higher	0.26	-0.24 to 0.75	.31			
sCD27 per log ₁₀ U/mL higher	0.49	0.17 to 0.81	.003	0.37	0.01 to 0.73	.02
sCD30 per log ₁₀ ng/mL higher	0.21	-0.02 to 0.45	.07	0.02	-0.25 to 0.28	.88
IL6 per log ₁₀ pg/mL higher	0.13	-0.05 to 0.30	.15	0.12	-0.06 to 0.29	.19

Antiretroviral tedaviyle baskılanamayan HIV-1 viremisi, virüs bulunduran büyük T hücresi klonlarından kaynaklanabilir

Table 2. Immunologic and virologic characteristics of donors referred for nonsuppressible viremia

Donor ID	Pre-ART Plasma HIV-1 RNA (cps/mL)	Nadir CD4 ⁺ T Cells (cells/mm ³)	Current CD4 ⁺ T Cells (cells/mm ³)	Plasma HIV-1 RNA at Referral (cps/mL) ^A	HIV-1 DNA (cps/10 ⁶ PBMCs) ^B	Cell-Associated HIV-1 RNA (cps/10 ⁶ PBMCs) ^B	IUPM ^C
R-09	97,000	105	380	197	1,533	139	18.1
C-03	16,700,000	10	416	62	2,505	1,162	1.4
C-02	30,375	286	1,022	184	373	29	0.1
F-07	117,068	314	1,023	52	1,603	1,112	3.8
K-01	147,189	133	533	68	1,383	74	0.6
P-08	604,000	172	444	106	1,056	382	0.4
T-05	197,826	299	1,105	113	650	109	0.4
A-06	1,877,100	251	831	43	1,825	630	0.2
Median	172,506	212	682	87	1,458	261	0.5

- Viral RNA dizileri zaman içinde değişmemiş ve ART rejimine karşı direnç gelişmemiş.
- Baskılanamayan vireminin, ilaca uyumsuzluk veya HIV-1 ilaç direncinin bir sonucu olarak değil, infekte T hücre klonlarından kaynaklandığı gösterilmiş.

Devam eden replikasyon virüs salınımına neden olur

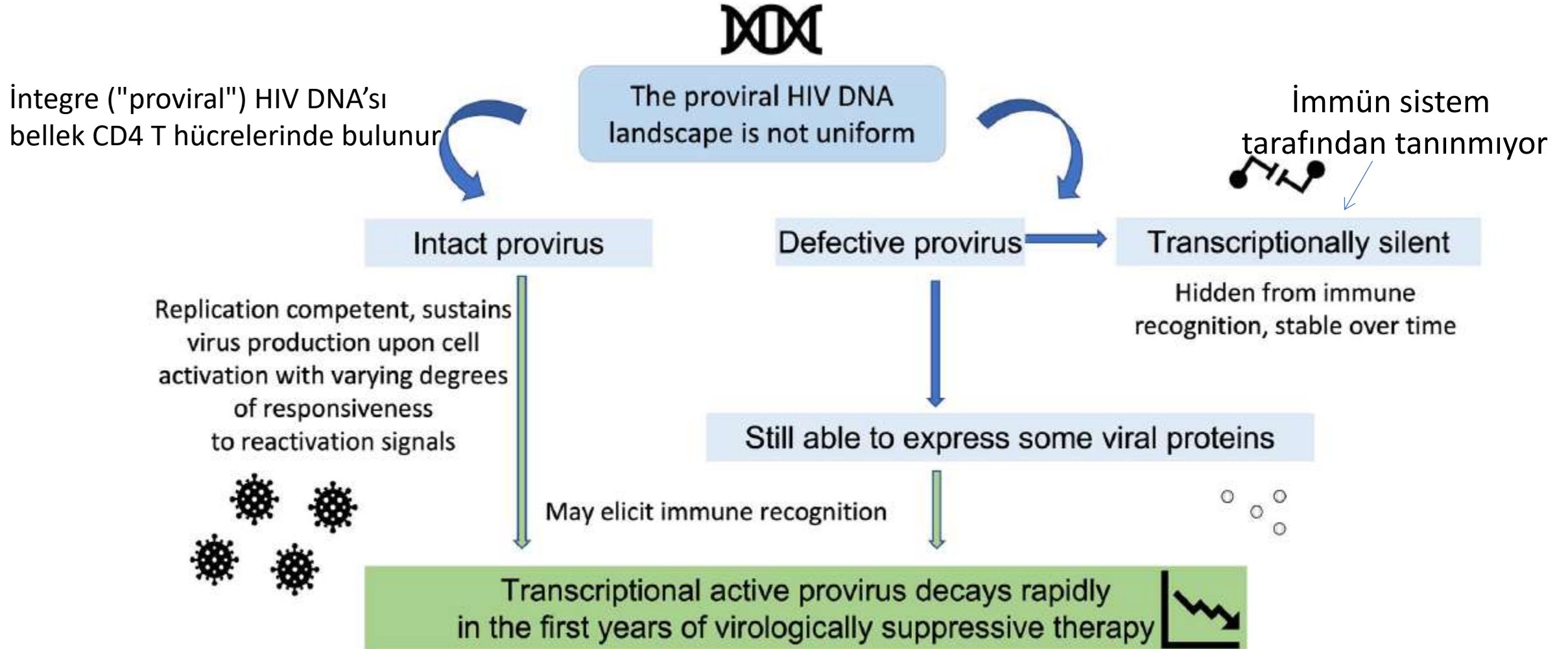


Virüs salınımını ART ile durdurulur



Tedavi uyumlu hastada salınan virüs ART tarafından bloke edilir. En üstteki durum küçük bir hasta popülasyonu için geçerli

Baskılayıcı ART sırasında HIV DNA rezervuarı



Rate of decay is modulated by host immune function and HIV immune escape

Rezidüel viremi

- Virolojik olarak baskılayıcı ART alan hastalarda HIV provirüslerin sadece %2-5'inin genom açısından sağlam olduğundan, **CD4 T hücrelerinde saptanan proviral DNA'lar, esas olarak kusurlu virüs DNA'larıdır.**
- HIV-1, sitomegalovirüs, influenza virusu ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi tekrarlayan **antijenlere verilen immün yanıtlar, infekte T hücre klonların çoğalmasını tetikleyebilir.**
- Konak immün fonksiyonu, nef proteininin ekspresyonu gibi HIV'in immün yanıttan kaçma yeteneği ve CD4 T hücrelerinin çoğalma aktivitesi rezidüel viremiyi belirler.

20 yıldan fazla süredir ART alan sağlam HIV 1 provirüslerinin çeşitli azalma modelleri

Table 1. Decreases in Intact, Defective and Total Proviral DNA From First to Last Time Point

Proviral DNA	Fold Reduction From First to Last Time Point (n = 14) ^a	
	Median (IQR)	Range
Intact^b	13.4 (4.6–46.0)	1.8–91
Defective	0.7 (0.3–1.7)	0.1–4.5
Total	2.7 (1.2–4.9)	0.3–6.7

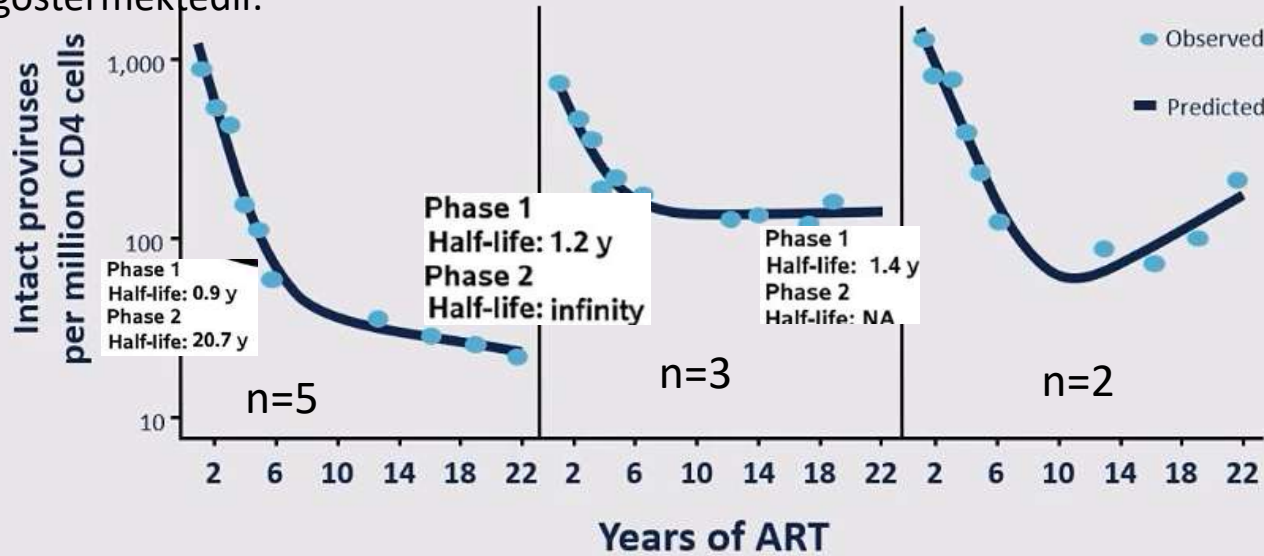
a: İlk zaman noktası antiretroviral tedavinin (ART) 1. yılı, son zaman noktası, 17-23 yıl arası

- ART alırken zaman içerisinde sağlam provirüsler azalmakta ancak kusurlu provirüslerin azalmadığı görülmüş.
- Sağlam provirüsler 13 kat azalırken, toplam provirüsler sadece 3 kat azalmış ve kusurlu provirüs seviyeleri genel olarak stabil seyretmiş.

Sağlam provirus baskılayıcı ART sırasında devam eder

Sağlam HIV provirüsünün azalma paternleri:

ART altında sağlam provirüsler monoton bir şekilde azalmayıp, değişiklik göstermektedir.



**İlk fazdaki ortalama yarı ömür 1 yıl,
İkinci fazdaki ortalama yarı ömür >25 yıl**

- İlk 7 yılda ilerleyici azalma
- İnfekte olmuş hücrelerin çoğalmasına ve muhtemelen azalmış klirensine bağlı olarak sonradan ortaya çıkan düz veya sabit artış
- Persistans, ART'nin replikasyonu tamamen baskılayamamasından kaynaklanmıyor

ART alan HIV ile infekte kişilerde HIV DNA rezervuar boyutu ile ilişkili immünolojik ve virolojik parametreler

- 28 HIV ile yaşayan birey ART öncesinden başlayarak **ortalama 8 yıl** boyunca takip edilmiş.
- ART sonrası ölçülen HIV DNA sonucuna göre iki grup; 10^6 CD4+ T hücresi başına
 - ✓ **Düşük HIV DNA: HIV DNA <600 (15 hasta)**
 - ✓ **Yüksek HIV DNA: >2000 kopya (13 hasta)**
- ART öncesi CD4+ T hücre sayısı, sağlam (P = 0,0360) ve kusurlu (P < 0,0001) HIV proviral DNA düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiş.
- ART öncesi plazma viremisi, sağlam (P = 0,0011) ve kusurlu (P = 0,012) HIV proviral DNA düzeyleriyle pozitif korelasyon göstermiş.

ART alan HIV ile infekte kişilerde HIV DNA rezervuar boyutu ile ilişkili immünolojik ve virolojik parametreler

- ART öncesi hem CD4+ T hücre sayısı ($p = 0,0009$) hem de plazma viremi ($p = 0,0083$) ile, ART sonrası hücreyle ilişkili HIV RNA ve indüklenebilir viryonla ilişkili HIV RNA düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuş.
- Düşük HIV DNA grupta ART öncesi ve sonrası zamanda CD4/CD8 oranı daha yüksek saptanmış.

HIV DNA'sı taşıyan CD4+ T hücrelerinin miktarı;

ART öncesi

- ✓ CD4+ T hücre sayısı
- ✓ Plazma HIV RNA düzeyi
- ✓ CD4/CD8 oranı ilişkilidir.

Baskılanamayan HIV-1 viremisinin viral ve konak faktörleri

8 vaka DDV

- Yaş ortalaması 60
- ART süresi: 10 yıl
- Optimal ART uyumu
- İlaç direnci yok
- İlaç düzeyi yeterli
- Baskılanamayan viremi atakları sırasında;
 - ✓ Medyan viral yük 143 kopya /ml
 - ✓ Medyan CD4 sayısı 798 hücre/ μ l

Kalıcı baskılanamayan viremide **nispeten sessiz inflamasyon ve immün aktivasyon**, IFN yanıt genlerinin aşağı regülasyonu, düşük düzeyde çözünebilir inflamatuvar belirteçlerin olduğu ve **HIV'e özgü CD8+ T hücre yanıtlarında anlamlı bir artış olmadığı bir ortamda** olduğu görülmüş.

Baskılanamayan viremide CD4+ T hücreleri içinde sıklıkla **immün kaçış mutasyonlarını** barındıran büyük, **klonal olarak genişlemiş provirüs rezervuarlarının varlığı** gösterilmiş.

HIV ile yaşayan kişilerde kalıcı düşük düzey viremi, immün T hücresi tükenmesine yol açar

Introduction and methods



The clinical significance of persistent low-level HIV viremia (LLV) (50-200 copies/mL) during antiretroviral therapy (ART) remains unclear.

Our **aim** was to investigate the senescence levels in memory CD4+ and CD8+ T-cells in people living with HIV (PLWHIV) in relation to persistent LLV or suppressed viremia (SV) during long-term ART.

SAMPLE COLLECTION

Transversal study
MATCHED FOR CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS

N=27
LOW-LEVEL VIREMIA (LLV)
2 consecutive VL 50-200 copies/mL for 2 years
Good adherence

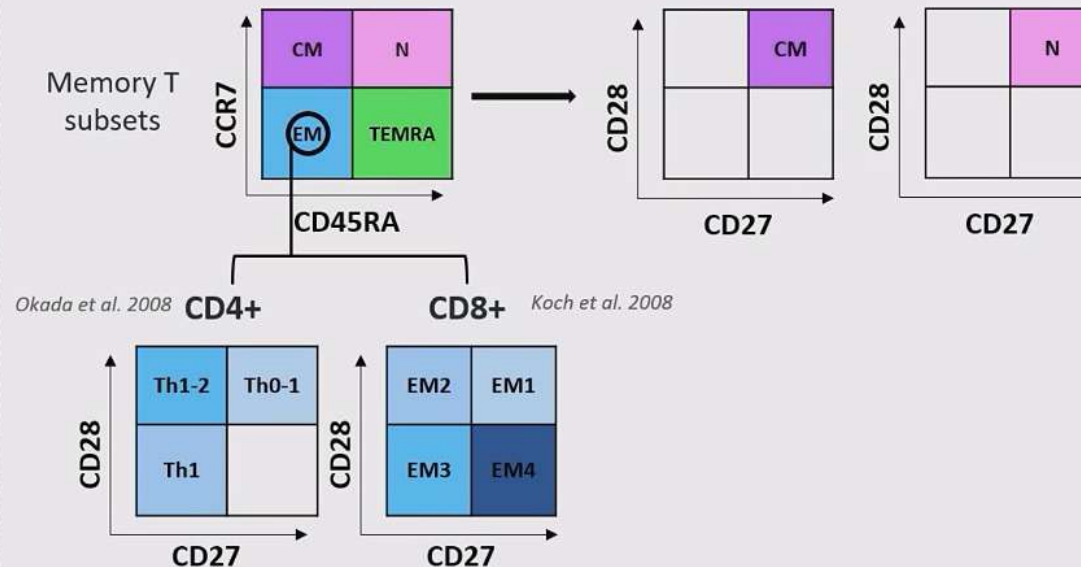
N=27
SUPPRESSED VIREMIA (SV)
<50 copies/mL



PBMCs

FLOW CYTOMETRY

Immunosenescence profile (CD57, PD1 and TIM-3) of memory CD4+ and CD8+ cells was analyzed by spectral flow cytometry



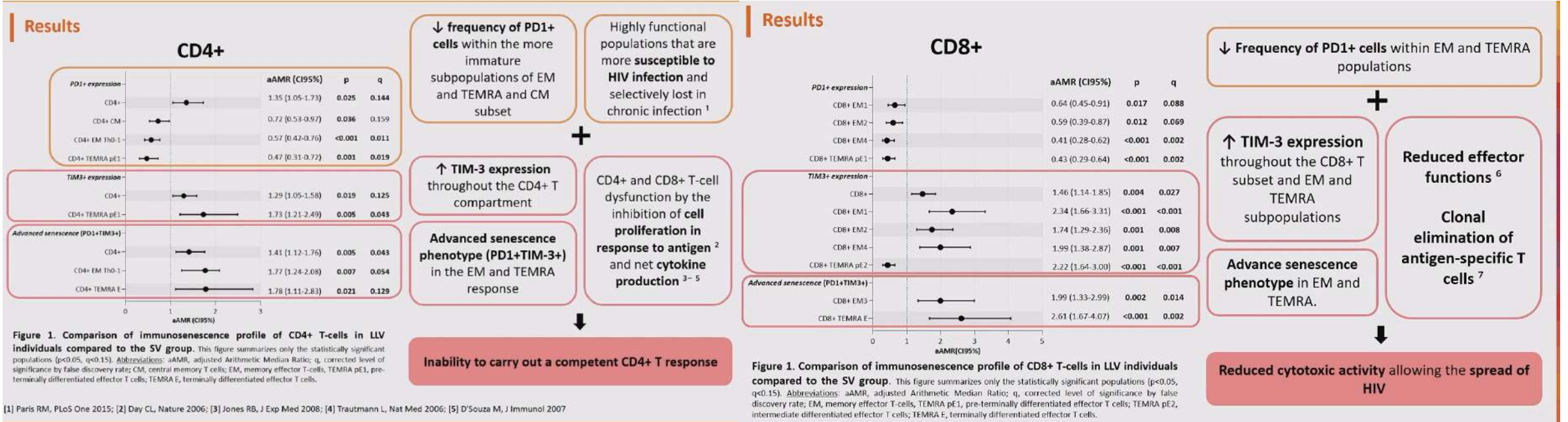
Results

Table 1. Epidemiological and clinical characteristics of all group of patients enrolled in this study.

	Total	LLV	SV	p
No.	54	27	27	--
Age (years)	53.00 (48.00-58.00)	53.00 (47.50-58.00)	54.00 (49.00-59.00)	0.76
Gender (male)	63 (77.80%)	21 (77.80%)	21 (77.80%)	1.00
Ethnicity (Caucasian)	76 (95.00%)	25 (92.60%)	25 (92.60%)	1.00
BMI (kg/m ²)	25.86 (23.82-28.70)	26.90 (24.65-28.70)	24.90 (23.00-28.10)	0.23
HIV infection (years)	16.00 (12.00-22.00)	16.00 (10.50-21.50)	16.50 (12.25-24.00)	0.45
Risk				
Male-to-male sex	27 (55.10%)	14 (56.00%)	13 (54.20%)	
Heterosexual contact	15 (30.60%)	8 (32.00%)	7 (29.20%)	1.00
Injection drug use	7 (14.30%)	3 (12.00%)	4 (16.70%)	
Time on ART (years)	16.00 (10.25-21.75)	14.00 (9.50-19.00)	16.00 (11.50-22.00)	0.40
ART				
INSTI-based	33 (61.10%)	20 (74.10%)	13 (48.10%)	
PI-based	9 (16.70%)	7 (25.90%)	2 (7.40%)	<0.001
NNRTIs-based	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (44.4%)	
ART regimen				
Bitherapy	14 (25.90%)	5 (18.50%)	9 (33.30%)	
Tritherapy	40 (74.10%)	22 (81.50%)	18 (66.70%)	0.35
Lymphocyte count				
CD4+ T (cell/mm ³)	853.00 (599.50-1106.50)	716.50 (514.50-992.50)	1005.00 (673.00-1161.00)	0.10
CD4 T nadir	249.00 (156.75-395.25)	231.50 (85.25-376.25)	275.50 (188.00-391.75)	0.17

Statistics: absolute numbers (%) and median (interquartile range). *P-values* were estimated by Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test (continuous variables) and chi-squared or Fisher's exact test (categorical variables). Statistically significant values are in bold.

Abbreviations: LLV, PWH with persistent low-level viremia; SV, PWH with suppressed viremia; BMI, body mass index; ART, antiretroviral therapy; INSTIs, Integrase strand transfer inhibitors; PIs, protease inhibitors; NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors.



Yeterli bir CD4 T yanıtı gerçekleştirilememesi

**Sitotoksik aktivitenin azalması
HIV'in yayılması**

- Düşük düzeydeki vireminin 50-200 kopya/mL arasında kalıcı olması, özellikle işlevsel olarak tükenmiş olabilecek CD4 ve CD8 hücrelerinin EM ve TEMRA alt popülasyonlarında yaşlanmanın artmasına neden olmuştur.
- İnfekte hücreleri kontrol edemeyen ve ortadan kaldıramayan düşük düzey viremi olan bireylerde anormal bir bağışıklık fonksiyonu olduğu gösterilmiştir.

Brain microglia serve as a persistent HIV reservoir despite durable antiretroviral therapy

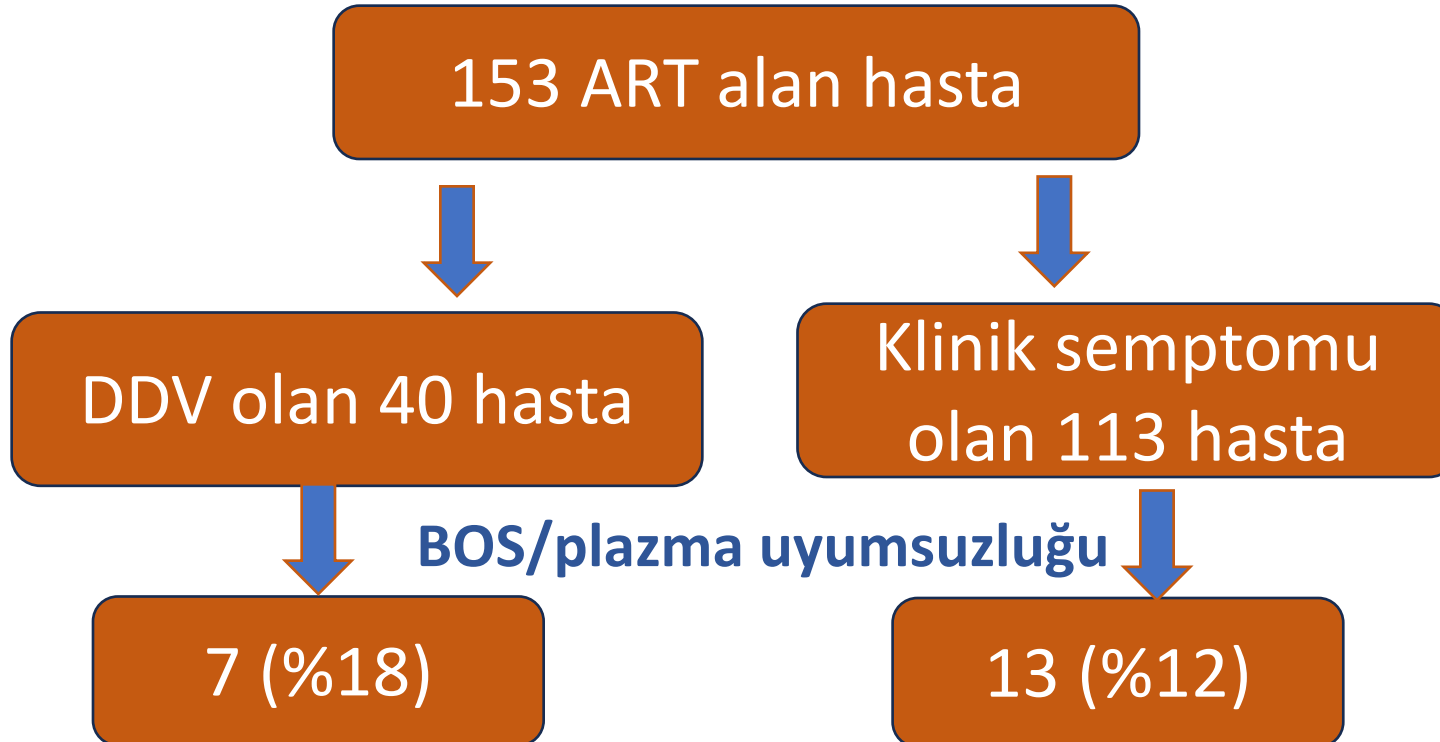
Yuyang Tang,^{1,2} Antoine Chaillon,³ Sara Gianella,³ Lilly M. Wong,¹ Dajiang Li,¹ Theresa L. Simermeyer,¹ Magali Porrachia,³ Caroline Ignacio,³ Brendon Woodworth,³ Daniel Zhong,¹ Jiayi Du,¹ Eduardo de la Parra Polina,¹ Jennifer Kirchherr,¹ Brigitte Allard,¹ Matthew L. Clohosey,¹ Matt Moeser,⁴ Amy L. Sondgeroth,⁴ Gregory D. Whitehill,⁵ Vidisha Singh,⁶ Amir Dashti,⁶ Davey M. Smith,³ Joseph J. Eron,^{2,7} Katherine J. Bar,⁵ Ann Chahroudi,^{6,8} Sarah B. Joseph,^{1,4,9} Nancie M. Archin,^{1,2} David M. Margolis,^{1,2,7,9} and Guochun Jiang^{1,2,10}

Beyin, lenfoid dokular gibi ilaç geçişinin daha az olabileceği korunaklı bölgelerde viral replikasyonu devam edebilir.

J Clin Invest. 2023;133(12):e167417

Açıklanamayan düşük düzey viremi olan hastalarda BOS/plazma HIV-1 RNA uyumsuzluğu

BOS/plazma uyumsuzluğu: BOS HIV-1 RNA düzeylerinin plazmadakilerden $>0,5 \log_{10}$ daha yüksek olması



Klinik endikasyon konarak LP yapılan, kalıcı plazma viral yükü baskılanmış olan hastalarda herhangi bir BOS/plazma uyumsuzluğu gözlenmemiş.

Table 2 CSF ARV resistance associated mutations (RAMs) in 20 patients with CSF/plasma discordance

HIV-1 RNA copies/ml				CSF resistance associated mutations			
Patient ID	Plasma	CSF	ART at sampling	PI	NRTI	NNRTI	INT
Low-level viraemia group							
1	<40	138	TDF/FTC/DRV/r	–	M184I	–	–
2	<40	1058	TDF/FTC/DRV/r	–	M184I	–	–
3	<40	1231	TDF/FTC/RAL/MVC	–	M184I	–	–
4	<40	13088	3TC/AZT/EFZ	–	None	V108I, E138A	–
5	10817	63010	TDF/FTC/RAL	–	None	None	L74I
6	<40	400	ABC/3TC/DRV/r/RAL	Did not amplify	–	–	–
7	<40	422	TDF/FTC/ATZ/r	–	T69S, M184I	–	–
8	<40	335	TDF/FTC/DRV/r	Did not amplify	–	–	–
9	<40	162	3TC/AZT/DRV/r/MVC/ETR	Insufficient sample	–	–	–
10	<40	129	DRV/r	Did not amplify	–	–	–
11	<40	579	ATZ/r/TDF/FTC	V82AV	M184V, T215I	–	–
12	<40	1981	DRV/r/RAL/MVC/3TC	None	M184V	V108I	N155H
13	<40	195	EFZ/TDF/FTC	Did not amplify	–	–	–
14	<40	405	LPV/r/AZT/RAL	None	None	None	N155H

BOS'daki virüslerde tespit edilen direncin en azından bir kısmı önceki başarısızlık geçmişi ve daha eski plazma direnç test sonuçları ile uyumlu gelmiş.

Table 1 Univariate analysis of factors associated with discordant HIV-1 RNA levels in paired CSF and plasma samples

BOS/plazma uyumsuzluğu; örnek alma sırasındaki ART, SSS geçiş etkinliği (CPE) skoru, plazma veya BOS'taki ART konsantrasyonları ile ilişkili değil, en düşük CD4 hücre sayısı ile ilişkili bulunmuş.

	CSF/plasma discordance		<i>p</i> value
	Yes (<i>n</i> = 20)	No (<i>n</i> = 133)	
Age, median years (IQR)	46 (43, 50)	46 (41, 54)	0.913
Gender male, <i>n</i> (%)	15 (75)	117 (88)	0.156
Risk group			
White			
Black			
Other			
CD4, n			
Nadir			
Current	574 (190, 815)	404 (310, 707)	0.163
Years since HIV diagnosis, median (IQR)	10 (7, 16)	9 (5, 16)	0.833
ART at time of sample			
PI/r			
NNE			
Other			
CPE, n			
Self rep			
CSF WCC median cells/mm (IQR)	11 (<1, 21)	<1 (<1, 5)	0.018
CNS infection, <i>n</i> (%)	3 (15)	18 (14)	0.740

İleri düzeyde immün baskılanmanın, santral sinir sisteminde ART'ye kısmen yanıt verebilecek bir viral rezervuarın oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.

DDV'li hastalarda BOS/plazma uyumsuzluğu gözlenebilir ve BOS'daki antiretroviral direnç mutasyonlarıyla ilişkilidir.

HIV ile yaşayan bireylerde düşük düzey viremi, antiretroviral tedaviye kümülatif uyum ile ilişkilidir

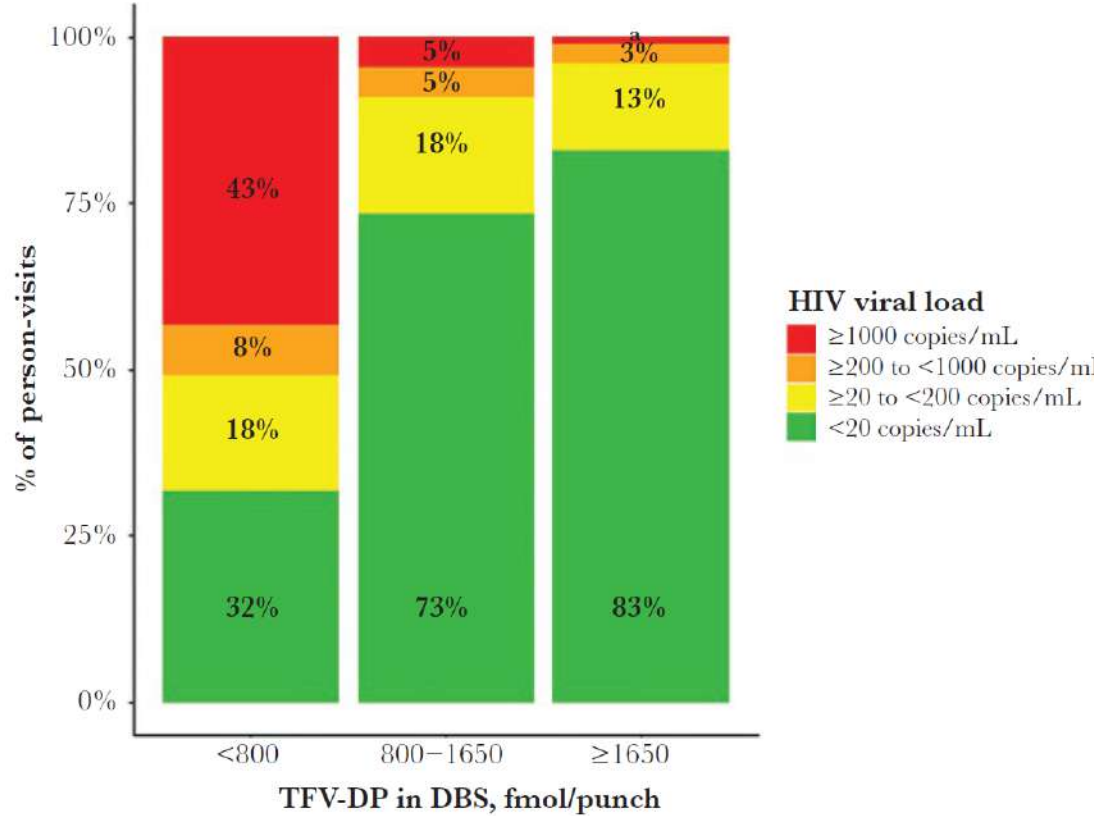


Table 2. Adjusted Odds Ratio for Each HIV Viral Load Category Compared With <20 Copies/mL (Reference) According to Tenofovir Diphosphate in Dried Blood Spots in the Study Population (n = 1042 Person-Visits Derived From 497 PWH)

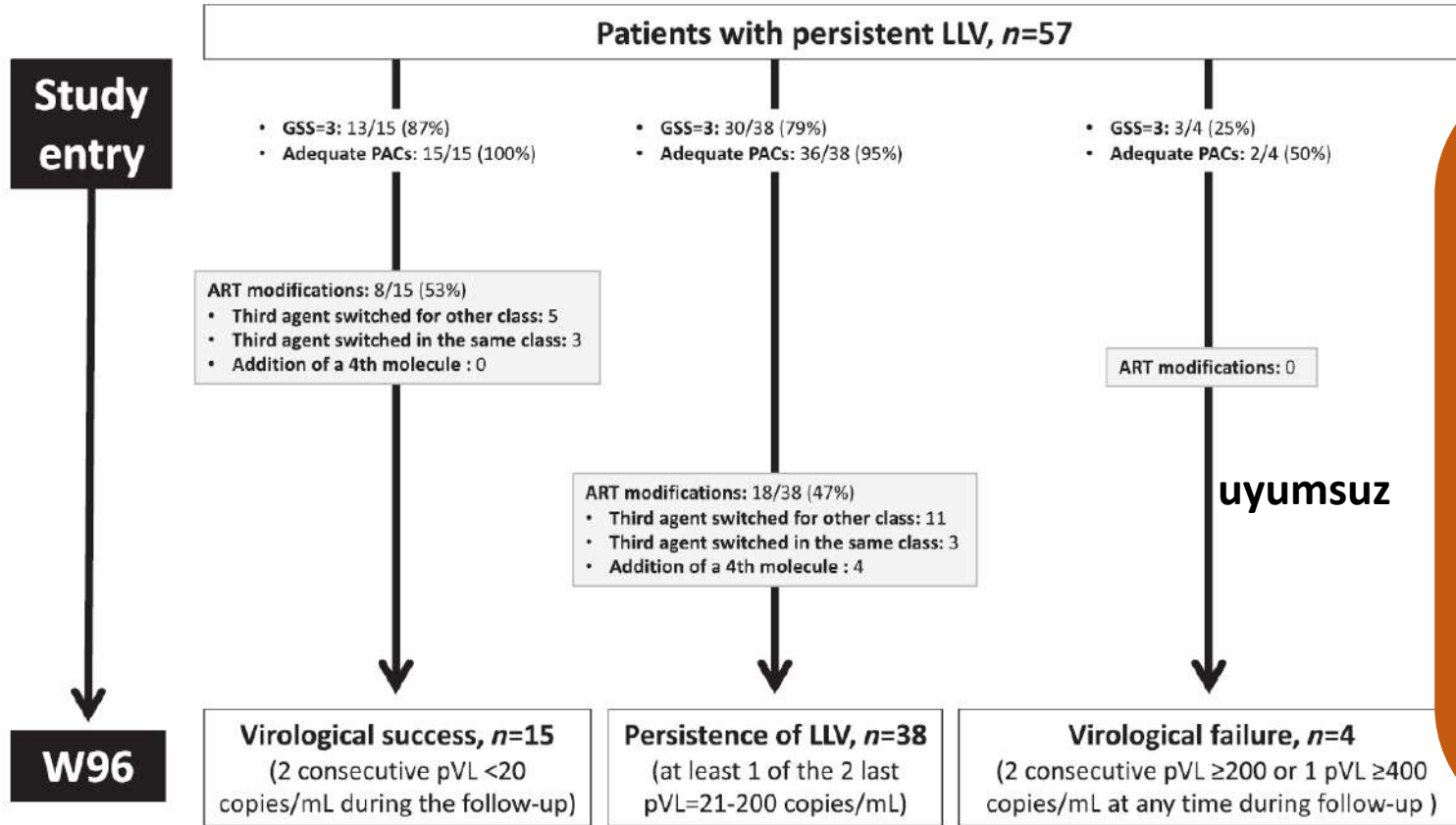
	HIV VL, Copies/mL		
	<20	≥20- <200	≥200- <1000
Decrease in TFV-DP in DBS, fmol/punch		aOR ^a (95% CI)	
From ≥1650 to 800-1650	1	2.0 (1.2-3.1) P = .0048	2.5 (0.6-9.4) P = 0.16
From 800-1650 to <800	1	2.4 (1.1-5.0) P = 0.034	17.1 (3.5-83.6) P = 0.0009
From ≥1650 to <800	1	4.6 (2.2-9.9) P < .0001	43.5 (8.2-229.0) P < .0001

- Daha düşük TFV-DP seviyeleri, daha yüksek DDV olasılığıyla ilişkilendirilmiş.
- Uyumun DDV'yi etkileyebileceğini göstermektedir.

Persistent low-level viraemia in antiretroviral treatment-experienced patients is not linked to viral resistance or inadequate drug concentrations

GSS: Genotypic sensitivity score

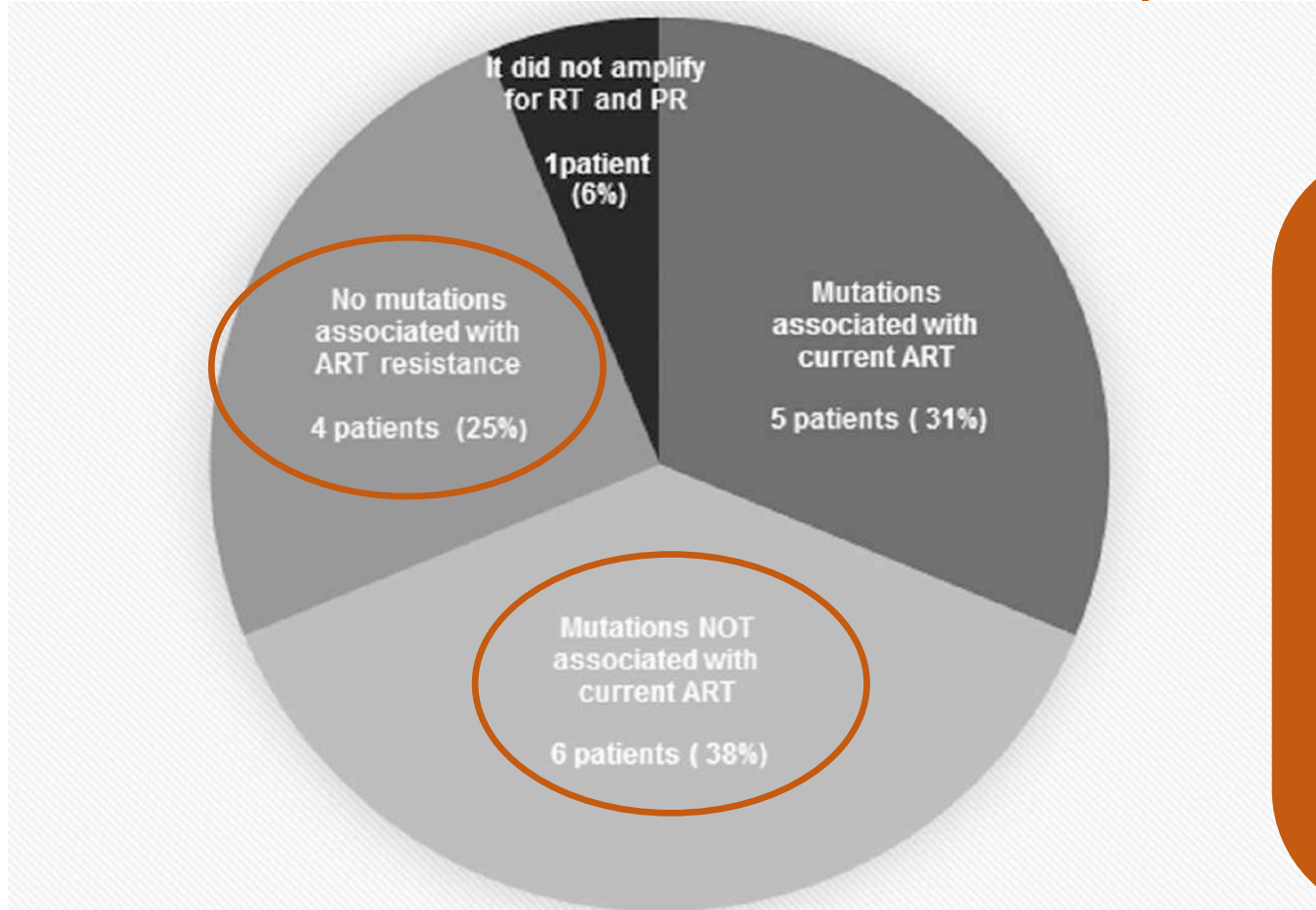
PAC: Plasma antiretroviral concentrations



- ilaç direnci veya plazma ilaç konsantrasyonunun düşük olması, uyumlu olduğunu bildiren hastalarda DDV'yi açıklayamıyor.
- 96 hafta boyunca ART modifikasyonlarının virolojik veya immünolojik etkisi görülmemiş.

96 haftalık takip süresi boyunca, 38/57 hastada (%67) kalıcı DDV görülürken, 15/57 hastada (%26) viral baskılanma ve 4/57 hastada (%7) virolojik başarısızlık görülmüş.

Düşük düzey viremisi olan HIV ile infekte bireylerde proviral DNA'sındaki ilaç direnci mutasyonları



16 hasta

HIV RNA: ort 49 (22-175) kopya/ml

- Proviral DNA'da tespit edilen direnç mutasyonları, çoğalamayan kusurlu virüslere ait olabilir.
- ART'nin sadece proviral DNA'da bulunan mutasyonlara dayalı olarak değiştirilmesi önerilmemektedir.
- Daha büyük ve prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Düşük düzey viremi risk faktörleri

- ART başlangıcından önceki HIV-1 rezervuarının büyüklüğü
 - ✓ Daha yüksek HIV RNA seviyeleri (>100.000 kopya/mL)
 - ✓ Daha düşük CD4+ T hücre sayıları (≤200 hücre/mL)
- İlaç uyumsuzluğu
- Önceden var olan veya yeni ortaya çıkan dirençle ilişkili mutasyonlar
- ART'nin farmakokinetik özellikleri ve direnç bariyeri
- HIV enfeksiyonunun daha uzun süredir olması
- Tedaviye uzun süreli ara verme
- ART değişim öncesi daha kısa virolojik baskılanma süresi
- ART deneyimi

Hanners EK, et al. *Drugs Context* 2022;11:2021-8-13

den Oudsten M, et al. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(4):259-67

Álvarez H, et al. *Clin Infect Dis*. 2023;77(4):593-605

Fleming J, et al. *AIDS*. 2019;33(13):2005-2012

Konstantopoulos C, et al. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofu119

Lo Re 3rd V, et al. *AIDS Patient Care STDS* 2004;18:436-42

Vancoillie L, et al. *Virology* 2017;510:185-93

Widera M, et al. *Med Microbiol Immunol* 2017;206:203-15

Predictors of low-level HIV viraemia and virological failure in the era of integrase inhibitors: A Spanish nationwide cohort

DDV için çok deęişkenli analizde risk faktörleri		
Parametreler	aOR (%95 GA)	p deęeri
HIV-1 RNA > 5 log ₁₀ kopya/mL	3.2 (1.1–9.6)	0.035
≥ 50 yaş ART başlanması	3.3 (1.0–10.9)	0.020
INSTI'lerle tedavi edilen hastaların alt analizinde DDV risk faktörleri		
HIV-1 RNA > 5 log ₁₀ kopya/mL	3.3 (1.0–10.9)	0.049
≥ 50 yaş ART başlanması	3.5 (1.2–10.3)	0.020

Başlangıçtaki HIV-1 RNA >5 log₁₀ kopya/mL, DDV ve VY gelişme riskinin belirleyicisi ve bu ilişki, INSTI'lerle tedaviye başlanan hastalarda da benzer şekilde bulunmuş.

Incidence of low-level viremia and its impact on virologic failure among people living with HIV who started an integrase strand transfer inhibitors: a longitudinal cohort study

Table 2 Logistic regression analysis for risk factors associated with LLV events (defined as 50–199 copies/ml)

Risk factors	HR (95% CI)	P-value	aHR (95% CI)	P-value
Male (vs. Female)	0.937 (0.325, 2.7)	0.904	1.098 (0.304, 3.973)	0.887
Age > 25 (vs. < 25 years)	1.261 (0.486, 3.272)	0.634	1.503 (0.553, 4.086)	0.424
Homosexual Transmission (vs. other)	0.998 (0.494, 2.016)	0.995	1.282 (0.539, 3.049)	0.574
Time from diagnosis to treatment > 1 (vs. ≤ 1 months)	1.679 (0.849, 3.319)	0.136	1.869 (0.909, 3.844)	0.089
CD4+T cell count at baseline ≤ 200 (vs. > 200 cells/μL)	3.265 (1.756, 6.069)	<0.001	2.1 (1.058, 4.167)	0.034
Viral load at baseline > 100,000 (vs. ≤ 100,000 copies/mL)	3.418 (1.824, 6.404)	<0.001	2.07 (1.027, 4.171)	0.042
INSTIs-based regimen (vs. PIs-based regimen)	0.281 (0.151, 0.524)	<0.001	0.27 (0.137, 0.532)	<0.001

Table 4 The GEE model for LLV events (defined as 50–199 copies/ml) of developing VF Events (defined as ≥ 200 copies/ml)

Risk factors	aHR (95% CI)	Increasing in risk, % (95% CI)	P-value
Male (vs. Female)	0.395 (0.168, 0.928)	−60.5 (−83.2, −7.2)	0.033
Age > 25 (vs. < 25 years)	1.634 (0.927, 2.882)	63.4 (−7.3, 188.2)	0.090
Homosexual Transmission (vs. other)	1.664 (0.79, 3.505)	66.4 (−21, 250.5)	0.180
Time from diagnosis to treatment ≤ 1 (vs. > 1 months)	1.221 (0.744, 2.002)	22.1 (−25.6, 100.2)	0.429
CD4+T cell count ≤ 200 (vs. > 200 cells/μL)	1.108 (0.629, 1.952)	10.8 (−37.1, 95.2)	0.723
Viral load at baseline > 100,000 (vs. ≤ 100,000 copies/mL)	1.312 (0.714, 2.408)	31.2 (−28.6, 140.8)	0.381
LLV events during follow-up. (Yes vs. No) ^a	2.235 (1.075, 4.644)	123.5 (7.5, 364.4)	0.031
INSTIs-based regimen (vs. PIs-based regimen)	0.231 (0.131, 0.409)	−76.9 (−86.9, −59.1)	<0.001

Virolojik baskılanmış hastalarda DTG veya BIC bazlı ART'ye geçişten sonra DDV veya VY gelişme insidansları

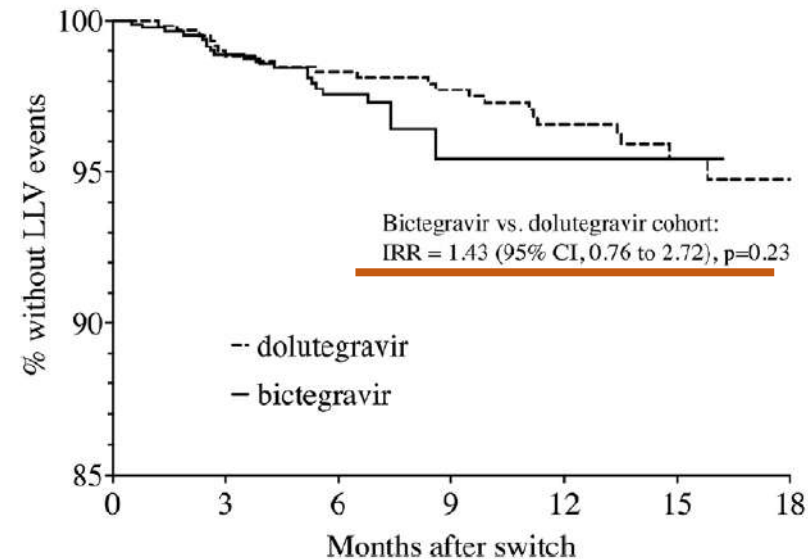
Table 2

Multivariate logistic regression model for risk factors of developing low-level viraemia (LLV) (defined as PVL between 50–200 copies/mL)

Characteristic	Univariate analysis OR (95% CI)	Multivariate analysis aOR (95% CI)
Age, per 1-year increase	1.01 (0.98–1.04)	
Male sex	1.42 (0.19–10.5)	
CD4 cell count at switch, per 10 cell/mm ³ increase	0.99 (0.98–1.01)	
PVL at switch, per 1 copy/mL increase	1.09 (1.04–1.13) *	1.08 (1.03–1.13) *
Bictegravir use versus dolutegravir	1.40 (0.77–2.55)	1.41 (0.77–2.59)
Duration of viral suppression before switch, per 1-year increase	0.85 (0.75–0.96) *	0.87 (0.77–0.99) *

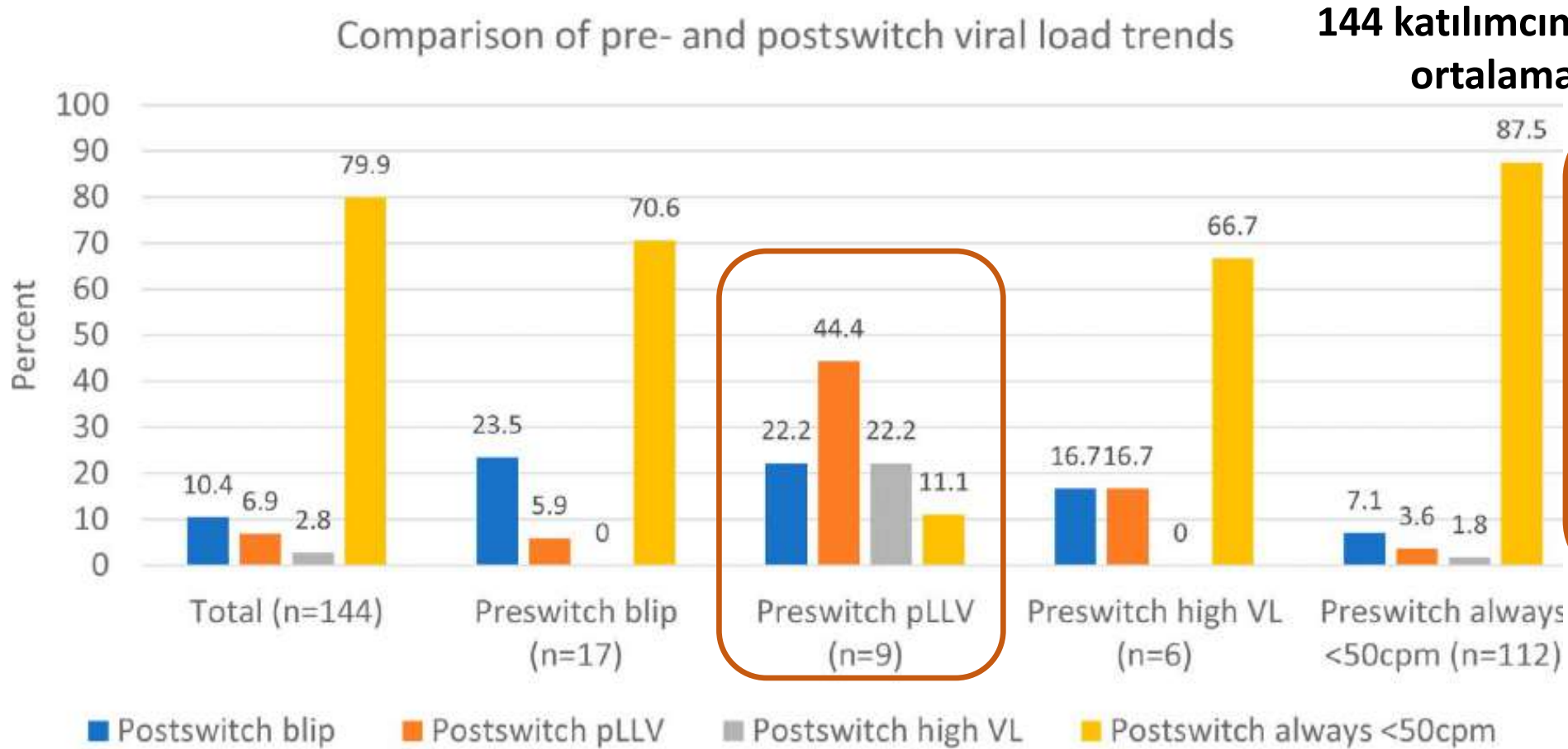
aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; OR, odds ratio; PVL, plasma HIV-RNA viral load.

* Statistically significant



Virolojik olarak baskılanmış hastalarda DDV veya VY gelişme insidansları, DTG veya BIC bazlı ART'ye geçişten sonra benzer

LA CAB+ RPV'ye geçiş sonrası DDV'nin sonuçları



LA CAB/RPV'nin sağladığı uyum ve emilim yararlarına rağmen bazı hastalarda DDV'nin hala devam ettiğini görülmektedir.

Düşük düzey viremi

- Virolojik yetmezlik (VY) gelişme riski viral yükü ≤ 200 kopya/mL olanlara göre;
 - ✓ Viral yükü > 200 kopya/mL olanlarda **3-4 kat fazla**
 - ✓ Virolojik yükü 400-999 kopya/mL arasında olanlarda **~5 kat daha fazla**
- Virolojik baskılanmış olanlarla karşılaştırıldığında;
 - ✓ HIV hastalarına kıyasla viral yükü 201- 500 kopya/mL olanlarda VY riskinde artış
 - ✓ ≤ 200 kopya/mL'si olanlarda VY riskinde artış bulunmamış.
- Virolojik olarak baskılanmış hastalara göre viral yükü 50-199 kopya/mL olanlarda **1,83-3,46 kat** daha yüksek VY risk artışı bulunmuş.

Bernal E, et al. *Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78:329-37

Vandenhende MA, et al. *AIDS*. 2015;29(3):373-83

Fleming J, et al. *AIDS*. 2019;33(13):2005-12

Hermans LE et al. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(2):188-97

Elvstam O, et al. *PLoS One* 2017;12(7):e0180761.

Esber A, et al. *Clin Infect Dis* 2019;69(5):805-12

Fleming J, et al. *AIDS*. 2019;33(13): 2005-12

Joya C, et al. *Clin Infect Dis*. 2019;69(12):2145-52

Elvstam O, et al. *Clin Infect Dis*. 2023;76(1):25-31

Chun HM, et al. *Lancet Glob Health* 2022;10: e1815-24

Nanyeenya N, et al. *PLoS One*. 2023;18(1):e0279479

Han WM, et al. *Trop Med Int Health* 2024;29:42-56

Virologic Failure Following Low-level Viremia and Viral Blips During Antiretroviral Therapy: Results From a European Multicenter Cohort

Table 3. Drug Resistance Mutations Among Participants With Virologic Failure

	Any Drug Resistance Mutations ^a	NRTI-resistance Mutations ^b	NNRTI-resistance Mutations ^b	PI-resistance Mutations ^c	INSTI-resistance Mutations ^d
Virologic suppression	113 (50%)	82 (37%)	74 (34%)	18 (8%)	10 (16%)
Viral blips	33 (59%)	23 (43%)	21 (40%)	4 (7%)	5 (21%)
LLV 51–199 copies/mL	24 (42%)	18 (33%)	13 (24%)	4 (7%)	3 (14%)

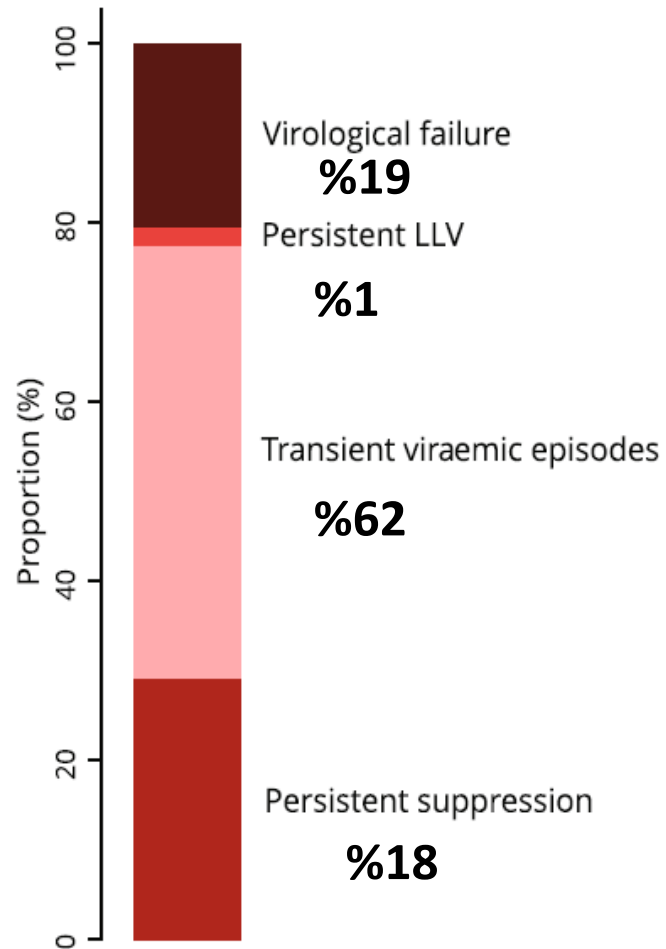
Table 2. Cox Regression Models for Virological Failure Depending on Viremia Category, Stratified by Origin Database

P=.20

	Unadjusted Model (n = 22 523)	Fully Adjusted Model ^a (n = 6650)
Virologic suppression	1 (Ref.)	1 (Ref.)
Viral blips	1.4 (1.2–1.7)	1.7 (1.3–2.2)
LLV 51–199 copies/mL	2.6 (2.3–3.1)	2.2 (1.6–3.0)

INSTI bazlı başlangıç rejimleri içeren alt analizde, blip veya DDV'si olan hastalarda virolojik yetmezlik riskinde artış görülmemiş.

Low-level HIV viraemia during antiretroviral therapy: Longitudinal patterns and predictors of viral suppression



DDV'den 24 ay sonra viremi paternleri

- Kalıcı viral baskılanma 27 (%18)
- Geçici viremik epizodlar 95 (%62)
- Kalıcı düşük düzey viremi 2 (%1)
- Virolojik başarısızlık 29 (%19)

Low-level HIV viraemia during antiretroviral therapy: Longitudinal patterns and predictors of viral suppression

TABLE 2 Factors associated with undetectable viral load 12 months after low-level viraemia.

Factor <i>n</i> = 1355	Unadjusted model		Adjusted model	
	Odds ratio	95% CI	Odds ratio	95% CI
Male sex	1.1	0.81–1.4	1.1	0.80–1.4
Age (per year)	1.0	0.98–1.0	0.99	0.98–1.0
Injecting drug use	0.65	0.46–0.92	0.67	0.47–0.96
Undetectable VL before LLV	1.9	1.4–2.6	1.7	1.2–2.4
Virological failure before LLV	0.78	0.61–1.0	0.84	0.63–1.1
Pre-ART VL >100 000 copies/mL	0.90	0.71–1.1	0.93	0.73–1.2
VL at inclusion (per log ₁₀ copies/mL)	0.58	0.38–0.89	0.57	0.37–0.90
Starting ART before 2014	1.2	0.78–1.9	1.1	0.66–1.9
Time on treatment (per year)	1.0	0.99–1.1	1.0	1.0–1.1
Regimen anchor drug				
NNRTI	1 (ref.)		1 (ref.)	
PI	0.61	0.46–0.80	0.65	0.49–0.87
INSTI	0.65	0.43–0.97	0.67	0.42–1.1
EI/combination	0.48	0.30–0.77	0.52	0.32–0.85
ART modification following LLV	1.5	0.99–2.2	1.6	1.0–2.4 ^a

Düşük düzey viremi kardiyovasküler hastalık riskini artırır mı?

Table 2. Proportional subhazard models for the risk of cardiovascular disease accounting for the competing risk of noncardiovascular death.

	Univariable analysis, <i>n</i> = 6562	Adjusted for sex and age, <i>n</i> = 6562	Adjusted for sex, age, pre-ART CD4 and VL, injection drug use, country of birth, <i>n</i> = 4282
Cumulative viremia ^a	1.02 (1.00–1.03)	1.03 (1.02–1.04)	1.03 (1.01–1.05)
Viremia category			
50–199 copies/ml	1.38 (0.81–2.33)	1.24 (0.72–2.11)	0.95 (0.45–2.01)
200–999 copies/ml	1.75 (1.07–2.86)	1.54 (0.93–2.56)	1.11 (0.53–2.35)
≥1000 copies/ml	1.40 (1.10–1.78)	1.72 (1.34–2.20)	1.45 (1.03–2.05)

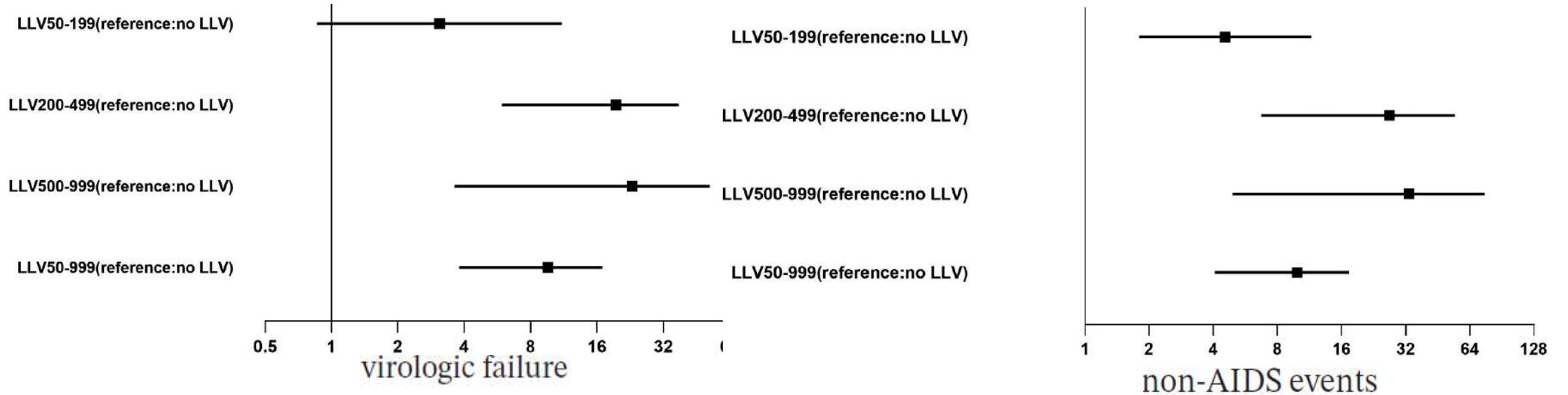
- 1996-2017 yılları arasında 662 vaka
- **HIV RNA 50-199 k/mL ve 200-999 k/mL olanlarda KVH riskinde artış görülmemiş**

Elvstam O et al. AIDS 2022; 36:1829–34

Kardiyovasküler ölçümler ve biyobelirteç seviyeleri DDV (50-999k/ml)'li ve virolojik baskılanma (<50 k/ml) sağlanmış kişilerde arasında benzer

Botha-Le Roux S et al. J Clin Med 2022;11,:2812

Outcomes of persistent low-level viremia among HIV patients on antiretroviral therapy: A prospective cohort study



Çok deęişkenli analizde DDV (50-199 kopya/ml)'si olanlarda

- Virolojik yetmezlikle ilişkili bulunmamış (aHR: 3.10, %95 GA: 0.86–11.09)
- **AIDS ilişkili olmayan olaylarda artışla ilişkili olduğu görülmüş (aHR: 4.11, %95 GA: 1.73—9.74)**
- Mortalite artışı ile ilişkili bulunmamış.

Düşük düzey viremisi olan hastalarda bulaştırıcı mı?

PARTNER ve Opposites Attract çalışmalarının sonuçları, HIV viral yükü 200 kopya/mL'nin altında olan, düzenli ART kullanan HIV ile infekte hastaların cinsel yolla bulaştırıcı olmadığını ortaya çıkardı.

Rodger AJ, et al. Lancet 2019;393(10189):2428-38
Bavinton BR, et al. Lancet HIV 2018;5(8):e438-e447

The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review

Laura N Broyles, Robert Luo, Debi Boeras, Lara Vojnov

Lancet 2023; 402: 464-71

Summary

Background The risk of sexual transmission of HIV from individuals with low-level HIV viraemia receiving antiretroviral therapy (ART) has important public health implications, especially in resource-limited settings that use alternatives to plasma-based viral load testing. This Article summarises the evidence related to sexual transmission of HIV at varying HIV viral load levels to inform messaging for people living with HIV, their partners, their health-care providers, and the wider public.

Methods We conducted a systematic review and searched PubMed, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, Conference Proceedings Citation Index-Science, and WHO Global Index Medicus, for work published from Jan 1, 2010 to Nov 17, 2022. Studies were included if they pertained to sexual transmission between serodiscordant couples at various levels of viraemia, the science behind undetectable=untransmittable, or the public health impact of low-level viraemia. Studies were excluded if they did not specify viral load thresholds or a definition for low-level viraemia or did not provide quantitative viral load information for transmission outcomes. Reviews, non-research letters, commentaries, and editorials were excluded. Risk of bias was evaluated using the ROBINS-I framework. Data were extracted and summarised with a focus on HIV sexual transmission at varying HIV viral loads.

Findings 244 studies were identified and eight were included in the analysis, comprising 7762 serodiscordant couples across 25 countries. The certainty of evidence was moderate; the risk of bias was low. Three studies showed no HIV transmission when the partner living with HIV had a viral load less than 200 copies per mL. Across the remaining four prospective studies, there were 323 transmission events; none were in patients considered stably suppressed on ART. Among all studies there were two cases of transmission when the index patient's (ie, patient with previously diagnosed HIV infection) most recent viral load was less than 1000 copies per mL. However, interpretation of both cases was complicated by long intervals (ie, 50 days and 53 days) between the transmission date and the most recent index viral load result.

Interpretation There is almost zero risk of sexual transmission of HIV with viral loads of less than 1000 copies per mL. These data provide a powerful opportunity to destigmatise HIV and promote adherence to ART through dissemination of this positive public health message. These findings can also promote access to viral load testing in resource-limited settings for all people living with HIV by facilitating uptake of alternative sample types and technologies.

Viral yük <1000 kopya/mL olduğunda HIV'in cinsel yolla bulaşma riski neredeyse sıfırdır.

Viral yük <600 kopya/mL olduğunda HIV'in bulaşmasına ilişkin bir kanıt yok ve viral yük 600 - 1000 kopya/mL olduğu durumlarda olası bulaş son derece nadirdir.

Düşük düzey viremi ile ilişkili bazal parametreler

Yüksek HIV DNA

Daha fazla virüs aktivasyonu

Viral RNA'ların salınımı

Kanda yüksek HIV DNA

Devam eden immün fonksiyon bozukluğu

İnfekte hücrelerin klirensinde azalma

Korunaklı bölgelerde devam ediyor

Lenfoid doku
Beyin, vb.

ART öncesi düşük CD4 sayısı ve yüksek viral yük hem virüs replikasyonunu artırabilir hem de replikasyonun olmadığı yapısal kabul edilen duruma neden olabilir

Cole, Nat Commun 2021; Palich, JAC 2020; Bachmann, Nat Comm 2019; Jacobs, Front Microbiol 2019; Nightingale, J Neurovirol. 2016; Tang, J Clin Invest 2023; Alvarez, Clin Infec Dis 2023

ART başlanmadan önceki yüksek HIV-1 RNA düzeyi ve düşük CD4 sayısı ile düşük düzey viremi arasında yakın ilişki bulunmaktadır.

Düşük düzeyli viremiye çeşitli mekanizmalar neden olabilir

İlacın etkinliği suboptimal

Hasta için doğru ilaç değil



Suboptimal ilaç düzeyi

- Uyum
- Absorbsiyon
- İlaç etkileşimleri
- Farmakokinetik özellikler

Uyum ile ilgili problem varlığında çok ilaç değil farklı ART yardım edebilir.

Geniş HIV rezervuarı
İmmün fonksiyon bozukluğu

İmmünaktivasyon devam ediyor
DDV yapısal (fizyolojik) , viral replikasyon devam etmiyor.

Çoğu hasta ilaç uyumlu

Daha fazla veya farklı ART işe yaramıyor

Düşük düzey viremide farklı senaryolar ve farklı hasta özellikleri söz konusu

Düşük düzey vireminin tedavisi

Etkili ART seçimi



Seçilen ART hasta için en iyisi mi?

- Bütünsel yaklaşım gerekir
- Öykü değerlendirir
- Farklı ART gerekli mi?
- İlaç uyumu ve potansiyel ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi
- İlaç uyumununun desteklenmesi
- **Genotipik direnç testi*, terapötik ilaç düzeyi, lomber ponksiyon gibi ek testlerin istenmesi**
- Etkili ART seçimi

Yapısal kabul edilmesi



Diğer mekanizmalar ve durumlar dışlanır

*: Plazma HIV RNA veya hücresel HIV DNA

Düşük düzey viremi yönetimi

- HIV viremi düzeyi doğrulanmalıdır.
- Geçmiş ART kullanım öyküsü
- ART direnç öyküsü
- Virolojik başarısızlık süresi, plazma viremi düzeyleri incelenmelidir.
- Yönetim stratejileri bireyselleştirilmelidir.
- Tedaviye uyumu, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri (reçetesiz ürünler ve takviyelerle etkileşimler dahil) ve ilaç-gıda etkileşimleri değerlendirilmelidir.
- Tedavi değişikliği önerilmemektedir (AII).
- HIV-RNA düzeylerini **en az 3 ayda bir takip** etmeleri gerekmektedir (AIII).

Düşük düzey viremi yönetimi

- ART uyumu, tolere edilebilirliği ve toksik etkilerine yönelik değerlendirmeler önerilir (CI).
- ART toksisitesi veya tolere edilebilmesi ile ilgili bir sorun yoksa ART rejimlerinin değiştirilmesi önerilmez (AIII).
- Integraz inhibitörü alan hastalarda, DDV'nin bir nedeninin, **Ca²⁺, Fe³⁺, Mg²⁺, Al³⁺, Zn²⁺ gibi çok değerlikli katyon içeren antiasit ve mineral takviyeleri** ile etkileşim olduğu dikkate alınmalıdır.

HIV RNA düzeyi 50 - 200 kopya/mL olan hastaların yönetimi

- Uyumun kontrol edilmesi, uyumun güçlendirilmesi
- 1 -2 ay sonra HIV-RNA'nın kontrol edilmesi
- Genotip direnç mutasyonu yoksa ve mevcut ART, direnç karşı yüksek bariyerli INSTI (BIC, DTG) veya PI/b ise tedavinin aynı şekilde devam edilmesi ancak rejimin direnç bariyeri düşükse daha **yakın ve dikkatli izlenmesi önerilmektedir.**

Sonuç olarak

- DDV tanımı standartlaştırılmalıdır.
- Hasta özellikleri değerlendirilmeli ve DDV'nin olası mekanizmaları araştırılmalıdır.
- İlaç uyumsuzluğu, BOS/plazma uyumsuzluğu, yetersiz ilaç düzeyi, ilaç direnci gibi nedenler araştırılmalı, eğer bu durumlar yoksa **geniş HIV rezervuarı ve immün fonksiyon bozukluğu** sonucunda DDV oluştuğu düşünülüyorsa, tedavinin değiştirilmesi veya ilaç sayısının artırılması etkili olmamaktadır.
- **DDV yönetimi bireyselleştirilmelidir.**



TEŞEKKÜR EDERİM