

HIV- ja HCV-nakkuse ravi ja ravimiresistentsus

Radko Avi¹, Arina Šablinskaja¹, Pilleriin Soodla², Kristi Huik¹

Eesti Arst 2024;
103(4):186–196

Saabunud toimetusse:
31.10.2023
Avaldamiseks vastu võetud:
22.01.2024
Avaldatud internetis:
24.04.2024

¹ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi sisekliinik

Kirjavahetajaautor:
Kristi Huik
kristi.huik@ut.ee

Võtmesõnad:
antiretroviirusravi,
integraasi inhibiitorid
ehk INSTI, ülekanduv
ravimiresistentsus, otsese
toimega viirusevastane ravi
ehk DAA-ravi, subtüübid,
genotüübid

Seoses COVID-19-epideemia taandumisega on taas enam vaatevälja tõusnud ka teised viirused. Nende seast on inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV) ja C-hepatiidi viirus (HCV) kindlasti olulised ka Eesti seisukohalt. Teatava kergendusega võib väita, et HIV-epideemia kõrgega maailmas ületati aastatuhande vahetusel. Rekorditeks võib pidada aastas rohkem kui 3 miljonit uut nakatumist 90ndate lõpul ning pea 2 miljonit surma 2000ndate alguses (1).

Siiski suureneb HIVga elavate inimeste arv maailmas pidevalt, kuna antiretroviirusravi ei ole võimeline organismi HIVst vabastama. Erinevalt HIVst on HCV-infektsioon viirusevastase raviga praeguste teadmiste kohaselt väljaravitav. Samas erineb ravile ligipääs maailmas piirkonniti ja jätkuvalt nakatub iga päev suur hulk inimesi ning viirusest vabanemine (kas iseeneslik või ravi tulemusel) ei väldi uuesti nakatumist. Nii HIV- kui ka HCV-nakkuse ravis on olulisel kohal ravimiresistentsuse tekkimine ja sellega arvestamine raviotsuste tegemisel. Artiklis on antud ülevaade kahe viirusnakkuse – HIV ja HCV – ennetamise, ravi ja ravimiresistentsusega seotud suundumustest viimastel aastatel.

HIV-NAKKUSE RAVI

Esimest korda võeti antiretroviirusravi (ARV-ravi) kasutusele 1980ndate keskel, valdavalt mono- ja kaksikteraapiana. Taoline ravi polnud kuigivõrd edukas ning paari kuu möödudes tekkis viirusel ravimi suhtes resistentsus. Olulise muutuse tõi kaasa 1990ndate keskpaik, kui kättesaadavaks muutusid uued ARV-ravimite klassid ning 1995. aastal võeti kasutusele kombineeritud antiretroviirusravi. Selle korral kombineeritakse vähemalt kolme vähemalt kahte erinevasse ravimiklassi kuuluvat ravimit. Kombineeritud ARV-ravi suutis viiruse paljunemise pikemaks ajaks suruda alla määratavuse piiri ning seeläbi vältida nii ravimiresistentsuse teket kui ka taastada HIV-infektsiooni käigus vähenevat CD4+ T-rakkude arvu.

Algselt olid kombineeritud ARV-ravi režiimid seotud märkimisväärsete kõrvaltoimetega, mis piiras nende kasutamist peamiselt kaugelearenenud infektsiooni korral (CD4+ T-rakkude arv alla 200 või 500 rakku mikrolitris). Siiski oli kombineeritud ARV-ravi muutnud HIV-infektsiooni raskest surmaga lõppenud tõvest krooniliseks eluaegset ravi vajavaks haiguseks. Praeguseks on jõutud olukorda, kus eesmärk on alustada ravi kohe pärast HIV-nakkuse

diagnoosimist. Võimalikult varane viiruskoormuse pärssimine aitab paremini säästa patsiendi immuunsüsteemi, tagada pikema kaebustevaba elu ning rahvastiku tasandil oluliselt vähendada ka uusi HIV-nakkusi (2–4).

Siiski on kombineeritud ARV-ravil ka oluline puudus – see suudab inhibeerida vaid aktiivselt paljunevat viirust. Ühelt poolt on see piisav, et tagada CD4+ T-rakkude arvu taastumine ning patsiendile kaitse oportunistlike haiguste eest. Teiselt poolt on aga kombineeritud ARV-ravi võimetu patsienti vabastama HIV proviirustest, mis on end sisestanud puhkavate T-rakkude genoomi. Sellised arhiveeritud viirused on nii immuunsüsteemile kui ka ravimitele praktiliselt nähtamatud. HIV proviirust kandvad puhkavad T-rakud võivad aktiveeruda isegi aastakümneid hiljem ning hakata taas tootma ka uusi HIV partikleid. Seega on HIV-nakkuse ravis praegu olukord, kus HIVst pole võimalik vabaneda ning patsiendid vajavad viiruse kontrolli all hoidmiseks eluaegset kombineeritud ARV-ravi.

HIV-NAKKUSE FUNKTSIONAALNE RAVI

Siinkohal on mõneti erandiks väike arv patsiente, kellel peetakse HIV-nakkust prak-

tiliselt ravituks tänu funktsionaalsele ravile (ingl *functional cure*) (5). Funktsionaalne ravi seisneb patsiendi vereloome tüvirakude asendamises doonoritelt pärit CCR5 geeni suhtes defektsete vereloome tüvirakudega (hematopoeetiliste tüvirakude allogeenne transplantatsioon). Doonorid on sellisel juhul valitud nii, et neil on mõlemas CCR5 geeni lookuses delta32 mutatsioon, mis põhjustab HIV koretseptori CCR5 täieliku puudumise raku pinnalt. Taolise ravi laiemat rakendamist takistab nii sobivate doonorite puudus kui ka protseduuri enda kõrvaltoimed. Siiski on nn *proof-of-concept* tasemel tegu olulise tulemusega. Kliiniliselt on sellistel patsientidel näidatud nii viiruse RNA kadumist kui ka arhiveeritud proviiruste olulist vähenemist nii perifeerses veres kui ka muudes kudedes (6).

ARV-RAVIMID JA -RAVI PÕHIMÕTTED

Tänapäeva HIV-vastased ravimid võib jagada 9 ARV-ravimiklassi (vt tabel 1). Osa neist on laialt kasutatavad esmavaliku ravimid, teised aga pigem eelistatud resistentsete viirustüvede korral. Enamik ravimitest on suu kaudu manustatavad madalmolekulaarsed ühendid, mõned aga peptiidid või antikehad ja veenisisesi manustatavad. Nii ajalooliselt kui ka praegu on enim kasutatud ravimiklassiks nukleosiidsed (nuklotiidsed) pöördtranskriptaasi inhibiitorid (ingl *nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor*, **NRTI**). Need on nn terminaatornukleotiidid, mis takistavad viiruse DNA sünteesi. Teise olulise klassi moodustavad alles hiljuti kasutusse võetud integraasi inhibiitorid (ingl *integrase strand transfer inhibitor*,

Tabel 1. Antiretroviirus- (ARV) ravimiklassid ja nendesse kuuluvad ravimid (modifitseeritud allika 9 järgi)

ARV-ravimite laiem klassifikatsioon sihtmärgi alusel (eestikeelne nimetus ja lühend)	ARV-ravimiklass (eestikeelne nimetus ja lühend või ingliskeelne nimetus)	ARV-ravimid (teine nimetus ja/või lühend)
Pöördtranskriptaasi inhibiitorid	Nukleosiidsed (nuklotiidsed) pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)	Abakaviir (<i>abacavir sulfate</i> , ABC) Emtritsitabiin (FTC) Lamivudiin (3TC) Tenofoviiralafenamiid (tenofoviirdisoproksiil, TDF) Zidovudiin (AZT, ZDV)
	Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI)	Doraviriin (DOR) Efavirens (EFV) Etraviriin (ETR) Nevirapiin (NVP) Rilpiviriin (RPV)
Integraasi inhibiitorid (INSTI)	Integraasi inhibiitorid (INSTI)	Kabotegraviir (CAB) Dolutegraviir (DTG) Raltegraviir (RAL) Biktegraviir (BIC)
Proteaasi inhibiitorid	Proteaasi inhibiitorid (PI)	Atasanaviir (ATV) Darunaviir (DRV) Fosamprenaviir (FOS-APV, FPV) Ritonaviir* (RTV) Tipranaviir (TPV)
Raku sisenemise inhibiitorid	Fuusiooni inhibiitorid	Enfuvirtiid (T-20)
	CCR5 antagonistid	Maravirok (MVC)
	Seondumise inhibiitorid (<i>attachment inhibitors</i>)	Fostemsaviir (FTR)
Muud ravimiklassid	Seondumisejärgsed inhibiitorid (<i>post-attachment inhibitors</i>)	Ibalizumab (Hu5A8, IBA, <i>ibalizumab-uiyk</i> , TMB-355, TNX-355)
	Kapsiidi inhibiitorid	Lenakapaviir (GS-6207, GS-HIV, GS-CA2, GS-CA1)

* Üldiselt kasutatakse farmakokineetilise toime tugevdajana.

INSTI), mis takistavad viiruse genoomi sisenemist nakatunud raku tuuma ning integreerumist tema DNAsse. Valdav osa tänapäeva esmavaliku režiimidest nii Eestis kui maailmas ongi NRTI ja INSTI kombinatsioonid (7, 8). Esmavaliku ARV-ravimite eeliseks on vähesed kõrvaltoimed, kord päevas võetavate ravimite režiimid ning kõrge ravimiresistentsuse barjäär.

Lisaks eespool mainitutele kuuluvad olulisemate ravimiklasside hulka ka mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (ingl *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI) ning proteaasi inhibiitorid (ingl *protease inhibitors*, PI). Vähem kasutatud ravimite hulka kuuluvad veel fusiooni inhibiitorid, CCR5 antagonistid, seondumise inhibiitorid (ingl *attachment* ja *post-attachment inhibitors*) ja kapsiidi inhibiitorid (9).

Uuemad ARV-ravimid

Paljud ARV-ravimitest nagu eelmainitud seondumise ja kapsiidi inhibiitorid, aga ka teise põlvkonna INSTI-d on kasutuses olnud suhteliselt lühikest aega või alles turule sisenemas. 2022. aastal sai heakskiidu kapsiidi inhibiitor lenakapaviir, mis inhibeerib mitmeid viiruse kapsiidiga seotud HIV elutsükli protsesse. Enne viiruse replikatsiooni rakus seostub see otseselt kapsiidi valguga ning takistab viiruse DNA transporti rakutuuma. Replikatsiooni järel inhibeerib see virioonide kokkupanekut, takistades sellega kapsiidide moodustumist (10). Lenakapaviir on praegu näidustatud koos teiste ARV-ravimitega kõrge ravimiresistentsusega patsientidel. Lenakapaviiri oluline eripära võrreldes vanemate ravimitega on see, et teda saab manustada süstitavana vaid kaks korda aastas (11, 12). Resistentsuse seisukohast on ka oluline, et tal ei teki ristresistentsust teiste ravimitega, sest mutatsioonid tekivad viiruse gag-regiooni ning pärsivad oluliselt viiruse replikatsiooni kiirust (13).

Teine uuem ravim on fostemsaviir, mis sai USAs ja Euroopas heakskiidu vastavalt 2020. ja 2021. aastal. See on temsaviiri eelravim, mis seondub viiruse ümbrisvalgu (ingl *envelope*) gp120-ga ning takistab selle konformatsioonilisi muutusi. Funktsionaalselt on see vajalik viiruse peamise retseptori CD4-ga seondumiseks ning viiruse ja raku membraanide kokkusulandumiseks. Sarnaselt lenakapaviiriga on see ravim praegu

mõeldud eeskätt kõrge ravimiresistentsusega HIV-positiivsetele patsientidele (14, 15).

PIKATOIMELINE ARV-RAVI

Enamik tänapäevastest ARV-ravi režiimidest näeb ette eluaegset igapäevast ravimite võtmist. Kuigi sellised režiimid on osutunud tõhusaks nii viiruse supressioonil kui ka nakkuse vältimisel (kokkupuute-eelne profülaktika), eeldab see ikkagi patsientide head ravisoostumust. Siinkohal võivad aga oluliseks probleemiks olla nii ühiskondlikud hoiakud kui ka patsiendi käitumise iseärasused.

Kõrvalekalded igapäevasest ravist võivad viia nn suboptimaalsele ravile, mis omakorda valib välja ravimiresistentsusmutatsioone. Seetõttu on pikka aega räägitud pikatoimelise (ingl *long-acting*, LA) ARV-ravi režiimide vajadusest. 2020. aasta lõpus ja 2021. aasta alguses saidki nii Euroopas kui USAs heakskiidu esimesed pikatoimelise ARV-ravi režiimid. Need olid mõeldud patsientidele, kel oli eelnevalt saavutatud klassikaliste ARV-ravi režiimidega stabiilne viiruse supressioon. Esimene heakskiidetud režiim koosneb kahest lihasesisesest süstist, mille koostises on vastavalt INSTI kabotegraviir ja NNRTI rilpiviriin, mida manustatakse ühe või kahe kuu pikkuste ajavahemike järel (vastavalt Euroopas ja USAs). Heakskiit anti, tuginedes uuringutele ATLAS, FLAIR ning ATLAS-2M, mis esiteks näitasid, et pikatoimeline ARV-ravi režiim (kabotegraviir + rilpiviriin) oli samaväärne võrreldes suukaudse raviga ning teiseks, et kahekuine süstimisintervall oli sarnase toimega kui ühekuine süstimisintervall (16, 17). Pikatoimelise ravi eelduseks on NNRTI ja INSTI vastase ravimiresistentsuse puudumine ning ravile peab eelnema lühike suukaudne ravi samade ravimitega, et vältida ebasobivate kõrvaltoimete ilmnemist pikaajalise ravi jooksul.

Pikatoimeline kabotegraviiri monoterapia (2 kuuline süstimisintervall) on heakskiidu saanud ka kokkupuute-eelse profülaktikana (ingl *pre-exposure prophylaxis*, PrEP). See toetub HPTN 084 uuringule, mis näitas, et suukaudse PrEP-i (tenofoviir + emtritsitabiin) korral on naistel HIVga nakatumise tõenäosus umbes üheksa korda suurem võrreldes pikatoimelise kabotegraviiriga (18).

Siiski on mõned eksperdid pikatoimeliste režiimide suhtes ettevaatlikud, viidates suuremale ambulatoorse ravi ressursi vaja-

dusele korrapäraste süstide tegemisel, osa patsientide hirmule süstide ees ning seni uurimata resistentsuse tekkele pika toimega ravide kontekstis.

Pikatoimelised ravimid ei ole Eestis veel kättesaadavad.

KOKKUPUUTE-EELNE PROFÜLAKTIKA

Kuna HIVst vabanemine immuunsüsteemi abil või kombineeritud ARV-raviga ei ole võimalik, kasutatakse olulise nakatumisriskiga patsientidel kokkupuute-eelset profülaktikat (PrEP) (8). PrEP on eelkõige suunatud meestega seksivatele meestele (ingl *men having sex with men*, MSM), serodiskordantsetele paaridele, kus ühel partneril on HIV-nakkus ja teisel mitte ning HIVga partneril on HIV RNA määratav, lisaks ka prostitutsiooni kaasatud inimestele. PrEP-i korral kasutatakse igapäevast ravimikombinatsiooni – tenofoviiri-emtritsitabiini –, hoides seeläbi ära viirusega kokkupuutel rakkude nakatumise (8). PrEP-i tõhusus on väga suuresti seotud ravikuulekusega, olles raviskeemi korrektsel järgimisel 98% juures. Eestis on PrEP-i ravim retseptiravim, profülaktikat määravad infektsioonhaiguste arstid ja Tervisekassa soodustus on 50%. Korraga saab ravimit väljastada kolmeks kuuks ning vajalik on regulaarne testimine HIV, viirushepatiitide ning teiste sugulisel teel levivate infektsioonide suhtes.

HIV RAVIMIRESENTSUS

HIV ravimiresistentsus on olnud oluline probleem alates esimeste ARV-ravimite kasutuselevõtust 1980ndatel. Tolleaegsed ravimid kuulusid kõik NRTI-de klassi ning ravi oli reeglina suhteliselt efektiivne vaid esimeste ravikuude jooksul. Kuna ravi ei suutnud viiruse paljunemist täielikult alla suruda, tekkisid viiruse vigaderohke paljunemise tulemusel kiirelt ravimiresistentsusmutatsioonid. Sisuliselt tähendab see, et üksikud paljunemisel juhuslikult tekkinud ravimiresistentsed viirused saavad ravimi juuresolekul paljunemiseelise. Aja jooksul nende viiruste osakaal suureneb, kuni nad tõrjuvad teised viirused välja (toimib nii-öelda looduslik valik). Edasi toimub ravimiresistentsusmutatsioonide kogunemine kumulatiivselt, üha rohkemate ravimiresistentsusmutatsioonidega viirused suudavad ühe või mitme ravimi juuresolekul üha paremini paljuneda. Viirus väljub ravi

kontrolli alt ning viiruse hulk veres suureneb ja CD4+ T-rakkude hulk hakkab vähenema. Samas on igal sellisel mutatsioonil nn kohasuse hind (ingl *fitness cost*), mis väljendub viiruse paljunemiskiiruse languses. Selle kohasuse hinna mõju neutraliseerimiseks tekivad omakorda sekundaarsed või täiendavad (ingl *accessory*) mutatsioonid. Need mutatsioonid taastavad algselt tekkinud ehk primaarseid ravimiresistentsusmutatsioone kandnud viiruse replikatsioonivõime.

Erinevate primaarsete ravimiresistentsusmutatsioonide kohasuse hind võib olla päris erinev. Mõned nendest muudavad viirused halvasti paljunevaks, teistel aga ei ole viiruse paljunemisevõimele erilist mõju. Ravimiresistentsusmutatsioonide kohasuse hinnast sõltub ka see, kaua nad säilivad peale ravimi mõju lõppu, näiteks juhul, kui ravi katkestatakse või viirus juhtub nakatama uut patsienti. Kõrge kohasuse hinnaga mutatsioonid kaovad viirusest kiiresti, taastades nn metsikut tüüpi (ingl *wild-type*) või algse loodusliku oleku. Madala kohasuse hinnaga mutatsioonid võivad aga püsida viiruse genoomis veel kaua pärast ravi lõpetamist või isegi levida patsientide vahel mitmeid nakkustsükleid. Viimasel juhul panevad nad alguse ülekanduvale (ingl *transmitted*) ravimiresistentsusele. Ülekanduv ravimiresistentsus on oluline ravi efektiivsuse mõjutaja ning see mõjutab ka esmavaliku ravirežiimi. Ülekanduvat ravimiresistentsust on Eestis põhjalikumalt uuritud, aga sellest tuleb juttu allpool.

Ravimiresistentsuse kontekstis on oluline mõista veel resistentsusbarjäär. ARV-ravimitel varieerub resistentsusbarjäär madalast kõrgele. Vanemad, sageli esimeste põlvkondade ravimid igas ravimiklassis on tavaliselt madala resistentsusbarjääriga. See tähendab, et viirusel on nende ravimite vastase täieliku ravimiresistentsuse tekitamiseks vajalik ühe, harvem paari ravimiresistentsusmutatsiooni teket. Uuemad ARV-ravimid on tavaliselt kõrge resistentsusbarjääriga ehk viirus vajab nende ravimite vastase täieliku resistentsuse tekkeks mitmeid mutatsioone. Sageli on nendel mutatsioonidel ka kõrgem *fitness-cost*.

Seega on uuemaid ravimeid sisaldavate ravirežiimide korral resistentsuse teke oluliselt väiksema tõenäosusega. Sisuliselt tähendab see, et need režiimid annavad andeks oluliselt rohkem ravirežiimi rikku-misi, ilma et tekiks kliiniliselt oluline

resistentsus. Kõrge resistentsusbarjääriga ravimid on näiteks uuemad proteaasi ja integraasi inhibiitorid.

ÜLEKANDUV HIV-1 RAVIMIRESENTSUS EESTIS

Ülekanduva ravimiresistentsuse taset on Eestis põhjalikult uurinud juba aastaid Tartu Ülikooli mikrobioloogia osakonna HIV-rühm. Esimene ravimiresistentsuse uuring ravinaiivsete populatsioonis viidi läbi 2005.–2006. aastal ja selle käigus ei leitud ühtegi ravimiresistentsusmutatsiooni. Järgmised uuringud viidi läbi jällegi ravinaiivsete, kuid värskelt HIV-positiivseks diagnoositute populatsioonis aastatel 2008, 2010, 2013, 2017 ja 2020. Uuringud, mis analüüsisid 2005.–2013. aasta proove, vaatasid ravimiresistentsusmutatsioonide esinemist PR-RT regioonis (PI, NRTI ja NNRTI vastased mutatsioonid), hilisemates uuringutes (2017 ja 2020) määrati neile lisaks ka mutatsioone IN-regioonis (INSTI-vastased mutatsioonid). Ülekanduva ravimiresistentsuse sageduse suurenemine (5,5%) tuvastati 2008. aastal, kuid see jäi siiski madalamaks kui pikema ravi-ajalooga Lääne-Euroopas (ca 10%) (19–21). Järgnevatel aastatel jätkus ülekanduva ravimiresistentsuse aeglane, kuid pidev suurenemine (5,5%, 4,5%, 6,7%, 7,9% ja 7,6% vastavalt aastatel 2008, 2010, 2013, 2017 ja 2020) (22–26).

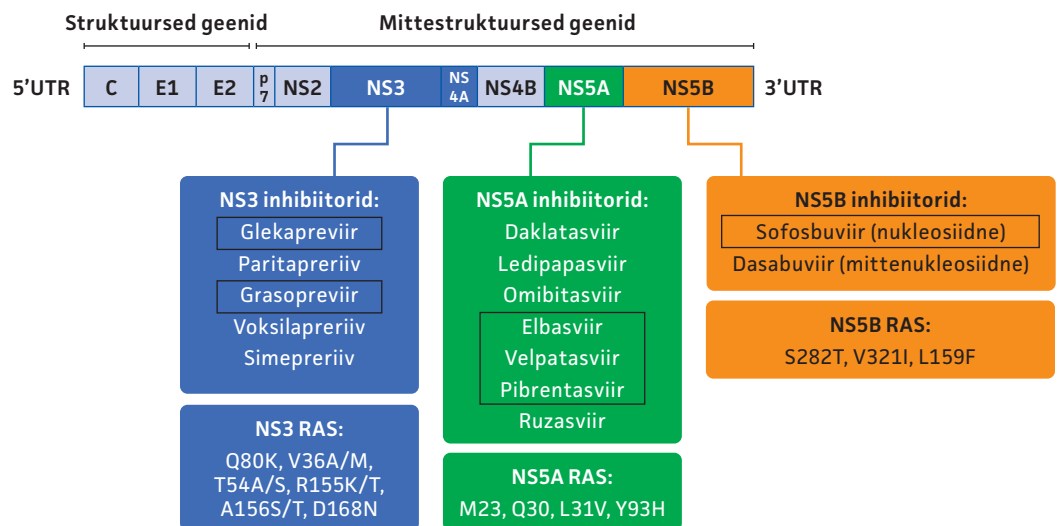
Aastate jooksul muutus ka ravimiresistentsusmutatsioonide iseloom. Alguses prevaleeris resistentsus NRTI suhtes (valda-

valt M184V ja tümidiini analoogmutatsioonid), alates 2010. aastast olid enam levinud NNRTI mutatsioonid. Viimaste hulka kuulub ka läbi aastate Eestis kõige rohkem leitud ülekanduv ravimiresistentsusmutatsioon K103N. Mutatsioon K103N tagas kõrge tasemega resistentsuse aastatel 2009–2018 NNRTIde seast enim kasutatud efavirensi vastu. Praeguseks on efavirensi kasutamine oluliselt vähenenud ning see pole enam ka esmavaliku ravim. K103N sageduse suurenemisele ravinaiivsete seas on kindlasti olulise panuse andnud selle mutatsiooni madal *fitness-cost* (27). 2020. aastal värskelt diagnoositud populatsioonis leiti esmakordselt Eestis ka INSTI ülekanduv ravimiresistentsusmutatsioon (Y143H).

OMANDATUD HIV-1 RAVIMIRESENTSUS EESTIS

Lisaks ülekanduvale HIV-1 ravimiresistentsusele on Eestis hinnatud ka omandatud ehk ravi käigus selekteeritud HIV ravimiresistentsust. Aastatel 2006–2011 korraldatud uuring hõlmas ebaõnnestunud kombineeritud ARV-raviga patsientide proove ja neist vähemalt 78%-l esines omandatud resistentsus NRTI või NNRTI suhtes (28). Kõige levinum NRTI mutatsioon oli M184V/I (66%) ja NNRTI mutatsioon K103N (63%).

Viimase kahe aasta jooksul (2022. aastast kuni 2023. aasta oktoobrini) TÜ mikrobioloogia osakonna laborisse HIV ravimiresistentsuse testimisele saadetud proovidest (n = 190) esines NRTI ja NNRTI



Joonis 1. C-hepatiidi viiruse (HCV) genoomi skeem koos otsese viirusevastase toimega ravimiklasside ja ravimitega ning nendega seotud ravimiresistentsusmutatsioonidega (RAS). Eestis kasutatavate ravimite ümber on must raam.

resistentsust vastavalt 42%-l ja 41%-l juhtudest. Kõige levinum NRTI mutatsioon oli endiselt M184V/I (39%), mis esines sageli koos mutatsiooniga positsioonis 70. NNRTI mutatsioonidest kõige sagedasemad olid K103N (14%) ja E138AGKQR (13%).

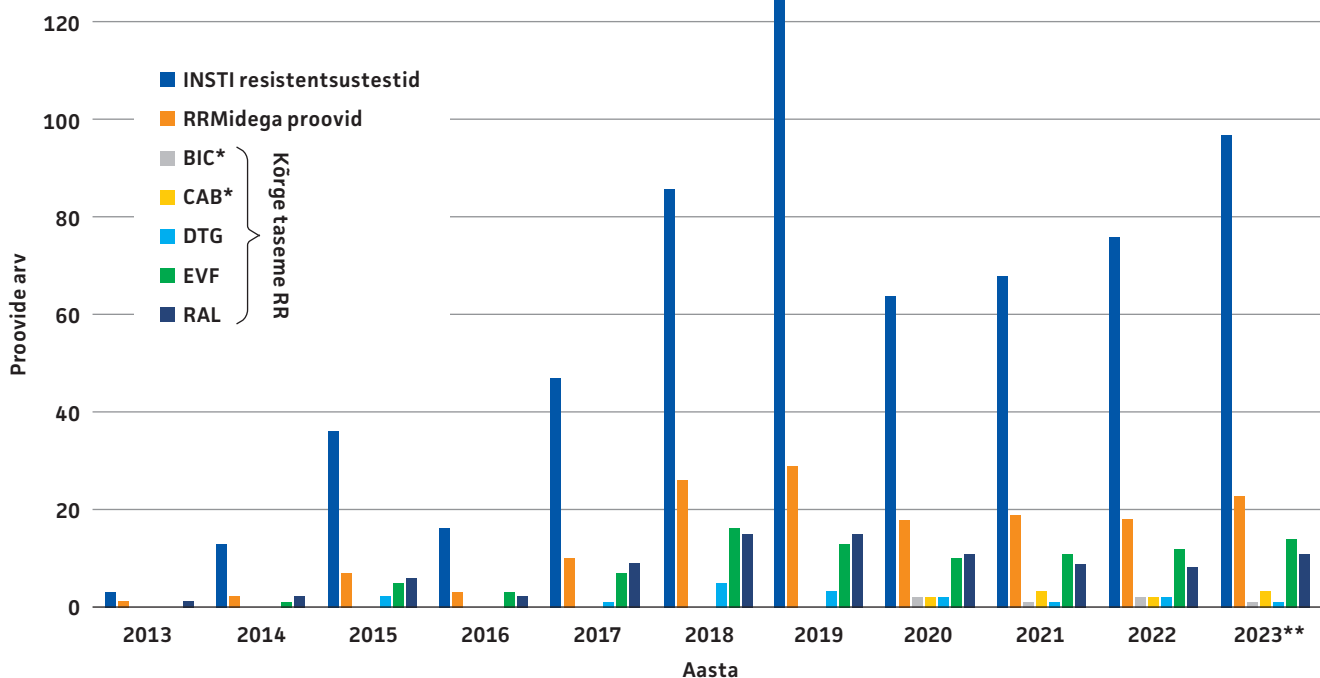
Eestis on uuematest ARV-ravimiklassidest ravis kasutusel INSTI-d, mille suhtes on ravimiresistentsust määratud alates 2013. aastast (vt joonis 2; TÜ mikrobioloogia osakonna labor). Viimasel viiel aastal on tehtud aastas 64–125 INSTI ravimiresistentsustesti ja mutatsioonidega proovide osakaal on jäänud 23% ja 28% vahele. Kõrge taseme resistentsust esimese põlvkonna INSTI-de suhtes on esinenud umbes kümme aastat ja teise põlvkonna INSTI omi üksikutel juhtudel (vt joonis 2; TÜ mikrobioloogia osakonna labor). Märkusena peab ütleva, et ei ole teada, kas kõik need proovid on ravikogenud ja ebaõnnestunud raviga inimestelt.

C-HEPATIIDI VIIRUS (HCV)

Hinnanguliselt põdes 2020. aastal maailmas kroonilist HCV-infektsiooni 57 miljonit inimest, kellest enamik elas madala või keskmise sissetulekuga riikides, lisaks

nakatub igal aastal 1,5 miljonit inimest (29). HCV on positiivse ahelaga RNA viirus, mis põhjustab ägedat ja kroonilist hepatiiti. Neist viimane võib viia maksatsirroosi ja hepatotsellulaarse kartsinoomini (30). HCV levib peamiselt vere teel ning on seotud süstitavate narkootikumide kasutamise, ebasanitaarse tervishoiupraktika ja testimata vere või verekomponentide ülekandega ning vähemal määral levib seksuaalsel teel ja emalt lapsele ülekandena (31, 32). Märgetaval osal (15–35%) HCVga nakatunutest toimub viirusest iseeneslik vabanemine kuue kuu jooksul peale nakatumist ning seda seostatakse erinevate soodustavate mõjuritega nagu noorem iga, immuunkompetentsus ja mõned inimesepoolsed geneetilised tegurid (30). Enamikul nakatunutest kujuneb välja krooniline infektsioon ja neist 5–10%-l 20aastase HCV-infektsiooni järel fibroos (30, 33, 34). Tsiirroosiga patsientide risk maksapuudulikkuse ja hepatotsellulaarse kartsinoomi tekkeks on vastavalt 3% ja 2% aastas (30, 35), mistõttu on HCV-nakkus maailmas oluline maksahaiguste suremuse põhjus.

HCV-nakkuse diagnoosimine kätkeb endas tavaliselt kahte astet: HCV-vastaste



* Teise põlvkonna INSTI-d, millele on RR määratud alates 2019. aastast.

** 2023. aasta oktoobri seisuga.

Joonis 2. Integraasi inhibiitorite (INSTI) ravimiresistentsustestid, ravimiresistentsusmutatsioonide (RRM) olemasolu ja kõrge taseme ravimiresistentsus (RR) INSTI-dele.

antikehade määramist (näitab põetud või praegust nakkust) ja seejärel HCV RNA määramist (näitab praegust nakkust). Varajase HCV-nakkuse diagnoosimise teeb keeruliseks asjaolu, et rohkem kui 70%-l nakatunutest ei ole ägeda HCV-infektsiooni puhul spetsiifilisi sümptomeid (30). Eestis testitakse inimesi HCV suhtes vastavalt riskile ja kahtlusele, seejuures testitakse kõiki veredoonoreid ja HIV-positiivseks diagnoositud isikuid.

Meie ja teiste varasemad uuringud on näidanud, et HCV-vastaste antikehadega isikute osakaal HIV-positiivsete süstitavaid narkootikumide kasutatavate isikute seas Eestis on üle 90% ja HCV RNA positiivsed on umbes 70% HIV-positiivsetest (36–39). Adamsoni jt poolt Eesti tervishoiutöötajate hulgas läbi viidud uuring näitas, et HCV-vastaste antikehadega isikute määr oli 3% (40). Tartus 2018. aastal ühe perearstikeskuse patsientide hulgas läbiviidud uuringus oli HCV antikehadega 1,8% ja HCV RNAGA 0,8% uuritutest (40).

HCV genotüübid

RNA-viiruste RNA polümeraasil (RdRP) puudub parandamise (ingl *proof reading*) aktiivsus ja seetõttu esineb ühes viiruse replikatsioonitsükli palju vigu (u 10^{-3} kuni 10^{-5} mutatsiooni nukleotiidi kohta) (41, 42). Tulenevalt vigade suurest arvust ja viiruse kiirest replikatsioonist on HCV-le omane suur geneetiline mitmekesisus, mis paneb aluse viiruse kvaasiliikidele nii nakatunud isikus kui ka erinevatele viiruse genotüüpidele ja subtüüpidele üleilmselt. HCV järjestuste alusel eristatakse 8 genotüüpi (tähistatakse araabia numbriga) ja üle 100 subtüüpi (tähistatakse araabia numbri ja ladina tähtede kombinatsiooniga) (43, 44).

Maailmas on kõige levinumad genotüübid 1 (44%, peamiselt USAs ja Euroopas) ning 3 (25%, peamiselt Aasias) (45). Subtüüpidest on levinuim 1a USAs ja Kanadas, 1b Euroopas. Eestis on alates 2000ndatest levinumad subtüübid 1b, 3a ja 1a nii HCV monoinfektsiooniga kui HCV-HIV koinfektsiooniga isikutel (39, 46, 47).

HCV-NAKKUSE RAVI

HCV-nakkuse ravi eesmärk on viirusest vabanemine (tervenemine), et ennetada maksahaigusi, ekstrahepaatilisi tagajärgi ja surma ning seeläbi tõsta elukvaliteeti ja vähendada viiruse ülekannet. Tervenemine

on defineeritud HCV RNA mittemääratavusega veres 12. nädalal pärast ravi lõpetamist ehk püsiva viirusvastusega (ingl *sustained virologic response, SVR*).

Viimasel kümnendil on HCV ravis toimunud revolutsiooniline läbimurre, kus madala efektiivsuse ja mitmete kõrvaltoimetega ribaviriin-alfainterferoonravi on asendunud lihtsa ja hästi talutava suukaudse otsese toimega viirusevastase (ingl *direct-acting antiviral, DAA*) raviga. DAA-ravimid on suunatud HCV mittestruktuursetele valkudele, millega takistatakse viiruse replikatsiooni. DAA-ravimid jagatakse kolme rühma: 1) NS3/NS4 proteaasi inhibiitorid, 2) mittenukleoosiidi ja nukleotiidi analoogid NS5B RNAsi sõltuva RNA polümeraasi inhibiitorid ja 3) NS5A inhibiitorid (vt joonis 1) (30, 48). Nii nagu HIV-nakkuse ravis kasutatakse ka HCV puhul ravimiklasside kombinatsioone, et avaldada viiruse paljunemisele mitmest survet ja vähendada resistentsusmutatsioonide väljakujunemist. Erinevalt antiretroviirusravist on praeguste teadmiste kohaselt DAA-ravi läbimisel võimalik HCVst terveneda. Seejuures tuleb silmas pidada, et see ei hoi ära uuesti nakatumist.

Kui esimesed interferoonivabad režiimid (sofosbuviir-ledipasviir ja sofosbuviir-simepreviir) võeti kasutusele genotüüp 1 korral 2014. aastal, siis juba kaks aastat hiljem tuli kasutusele esimene pangenotüübiline kombinatsioon sofosbuviir-velpatasviir (49–51). Praeguseks on kasutusel kolm pangenotüübilist DAA-režiimi: sofosbuviir-velpatasviir, glekapreviir-pibrentasviir ja sofosbuviir-velpatasviir-voksilapreviir, millest viimane töötati välja teise valiku raviks patsientidele, kel ravi ebaõnnestus esimese valiku DAA-režiimidega (30).

Pangenotüübilistel režiimidel on hea raviefektiivsus olenemata genotüübist (SRV $\geq 95\%$), hea patsiendipoolne taluvus, lühike ravikuur (8–12 nädalat), päevas ühekordne annus ja harv resistentsusega seotud ravi ebaõnnestumine (30). Praegu on DAA-ravi soovitatud kõikidele HCV-infektsiooniga inimestele vaatamata infektsiooni kestusele ja kaasuvatele haigustele (52).

Eestis on HCV DAA-ravi kõigile ravikindlustatuile 100% soodustingimustel olenevata fibroosi esinemisest ning ravi juhivad gastroenteroloogid ja infektionistid. Praegu on kasutusel järgmised DAA-kombinatsioonid: 1) sofosbuviir-velpatasviir (Eplclusa), 2) glekapreviir-pibrentasviir (Maviret) ja

3) elbasviir-grasopreviir (Zepatier), neist viimane on genotüübispetsiifiline.

Inimesed, kes on saavutanud ravijärgse SVR12, on tsirroosita ja normis maksaensüümide näitajatega, ei vaja jälgimist. Samas isikuid, kel esinevad käitumuslikud riskitegurid, peaks testima HCV suhtes igal aastal. Kuna tsirroosi ja F3 fibroosiga isikul on suurem risk hepatotsellulaarse kartsinoomi väljakujunemisele, soovitatakse neid sõeltestida maksavähi suhtes regulaarsete ultraheliuuringutega (48).

HCV RAVIMIRESISTENTSUS

Kuigi DAA-ravi on kõrge efektiivsusega, osa patsientide ravi siiski ebaõnnestub ja nad ei saavuta soovitud ravivastust. Arvestades suurt HCV-positiivsete hulka maailmas, on absoluutarvudes nende hulk, kelle ravi ebaõnnestub, märkimisväärne. Üldiselt on teistkordne DAA-ravi erinevatesse klassidesse kuuluvate ravimitega üle 90%-l edukas. Madalamat efektiivsust on täheldatud tsirroosiga patsientidel ja neil, kes on nakatunud genotüüp 3-ga. Nimeetatud genotüübi puhul võib teistkordse ravi edukust tõsta ribaviriini lisamine või ravikuuri pikendamine (30).

Nii nagu antiretroviirusliku ravi käigus võidakse ka DAA-ravi jooksul ravimite poolt välja valida viirused, mis kannavad ravimiresistentsusmutatsioone. HCV puhul nimetatakse neid ravimiresistentsusega seotud asendusteks (ingl *resistance-associated substitutions*, RAS), edaspidi ka ravimiresistentsusmutatsioonid). Võrreldes HIV raviga, ei ole HCV puhul väga kindlaid juhiseid RASi testimise kohta ja see võib tuleneda mitmest asjaolust. Esiteks, nagu eespool nimetatud, on praegune ravi väga edukas ja vähestel on vajadus kordusravi järele. Teiseks on HCV ravimiresistentsuse testimise kättesaadavus riigiti väga erinev, seda just põhjusel, et viirusel esineb väga palju genotüüpe ja subtüüpe, mis muudab testide väljatöötamise keeruliseks. Standardset tehnikat ja tõlgendust ei ole välja kujunenud. Ja veel enam, on näidatud, et DAA-ravi võib edukas olla ka siis, kui DAA-ravi alustamisel RAS avastatakse. Seda kõike silmas pidades ei soovitata üldiselt ravieelset RASi testimist DAA-ravivatele patsientidele (52). Mõnede riikide (nt Suurbritannia) ravijuhendid soovitavad teise režiimi valikul võimaluse korral lähtuda ravimiresistentsustestist. Seda inimeste puhul, kes on ravi katkes-

tanud või lõpetanud, aga pole saavutanud SVR12-t.

HCV RAVIMIRESISTENTSUSE MÄÄRAMINE

Nagu HIV puhul on ka HCV ravimiresistentsuse määramiseks olemas kaks meetodit: fenotüübiline ja genotüübiline resistentsustest. Neist esimene on tunduvalt keerulisem – selle käigus mõõdetakse rakukultuuris otsest ravimitundlikkust, sellele eelneb HCV huvipakkuva piirkonna kloonimine HCV algfragmenti, mis on võimeline koekultuuris replitseerima viiruse RNAd. RASe omavaid variante testitakse erinevate ravimite tõusvate kontsentratsioonide suhtes, et leida kontsentratsioon, mille juures ravim inhibeerib 50% viirusreplikatsiooni võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Tegemist on ajakuluka ja laboritöömahuka meetodiga ning lisaks on selle rakendamine kliinilistele proovidele alles algusjärgus, mistõttu kasutatakse fenotüübilist testimist praegu peamiselt teadustöös.

Seevastu genotüübiline test on kasutusel laiemalt. Selle meetodiga sekveneeritakse viiruse huvipakkuvad geenid ja/või piirkonnad, kasutades nii Sangeri kui ka teise põlvkonna sekveneerimist, kus viimasel kasutatakse RASi määramiseks 15% lävendit, kuna madalamal sagedusel esinevad RASid tõenäoliselt mõju ei avalda (53, 54). HCV tuvastatud RASe analüüsitakse erinevate algoritmidega (kasutades andmebaase), mis hindavad RASide esinemise ja ravimiresistentsuse vahelisi seoseid kliinilistes ja/või *in vitro* uuringutes. Selle alusel saadakse ennustatav tundlikkus ravimite suhtes.

HCV ravimiresistentsusmutatsioonid

Arvatakse, et NS3 ja NS5 RASide mõju viiruse paljunemisele on tagasihoidlik, ja see võib põhjuseks olla, miks nende piirkondade mutatsioonid on sagedased DAA-ravinaiivsetel patsientidel (vastavalt kuni 50% ja 15%) (53, 55). Sarnast trendi on nähtud ka mittenukleotiidsete NSSB inhibiitorite korral, aga nukleotiidsete puhul mitte, viidates kõrgele kohasuse hinnale.

Kliiniliselt kõige olulisemaks resistentsuseks peetakse resistentsust NS5A inhibiitorite suhtes, kus DAA-ravikogenud populatsioonis võib RASide esinemine ulatuda 100%-ni. Seega on RASidel mõju ravimitundlikkusele, RASe omavatel viirustel on kõrge fitness ja selliste viiruste omadus

on püsida aastaid peale ravi lõpetamist. NS3 RASid võivad ilmnedagi ravi käigus, kuid muutuvad määramatuks kuude jooksul pärast ravi lõpetamist. Mittenukleotiidsete NS5B inhibiitorite vastased RASid ilmnevad ka sageli, kuid on kliiniliselt vähem tähtsad, kuna see klass ei ole reeglina suunatud ravikogenud isikutele. Viiruse variandid, mis omavad nukleotiidsete NS5B inhibiitorite vastaseid RASE, ilmnevad peale ravi harva ja asendatakse kiiresti metsikut tüüpi viirustega (53).

HCV RASI MÄÄRAMISE RAKENDAMINE

Nagu eespool öeldud, üldiselt RASi testimist ravinaiivsetel isikutel ei soovitata, kuid mõnedel juhtudel võib seda vaja minna. Näiteks on see tarvilik genotüüp 1a puhul, kui kasutatakse elbasviiri-grasopreviiri, kus RASi esinemisel soovitatakse ravi pikendada ja lisada ribaviriini; samuti velpatasviiri-sofosbuviriini kasutamisel genotüüp 3a korral tsirroosilistel patsientidel, mil Y93H kindlakstegemisel soovitatakse lisada ribaviriini (53); samuti siis, kui ravi vajav isik on nakkuse saanud sellelt, kelle ravi on ebaõnnestunud. Oluline on silmas pidada, et RASi testimisel soovitatakse vereproov võtta võimalikult planeeritava uue ravi algusaja lähedal (53).

RASide olemasolu võimalik mõju ennustatavale DAA-ravi tulemusele sõltub erinevatest teguritest, näiteks patsiendi näitajatest (sh tsirroos ja eelnev ravi ajalugu), DAA-režiimist, viiruse omadustest (nagu harva esinevad genotüübid ja subtüübid), spetsiifilistest RASidest, nende arvust ja muustrist ning ravieelsest viirusehulgast. Seega tuleb raviotsus teha, arvestades lisaks RASide leiule kõiki neid tegureid ja nende vahelisi seoseid.

Kui avastatakse kliiniliselt olulised RASid, siis võib rakendada ühte või mitut järgnevat sekkumist: DAA-ravi pikendamine, DAA-klassi kaasamine, mida eelnevalt pole kasutatud, lisaravimi nagu ribaviriini kasutamine ja kindlate DAA-režiimide vältimine. Juhul kui samal patsiendil on määratud resistentsust mitmel korral, siis võib neid tulemusi vaadata kumulatiivselt, seda eriti NS5A RASide korral. Seega ei ole RASide määramine ja nende leid ainus osa järgneva raviskeemi valikul (53).

TÜ mikrobioloogia osakonna labori andmetel tehti 2015. aasta aprillist kuni

2023. aasta juunini 100 HCV RASi testimist NS3 ja/või NS5A piirkonnas. Edukalt testitud proovidest esines NS3 piirkonnas RASE või sekundaarseid RASE 64% (49/77) ja NS5A piirkonnas 47% (37/79). Kõige levinum NS3 RAS oli positsioonis 80 (13/49), mis tagab näiteks resistentsuse simepreviiri suhtes, ning NS5A RAS positsioonis 28 ja 30 (mõlemad 13/37). NS5A RAS positsioonis 93 (tagades resistentsust nt pibrentasviirile ja velpatasviirile) esines 11 juhul 37-st mutatsiooni kandvast viirusest ja kõigil juhtudel esines see kombinatsioonis RASiga positsioonides 28, 30 või 31.

HCV JÄRJESTUSE MÄÄRAMINE (K.A RESISTENTSUSPIIRKONNAD)

Kuigi järjest enam on kasutusel pangenotüübilised ravimid, ei ole need kõikjal kättesaadavad ja seetõttu on endiselt kasulik määrata viiruse genotüüpi. Teatud subtüübid (1l, 4r, 3g, 6u ja 6v) omavad NS5A piirkonnas loomulikke resistentsusmutatsioone ja nende puhul on näidatud madalamat raviedukust (56). Need subtüübid ei ole Euroopas laialdaselt levinud, küll aga Aafrikas ja Aasias. Üldiselt on kliinilised uuringud keskendunud kõrge elatustasemega riikides levivatele HCV subtüüpidele nagu 1a, 1b ja 3a, mille tõttu on väga vähe tõendus põhjust, kuidas tõlgendada RASi leidu nn haruldasemate genotüüpide ja subtüüpide puhul.

Teine oluline moment viiruse järjestuse analüüsimisel on rekombinantsete viiruste tuvastamine. HCV puhul on rekombinantide esinemine harv, aga neist kõige levinum on 2k ja 1b rekombinant, eriti endistes Nõukogude Liidu maades (57). Selle viiruse 5' ots kuulub 2k-sse ja 3' ots (k.a mittestruktuursed geenid) 1b-sse. Seetõttu, juhul kui kasutatakse genotüübispetiifilisi DAA-režiime ja genotüüp on määratud *core'* või genoomi 5'UTR osa (*untranslated region*) järgi, tuleb teha NS5B geeni lisasekveneerimine või ülegenoomne sekveneerimine rekombinandi välistamiseks (53).

Lisaks on võimalik, et inimene on nakatunud mitme erineva subtüübiga (superinfektsioon), mida esineb erinevatel andmetel 1–30%-l sõltuvalt uuritud populatsioonist ja meetodikast (53). Sel puhul isoleeritakse üksikud viirused ja määratakse nende järjestused, et kindlaks teha superinfektsiooni olemasolu. Nii rekombinantide kui superinfektsiooni tuvastamine on oluline just genotüübispetiifilise ravi korral.

KOKKUVÕTE

Praeguseks on nii HIV- kui ka HCV-nakkuste raviks olemas suhteliselt efektiivsed viiruste replikatsiooni takistavad ravimid (vastavalt ARV-ravimid ja DAA-ravimid). Paraku pole HIV-nakkuse puhul need ravimid võimelised organismi viirusest täielikult vabastama. DAA-ravi edukalt läbinute puhul arvatakse valdavalt, et inimesed on HCV-nakkusest tervenened. Mõlema viiruse vastases ravis mängib olulist rolli ka ravimiresistentsus. HIV puhul on seda pikalt uuritud ning teatakse, et ravieelne mutatsioonide olemasolu mõjutab oluliselt ARV-ravi edukust. Seega on HIV korral oluline teada ülekanduva ravimiresistentsuse taset populatsioonis. Eestis on HIV korral ülekanduva ravimiresistentsuse tase viimastel aastatel näidanud kasvutrendi, kuid püsinud suhteliselt madal ning seega praegu ravieelset testimist ei rakendata. Samas tuleb märkida, et 2020. aasta uuringus leiti ka uuema ARV-klassi INSTI resistentsusmutatsiooni esmajuht. Erinevalt HIVst pole HCV ravimiresistentsusmutatsioonide mõju kohta ravi efektiivsusele välja kujunenud tugevat konsensust ning nende mutatsioonide arvesse võtmine raviotsuste tegemisel on mitmetahulisem. Kokkuvõtvalt võib öelda, et mõlema viiruse ravimiresistentsus vajab dünaamilist jälgimist, et tagada patsientidele võimalik parim ravi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt käsitletud teemaga.

SUMMARY

HIV and HCV – treatment and drug resistance

Radko Avi¹, Arina Šablinskaja¹, Pilleriin Soodla², Kristi Huik¹

At the moment, there are relatively effective antiretroviral (ARV) and direct-acting antiviral (DAA) drugs that prevent the replication of HIV and HCV, respectively. Unfortunately, in the case of HIV, these drugs are not able to eradicate the virus. However, people who have successfully treated by DAA drugs are generally believed to be cured of HCV infection. Drug resistance also plays an important role in the treatment of both viruses. HIV drug resistance

has been studied for a long time, and it is known that the presence of mutations before treatment initiation significantly affects the success of ARV treatment. Thus, it is important to know the proportion of transmitted HIV drug resistance in the population. In Estonia, the level of transmitted HIV drug resistance has been shown an increasing trend in recent years, but has remained relatively low, and therefore pre-treatment testing is not currently used. However, it should be noted that the transmitted HIV drug resistance study of year 2020 found the first case of resistance mutation against integrase inhibitors, the newer ARV class. Unlike HIV, there is no strong consensus on the impact of HCV drug resistance mutations on the DAA treatment outcome, and their consideration in treatment decisions is more complexed comprehending multiple factors. In summary, drug resistance of both viruses needs dynamic monitoring to ensure the best possible treatment for people living with HIV and/or HCV.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Global Burden of Disease (GBD) n.d. <https://www.healthdata.org/research-analysis/gbd> (accessed October 31, 2023).
2. Hoenigl M, Chaillon A, Little SJ. CD4/CD8 Cell ratio in acute HIV infection and the impact of early antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;63:425–6.
3. New WHO guidance on HIV viral suppression and scientific updates released at IAS 2023 n.d. <https://www.who.int/news/item/23-07-2023-new-who-guidance-on-hiv-viral-suppression-and-scientific-updates-released-at-ias-2023> (accessed October 24, 2023).
4. Broyles LN, Luo R, Boeras D, Vojnov L. The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review. *Lancet Lond Engl* 2023;402:464–71.
5. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019;568:244–8.
6. Gupta RK, Peppas D, Hill AL, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV* 2020;7:e340–7.
7. EACS Guidelines 2023. EACS Guidel n.d. <https://eacs.sanfordguide.com> (accessed October 31, 2023).
8. HIV-infektsiooni kokkupuute-eelne ja -järgne profülaktika ning HIV-positiivsete isikute ravi. Ravijuhend n.d. <https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/195/hiv-infektsiooni-kokkupuute-eelne-ja-jargne-profulaktika-ning-hiv-positiivsete-isikute-ravi> (accessed October 27, 2023).
9. FDA-Approved HIV Medicines | NIH n.d. <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines> (accessed October 27, 2023).
10. Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature* 2020;584:614–8.
11. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2022;386:1793–803.
12. Gupta SK, Berhe M, Crofoot G, et al. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet HIV* 2023;10:e15–23.
13. Margot NA, Naik V, VanderVeen L, et al. Resistance analyses in highly treatment-experienced people with human immunodeficiency virus (HIV) treated with the novel capsid HIV inhibitor lenacapavir. *J Infect Dis* 2022;226:1985–91.
14. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in

¹ Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, ² Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital

Correspondence to: Kristi Huik kristi.huik@ut.ee

Keywords: antiretroviral therapy, integrase strand transfer inhibitor, INSTI, transmitted drug resistance, direct-acting antivirals, DAA, subtypes, genotypes

- heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHT E study. *Lancet HIV* 2020;7:e740–51.
15. Gartland M, Cahn P, DeJesus E, et al. Week 96 genotypic and phenotypic results of the fostemsavir phase 3 BRIGHT E study in heavily treatment-experienced adults living with multidrug-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66:e0175121.
 16. Orkin C, Oka S, Philibert P, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV* 2021;8:e185–96.
 17. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet Lond Engl* 2021;396:1994–2005.
 18. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl* 2022;399:1779–89.
 19. Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, et al. Trends of transmitted and acquired drug resistance in Europe from 1981 to 2019: A comparison between the populations of late presenters and non-late presenters. *Front Microbiol* 2022;13:846943.
 20. Rhee S, Kassaye SG, Barrow G, Sundaramurthi JC, Jordan MR, Shafer RW. HIV-1 transmitted drug resistance surveillance: shifting trends in study design and prevalence estimates. *J Int AIDS Soc* 2020;23:e25611.
 21. van de Laar MJ, Bosman A, Pharris A, et al. Piloting a surveillance system for HIV drug resistance in the European Union. *Eurosurveillance* 2019;24:1800390.
 22. Šablinskaja A, Pauskar M, Jõgeda E-L, et al. No transmitted drug resistance to HIV integrase strand-transfer inhibitors after their scale-up in Estonia in 2017. *J Glob Antimicrob Resist* 2023;33:83–8.
 23. Soodla P, Huik K, Pauskar M, et al. Stable level of HIV transmitted drug resistance in Estonia despite significant scale-up of antiretroviral therapy. *Infect Genet Evol* 2019;75:103901.
 24. Avi R, Huik K, Sadam M, et al. Absence of genotypic drug resistance and presence of several naturally occurring polymorphisms of human immunodeficiency virus-1 CRF06_cpx in treatment-naïve patients in Estonia. *J Med Virol* 2009;81:953–8.
 25. Avi R, Huik K, Pauskar M, et al. Emerging transmitted drug resistance in treatment-naïve human immunodeficiency virus-1 CRF06_cpx-infected patients in Estonia. *Scand J Infect Dis* 2011;43:122–8.
 26. Avi R, Huik K, Pauskar M, et al. Transmitted drug resistance is still low in newly diagnosed human immunodeficiency virus type 1 CRF06_cpx-infected patients in Estonia in 2010. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014;30:278–83.
 27. Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. *PLoS One* 2019;14:e0209605.
 28. Avi R, Pauskar M, Karki T, et al. Prevalence of drug resistance mutations in HAART patients infected with HIV-1 CRF06_cpx in Estonia. *J Med Virol* 2016;88:448–54.
 29. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:879–907.
 30. Martinello M, Solomon SS, Terrault NA, Dore GJ. Hepatitis C. *Lancet Lond Engl* 2023;402:1085–96.
 31. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014;59:765–73.
 32. Jin F, Dore GJ, Matthews G, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:39–56.
 33. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;34:809–16.
 34. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418–31.
 35. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463–72.
 36. Kivimets K, Uusküla A, Lazarus JV, Ott K. Hepatitis C seropositivity among newly incarcerated prisoners in Estonia: data analysis of electronic health records from 2014 to 2015. *BMC Infect Dis* 2018;18:339.
 37. Huik K, Sadam M, Karki T, et al. CCL3L1 copy number is a strong genetic determinant of HIV seropositivity in Caucasian intravenous drug users. *J Infect Dis* 2010;201:730–9.
 38. Uusküla A, Talu A, Rannap J, Barnes DM, Jarlais DD. Rapid point-of-care (POC) testing for Hepatitis C antibodies in a very high prevalence setting: persons injecting drugs in Tallinn, Estonia. *Harm Reduct J* 2021;18:39.
 39. Kase K, Avi R, Toompera K, et al. Dynamics of hepatitis C epidemic among people living with HIV in Estonia based on Estonian HIV cohort study. *BMC Infect Dis* 2021;21:792.
 40. Abel-Ollo K, Lutsar K, Eek A, Salupere R, Kivert R-A, Jürisson M. C-hepatiidi likvideerimisstrateegia hindamine: teravisetehnoloogia hindamise raport TTH52. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.
 41. Domingo E, Perales C. Viral quasispecies. *PLoS Genet* 2019;15:e1008271.
 42. Más A, López-Galíndez C, Cacho I, Gómez J, Martínez MA. Unfinished stories on viral quasispecies and Darwinian views of evolution. *J Mol Biol* 2010;397:865–77.
 43. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014;59:318–27.
 44. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *J Infect Dis* 2018;218:1722–9.
 45. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:396–415.
 46. Zusinaite E, Krispin T, Raukas E, et al. Hepatitis C virus genotypes in Estonia. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2000;108:739–46.
 47. Tallo T, Norder H, Tefanova V, et al. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time. *J Med Virol* 2007;79:374–82.
 48. O' Kane R, Hathorn E. Hepatitis C: recent advances and practical management. *Frontline Gastroenterol* 2023;14:415–21.
 49. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–93.
 50. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–98.
 51. Chahine EB, Sucher AJ, Hemstreet BA. Sofosbuvir/Velpatasvir: The First Pangenotypic Direct-Acting Antiviral Combination for Hepatitis C. *Ann Pharmacother* 2017;51:44–53.
 52. Dai C-Y, Chuang W-L, Yu M-L. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series - Some issues. *J Hepatol* 2021;74:473–4.
 53. Bradshaw D, Mbisa JL, Geretti AM, et al. Consensus recommendations for resistance testing in the management of chronic hepatitis C virus infection: Public Health England HCV Resistance Group. *J Infect* 2019;79:503–12.
 54. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V, AASLD-IDSAC HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSAC Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2023:ciad319.
 55. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. *J Hepatol* 2017;66:910–8.
 56. Howe AYM, Ceccherini-Silberstein F, Dietz J, et al. SHARED: An International Collaboration to Unravel Hepatitis C Resistance. *Viruses* 2021;13:1580.
 57. Hostager R, Ragonnet-Cronin M, Murrell B, et al. Hepatitis C virus genotype 1 and 2 recombinant genomes and the phylogeographic history of the 2k/1b lineage. *Virus Evol* 2019;5:vez041.