

C.Z.U.: 616.98:578.828:615.281.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.19>

## IMPACTUL TRATAMENTULUI ANTIRETROVIRAL DE LINIA A II-A ASUPRA ÎNCĂRCĂTURII VIRALE ȘI STATUTULUI IMUNOLOGIC LA PACIENȚII CU INFECȚIE HIV/SIDA

Pavel MICȘANSCHI, ORCID: 0000-0002-1809-0767<sup>1,2</sup>,Tiberiu HOLBAN, ORCID: 0000-0003-0923-3129<sup>1</sup><sup>1</sup>Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova.e-mail: [pavel.micsanschi@usmf.md](mailto:pavel.micsanschi@usmf.md)

### Rezumat.

Infecția HIV/SIDA rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial și în Republica Moldova. În cazul eșecului terapeutic, trecerea la TARV de linia a II-a este esențială pentru controlul infecției și recuperarea imunologică. Ne-am propus drept scop să evaluăm impactul TARV de linia a II-a asupra dinamicii încărcăturii virale și a statutului imunologic la pacienții cu infecție HIV/SIDA care au prezentat eșec terapeutic la terapia de linia I. A fost efectuat un studiu retrospectiv-prospectiv ce a inclus un lot de 101 pacienți HIV-pozitivi, monitorizați în perioada 2014-2020 în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” din Chișinău. Diagnosticul și supravegherea au fost realizate prin metode serologice, molecular genetice (PCR), iar statutul imunologic a fost evaluat prin citometrie de flux. Parametrii clinici și de laborator au fost monitorizați longitudinal, la inițierea TARV de linia a II-a și ulterior la 1,2 și 3 ani de tratament. Selectarea schemelor terapeutice s-a efectuat individualizat, în funcție de comorbidități, reacții adverse și potențialele interacțiuni medicamentoase. La inițierea TARV de linia a II-a, 59,4 %, dintre pacienți prezentau imunitate compromisă severă (CD4<200 celule/mcl), dintre care 21,8% aveau niveluri extrem de scăzute (<50 celule/mcl). Răspunsul virologic favorabil a fost observat la pacienții cu aderență bună, la care 87,13% au atins viremia nedetectabilă și o creștere progresivă a nivelurilor CD4 (100-150 celule/mcl/an) (46,5%, 95%CI(33,97-56,97), p<0,0001). În schimb, pacienții cu aderență joasă au manifestat viremie persistentă ridicată și o evoluție imunologică lentă, asociată cu infecții oportuniste (toxoplasmoza cerebrală, pneumonia cu pneumocystis jiroveci, TBC, candidoza esofagiană). TARV de linia a II-a s-a dovedit eficient prin supresia replicării virale și ameliorarea statutului imunologic, cu condiția unei aderențe eficiente. Monitorizarea constantă și adaptarea schemelor terapeutice sunt esențiale pentru prevenirea dezvoltării rezistenței TARV și îmbunătățirea pronosticului la pacienții cu HIV/SIDA.

**Cuvinte cheie:** HIV, SIDA, TARV-tratament antiretroviral, aderență, încărcătura virală, CD4.

### Summary. The impact of second line antiretroviral treatment on viral load and immune status in patients with HIV/AIDS.

HIV/AIDS infection remains a major public health problem globally and in the Republic of Moldova. After treatment failure, switching to second-line ART is essential for infection control and immunological recovery. We aimed to evaluate the impact of second-line ART on viral load dynamics and immunological status in patients with HIV/AIDS who have failed first-line therapy. The retrospective-prospective study included a group of 101 HIV-positive patients, monitored during 2014-2020 at the “Toma Ciorbă” Clinical Hospital for Infectious Diseases in Chisinau. Diagnosis and surveillance were performed using serological and molecular genetic methods (PCR), and immunological status was assessed by flow cytometry. Clinical and laboratory parameters were monitored longitudinally, at the initiation of second-line ART and subsequently at 1, 2 and 3 years of treatment. The selection of therapeutic regimens was individualized, depending on comorbidities, adverse reactions and potential drug interactions. At the initiation of second-line ART, 59.4% of patients had severely compromised immunity (CD4<200 cells/mcl), and 21.8% had extremely low levels (<50 cells/mcl). Favorable virological response was observed in patients with good adherence, in whom 87,13% achieved undetectable viremia and a progressive increase in CD4 levels (100-150 cells/mcl/year) (46,5%, 95%CI(33,97-56,97), p<0,0001). In contrast, low-adherence patients showed high persistent viremia and a slow immunological evolution, associated with opportunistic infections (cerebral toxoplasmosis, pneumocystis jiroveci pneumonia, TB, esophageal candidiasis). The second-line ART has been shown to be effective in suppressing viral replication and improving immunological status, provided effective adherence. Constant monitoring and adaptation of therapeutic regimens are essential to prevent the development of ART resistance and improve prognosis in HIV/AIDS patients.

**Keywords:** HIV, AIDS, ART - antiretroviral treatment, adherence, viral load, CD4.

**Резюме. Воздействие антиретровирусной терапии второй линии на вирусную нагрузку и иммунный статус у пациентов с ВИЧ/СПИД-инфекцией.**

Инфекция ВИЧ/СПИД остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и в Республике Молдова. В случае неэффективности терапии переход на АРТ второй линии необходим для контроля инфекции и иммунологического восстановления. Целью нашей работы было оценить влияние АРТ второй линии на динамику вирусной нагрузки и иммунологический статус у пациентов с ВИЧ/СПИДом, у которых терапия первой линии оказалась неэффективной. В ретроспективно-проспективное исследование была включена группа из 101 ВИЧ-инфицированного пациента, наблюдавшихся в период 2014-2020 гг. в Клинической инфекционной больнице «Тома Чорбэ» в Кишиневе. Диагностика и наблюдение осуществлялись серологическими и молекулярно-генетическими методами (ПЦР), иммунологический статус – методом проточной цитометрии. Клинико-лабораторные показатели контролировались в лонгитюдном режиме, при начале АРТ второй линии и далее через 1, 2 и 3 года лечения. Выбор схемы терапии осуществлялся индивидуально с учётом сопутствующих заболеваний, побочных реакций и возможных лекарственных взаимодействий. С момента начала АРТ второй линии у 59,4% пациентов наблюдался тяжёлый иммунодефицит ( $CD4 \leq 200$  клеток/мкл), а у 21,8% — крайне низкий уровень ( $\leq 50$  клеток/мкл). У пациентов, соблюдавших режим лечения, наблюдался благоприятный вирусологический ответ: у 87,13% из них была достигнута неопределяемая вирусная нагрузка и прогрессирующее повышение уровня CD4 ( $100-150$  клеток/мкл/год) (46,5%, 95%CI(33,97-56,97),  $p < 0,0001$ ). Напротив, у пациентов с низкой приверженностью к лечению наблюдалась персистирующая высокая вирусная нагрузка и медленная иммунологическая эволюция, связанная с оппортунистическими инфекциями (церебральный токсоплазмоз, пневмоцистная пневмония, туберкулёз, кандидоз пищевода). Было доказано, что АРТ второй линии эффективна в подавлении репликации вируса и улучшении иммунного статуса при условии эффективного соблюдения режима лечения. Постоянный мониторинг и адаптация терапевтических схем необходимы для предотвращения развития резистентности к АРТ и улучшения прогноза у пациентов с ВИЧ/СПИДом.

**Ключевые слова:** ВИЧ, СПИД, АРТ - антиретровирусная терапия, приверженность, CD4-лимфоциты, вирусная нагрузка.

**Introducere.**

Infecția HIV/SIDA continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică, afectând milioane de persoane la nivel global, inclusiv în Republica Moldova [1-3].

De la debutul epidemiei în anii 1980, peste 85 de milioane de persoane au fost infectate cu HIV, iar mai mult de 40 de milioane au decedat din cauza patologiilor asociate SIDA. Conform datelor statistice UNAIDS în 2023 erau peste 39.9 milioane de persoane HIV infectate dintre care au fost depistați 1,3 milioane cazuri noi cu HIV și 630 000 mii de decese cu SIDA. Acces la tratament au avut 30.7 milioane, dintre care 7.7 milioane au inițiat TARV în 2023, ceea ce reprezintă un progres major în controlul pandemiei [4-6].

În Republica Moldova conform datelor cumulative până la 31 decembrie 2023 au fost înregistrate 17034 persoane infectate cu virusul HIV. Cumulativ, au decedat până la 31 decembrie 2023 – 5.249 de persoane (30,81% din numărul total de persoane diagnosticate HIV). La 31 decembrie 2023 sunt în viață 11297 persoane HIV pozitive, dintre care sunt la evidență activă 9778 de persoane (86,55% din persoanele în viață), tratament antiretroviral administrează 8509 de persoane, rata aderenței la tratamentul antiretroviral (TARV) în același an este de 88% [7].

În cadrul unui studiu retrospectiv ce a fost realizat într-o instituție din regiunea Tigray, Etiopia, au

fost evaluați 192 de pacienți cu vârsta  $\geq 15$  ani care au urmat tratament antiretroviral de linia a doua. Rezultatele au arătat că un număr de celule CD4  $\leq 100$  celule/microL constituie un predictor important al rezultatelor nefavorabile, indicând că eșecul tratamentului de linia a doua este asociat cu numărul scăzut de celule CD4 la momentul inițierii terapiei. Această asociere se explică prin faptul că infecțiile oportuniste se dezvoltă frecvent la nivelurile scăzute de CD4, ceea ce crește riscul de mortalitate și alte complicații [8].

În prezent, majoritatea țărilor din Africa Subsahariană continuă să utilizeze datele clinice și numărul de celule CD4 pentru a monitoriza răspunsul la tratament și pentru a decide trecerea la tratamentul antiretroviral (ART) de linia a doua. Cu toate acestea, acești indicatori prezintă o corelație slabă cu eșecul virusologic, ce conduce la întâzieri semnificative între apariția eșecului și schimbarea terapiei antiretrovirale. O întârziere în identificarea eșecului terapeutic poate favoriza acumularea de mutații de rezistență, afectând astfel opțiunile terapeutice și eficacitatea acestora. Este imperativă monitorizarea încărcăturii virale în rândul pacienților tratați cu antiretrovirale de linia a doua [9,10].

Eficacitatea terapiei antiretrovirale (TARV) este amenințată de dezvoltarea rezistenței, în special în țările cu venituri reduse, unde monitorizarea încărcăturii virale nu este implementată consistent din cauza limitărilor financiare și logistice. Lipsa testării

periodice poate conduce la eșecuri ale tratamentului antiretroviral nedignificate, favorizând acumularea de mutații de rezistență, ce reduce eficiența terapeutică. Absența monitorizării rezistenței poate determina o trecere timpurie la regimuri de linia a doua, mai costisitoare, chiar dacă tratamentele inițiale ar putea fi încă eficiente prin îmbunătățirea aderenței. Utilizarea regimurilor TARV suboptimale accelerează dezvoltarea rezistenței și limitează opțiunile terapeutice pe termen lung. La nivel populațional, monitorizarea insuficientă contribuie la răspândirea tulpinilor rezistente, subminând astfel eficiența globală a programelor TARV [11-13].

Mai multe studii au demonstrat o asociere semnificativă între durata tratamentului antiretroviral de linia a doua și supresia încărcăturii virale. Participanții care au urmat TARV de linia a doua mai mult de 12 luni au avut o probabilitate semnificativ mai scăzută de eșec virusologic comparativ cu cei tratați mai puțin de 12 luni. Rezultatele pozitive obținute cu o durată mai lungă la TARV pot fi atribuite îmbunătățirii aderenței pe măsură ce timpul de tratament se prelungește, iar pacienții devin mai familiarizați cu regimurile lor și învață să gestioneze efectele secundare. Perioadele prelungite de supresie virală contribuie la reducerea riscului de dezvoltare a mutațiilor de rezistență la medicamente, ce sunt mai frecvente în condițiile unui control insuficient al replicării virale. Aceste constatări sunt cu atât mai relevante în contextul terapiei de linia a doua, unde opțiunile de tratament sunt mai restrânse, iar menținerea eficacității medicamentelor disponibile este esențială. Identificarea timpurie a pacienților cu risc, prin monitorizarea regulată a încărcăturii virale și sprijinirea aderenței, poate contribui semnificativ la îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung. Conform cercetărilor anterioare, se sugerează că un sprijin intensiv pentru aderență și monitorizarea constantă a încărcăturii virale în primele etape ale tratamentului de linia a doua sunt cruciale pentru succesul terapeutic și menținerea supresiei virale [11.13.19].

Managementul infecției cu HIV prin utilizarea noilor preparate antiretrovirale a transformat boala într-o afecțiune gestionabilă, însă apariția eșecului terapeutic, fie din cauza aderenței scăzute, fie ca urmare a dezvoltării rezistenței virale la TARV, impune trecerea la regimuri de linia a II-a [1,20,21].

În Republica Moldova, ca și în alte țări, implementarea TARV de linia a II-a devine din ce în ce mai frecvent în rândul pacienților ce nu răspund la terapia inițială. Evaluarea eficienței acestor scheme de linia a II-a este esențială pentru a asigura controlul replicării virale, recuperarea imunității și prevenirea progresiei în SIDA. Totodată identificarea timpurie a

eșecului terapeutic și ajustarea corectă a tratamentului contribuie la reducerea mortalității și la îmbunătățirea calității vieții persoanelor HIV-pozitive [22-25].

### Scopul lucrării.

Analiza impactului TARV de linia a II-a asupra încărcăturii virale și a statutului imunologic la 101 pacienți HIV-pozitivi cu eșec terapeutic la linia I de tratament.

### Materiale și Metode.

Studiul clinic retrospectiv și prospectiv a fost realizat în perioada 2014-2020 în cadrul Spitalului Dermatologic și Maladii Comunicabile, secția de tratament antiretroviral (Actualmente Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova).

Diagnosticul de laborator al infecției cu HIV a fost stabilit conform protocoalelor naționale, utilizând teste serologice de screening și confirmare prin test molecular genetic PCR. Monitorizarea statusului imun a fost realizată prin investigații imunologice efectuate prin citometrie în flux, pentru determinarea numărului de limfocite CD4.

Lotul de studiu a inclus 101 pacienți, cu vârste cuprinse între 18 și 57 de ani (vârsta medie:  $33,55 \pm 7,79$  ani), infectați cu HIV, care prezentau eșec terapeutic la TARV de linia I și au inițiat TARV de linia a II-a.

Eșecul virusologic a fost definit prin determinarea ARN HIV  $>1000$  copii/ml, confirmată prin două testări succesive în decurs de 3 luni.

Eșecul imunologic a fost definit atunci când numărul limfocitelor CD4 a fost  $\leq 250$  celule/ml sau persistau sub 100 celule/ml, în absența unei infecții oportuniste.

Schimbarea regimului terapeutic a fost realizat după 24 de săptămâni de monitorizare a încărcăturii virale și a numărului de celule CD4, în contextul unei aderențe optime la terapia antiretrovirală de linia I. În urma evaluării, toți 101 pacienți au primit scheme TARV de linia a II-a, din 2 inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei și 1 inhibitor de protează bustat. Cu următoarele scheme TARV: Zidovudină / Lamivudină / Lopinavir/ritonavir – 40 (39,6%), Tenofovir / Emtricitabină / Lopinavir/ritonavir – 21 (20,79%), Abacavir / Lamivudină / Lopinavir/ritonavir – 14 (13,86%), Zidovudină / Lamivudină / Atazanavir/ritonavir – 12 (11,88%), Tenofovir / Lamivudină / Dolutegravir – 4 (3,96%), Abacavir / Lamivudină / Atazanavir/ritonavir – 3 (2,97%), Tenofovir / Emtricitabină / Atazanavir/ritonavir – 2 (1,98%), Tenofovir / Lamivudină / Lopinavir/ritonavir – 2 (1,98%), Zidovudină / Lamivudină / Darunavir/ritonavir – 1 (0,99%). Dozele administrate au fost

conform ghidurilor internaționale și protocoalelor naționale. Datele obținute au fost analizate statistic, utilizând valori medii și deviații standard. Evoluția parametrilor ARN HIV și celule CD4 au fost evaluate comparativ până și după inițierea TARV.

### Rezultate.

În cadrul studiului, din cei 101 pacienți HIV pozitivi care au prezentat eșec terapeutic la schemele de linia I, au fost schimbate schemele TARV (linia a II-a), în funcție de comorbidități, reacții adverse și interacțiuni medicamentoase.

Schemele de tratament au fost adaptate individual, unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse la inițierea terapiei de linia a II: 2 pacienți au prezentat toxicodermită la nevirapină, 4 pacienți au prezentat anemie severă la zidovudină, iar alții au avut reacții adverse precum dureri abdominale, greață, amețeli, ceea ce a făcut necesar o ajustare schemelor de TARV.

Aderența la TARV a fost un factor esențial, pacienții cu aderență joasă au prezentat un risc semnificativ mai mare de eșec terapeutic și progresie a bolii.

La inițierea TARV de linia a II-a, 59,4% din pacienți au fost în stadiu avansat de imunodeficiență, cu CD4 <200 de celule/mcl, dintre aceștia 37,62% au fost cu CD4 <100 celule/mcl și 21,78% au prezentat un nivel extrem de scăzut, sub 50 celule/mcl, asociat cu manifestări clinice severe (toxoplasmoza cerebrală, pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, candidoză esofagiană și pulmonară, tuberculoză extrapulmonară, sindrom de emaciare). Din toți pacienții doar 7 pacienți (6,93%) au prezentat >500 celule CD4/mcl la inițierea TARV.

La 1 an de la inițiere TARV de linia a II-a, evoluția încărcăturii virale la pacienți cu aderență bună ce au atins viremie nedetectabilă, au înregistrat o creștere semnificativă a numărului CD4. Ponderea pacienților cu un nivel imunologic sever compromis (CD4 < 200 celule/mcl) a scăzut de la 60% la 41%, ceea ce reflectă o îmbunătățire imunologică semnificativă. La pacienții cu CD4 <50 celule/mcl, în ciuda obținerii unei încărcături virale nedetectabil, s-a observat o creștere lentă a celulelor CD4 cu 50 de celule în primul an de terapie și cu 100-150 celule la 2-3 ani de TARV. Cu toate acestea 21,78% din pacienți au continuat să prezinte încărcătură virală de ordinul miilor și zecilor de mii de copii/ml timp de 2 ani, iar la 4 pacienți viremia a depășit 100 000 copii/ml. La 3 ani de TARV 12,87% din pacienți au continuat să prezinte valori înalte ale viremii comparativ cu perioada inițierii (46,5%, 95%CI (33,97-56,97),  $p < 0,0001$ ), ceea ce denotă o ameliorare semnificativă a statutului pacienților, dar o progresie a bolii cu risc

înalt de mortalitate la cei cu aderență joasă.

Cele mai frecvente manifestări clinice la pacienții cu eșec terapeutic au inclus: Candidoza orofaringiană – 32,67%, Sindrom de emaciare – 16,83%, Tuberculoza pulmonară / extrapulmonară – 10,89%, Candidoza esofagiană – 7,92%, Herpes Zoster – 5,94%, Toxoplasmoza cerebrală – 1,98%, Pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii* – 1,98%. La 4 pacienți a fost observată o evoluție negativă cu scăderea progresivă a celulelor CD4 și cu viremie înaltă persistentă, însoțită de manifestări clinice severe definitorii SIDA.

Analiza comparativă nu a evidențiat diferențe semnificative între rezultatele clinice și imunologice obținute în funcție de schema de tratament antiretroviral administrată.

Pe parcursul perioadei de monitorizare nu au fost înregistrate cazuri de deces în rândul pacienților incluși în studiu timp de 3 ani de monitorizare.

### Discuții.

Rezultatele acestui studiu clinic, reflectă o realitate complexă a gestionării infecției cu HIV/SIDA în contextul inițierii TARV de linia a II-a. Toți pacienții incluși în studiu au fost în stadii avansate ale bolii, cu semne evidente de eșec terapeutic, virusologic și imunologic. Prezența unei imunosupresii avansate cu CD4 <200 celule/mcl la 59,4% dintre pacienți în momentul schimbării schemei TARV de linia a II-a, comorbiditățile frecvente, sugerează o diagnosticare tardivă și o supraveghere terapeutică insuficientă în perioadele anterioare. Din datele de literatură internațională, aderența slabă la terapia antiretrovirală rămâne cel mai important factor de risc pentru eșecul virusologic. Datele noastre confirmă această observație, pacienții cu aderență joasă au prezentat o probabilitate mai mare de menținere a viremii detectabile pe termen lung, ceea ce a redus semnificativ eficiența TARV de linia a II-a. Studiile anterioare (UNAIDS, WHO), ne arată că o aderență de >95% este esențială pentru atingerea și menținerea supresiei virale (4,26–30).

De asemenea, datele noastre sugerează că răspunsul imunologic la pacienții cu niveluri inițiale de CD4 sub 50 celule/mcl au avut o recuperare mai lentă, cu riscuri crescute de infecții oportuniste și decompensare clinică. Aceste rezultate sunt înregistrate și în alte studii, care arată că pacienții ce inițiază TARV tardiv, dezvoltă o recuperare întârziată, chiar în cazul unei viremii nedetectabile [31-33].

Diversitatea schemelor TARV de linia a II-a aplicate în cadrul studiului, reflectă necesitatea unei abordări individualizate, luând în considerație nu doar profilul virusologic și imunologic, dar și tolerabilitatea, reacțiile adverse anterioare și

interacțiunile medicamentoase. În acest studiu 12 pacienți (11,88%) au avut necesitatea de modificarea TARV din cauza toxicității medicamentoase, toxicodermite, lipodistrofie, reacții neuropsihice și tulburări gastrointestinale. Aceste date pun în evidență importanța farmacovigilenței și a monitorizării riguroase a pacienților în TARV.

În pofida acestor provocări, 87,13% dintre pacienți au înregistrat o creștere progresivă a CD4 și atingerea unei încărcături virale nedetectabile timp de 3 ani, confirmând eficacitatea TARV de linia a II-a în condițiile unei aderențe menținute. Totuși persistența unei viremii crescute la 13 pacienți (12,87%) timp de 3 ani de TARV de linia a II-a, impune necesitatea de a monitoriza mai frecvent și eventual accesul la terapii de linia a III-a.

Din manifestările clinice ale infecțiilor oportuniste frecvente, cum ar fi candidoza esofagiană, TBC pulmonar și extrapulmonar, toxoplasmoza cerebrală și pneumonia cu pneumocystis jiroveci, se confirmă corelația strânsă între nivelurile celulelor CD4 și riscul de apariție a manifestărilor clinice severe. Acești markeri biologici rămân indispensabili pentru monitorizarea progresiei bolii și adaptarea tratamentului.

### Concluzie.

TARV de linia a II-a s-a dovedit eficientă în obținerea unui răspuns virusologic și a unei recuperări imunologice progresive, în special la pacienții cu aderență terapeutică bună și inițierea precoce a schemei de linia a II-a după confirmarea eșecului terapeutic. Aderența la TARV rămâne factorul determinant în succesul terapeutic pe termen lung. Pacienții cu aderență joasă au prezentat un risc crescut de eșec virusologic persistent, recuperare imunologică lentă și manifestări clinice severe. Necesitatea schimbării rapide și bine fundamentate a regimului TARV în caz de eșec virusologic confirmat, este esențială pentru prevenirea apariției rezistenței la tratament și menținerea calității optime a vieții pacientului.

### Bibliografie.

- Jürgen Rockstroh JA. *Ghidul eacs 12.0*. 2023;165.
- Huynh K, Vaqar S, Gulick PG. *Hiv prevention. In treasure island (fl)*; 2025.
- Fast-Track: ending the aids epidemic by 2030 [internet]. *Un aids*. 2014. Available from: [unaids.org](https://www.unaids.org)
- UNAIDS. *Fact sheet 2024, global hiv statistics*. 2025;1–7. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- Swinkels HM, vaillant aaj, nguyen ad, gulick pg. *Hiv and aids. Geriatr gastroenterol* [internet]. 2024 Jul 27 [cited 2025 Mar 23];659–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/>

- Global HIV/AIDS Overview | [hiv.gov](https://www.hiv.gov/federal-response/pepfar-global-aids/global-hiv-aids-overview) [internet]. [cited 2025 Jul 12]. Available from: <https://www.hiv.gov/federal-response/pepfar-global-aids/global-hiv-aids-overview>

- Plăcintă G, Curocichin G, Anatolie Vișnevschi, Nicolae B, Guțu D. *Protocol clinic național (ediția a iii-a), profilaxia pre- expunere la infecția hiv. In chișinău: ministerul sănătății*; 2025. p. 7–8.

- Gidey K, Mache A, Hailu BY, Asgedom SW, Tassew SG, Nirayo YL. *Second-line antiretroviral treatment outcomes and predictors in tigray region, ethiopia. Infect drug resist*. 2023;16(July):4903–12.

- Rohr JK, Ive P, Robert Horsburgh C, Berhanu R, Shearer K, Maskew M, et al. *Marginal structural models to assess delays in second-line hiv treatment initiation in south africa. Plos one*. 2016 Aug 1;11(8).

- Ssempijja V, Nakigozi G, Chang L, Gray R, Wawer M, Ndyababo A, et al. *Rates of switching to second-line antiretroviral therapy and impact of delayed switching on immunologic, virologic, and mortality outcomes among hiv-infected adults with virologic failure in rakai, uganda. BMC infect dis* [internet]. 2017 Aug 22 [cited 2025 Jul 18];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830382/>

- Zealiyas K, Gebreegziabxier A, Getaneh Y, Kidane E, Woldesemayat B, Yizengaw A, et al. *Viral suppression and hiv drug resistance among patients on second-line antiretroviral therapy in selected health facility in ethiopia. Viruses* 2025, Vol 17, Page 206 [Internet]. 2025 Jan 31 [cited 2025 Jul 18];17(2):206. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/17/2/206/html>

- BernabCrossed D Sign© KJ, Siedner M, Tsai AC, Marconi VC, Murphy RA. *Detection of hiv virologic failure and switch to second-line therapy: a systematic review and meta-analysis of data from sub-saharan africa. Open forum infect dis* [internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Jul 18];9(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35434173/>

- Mwavika ET, Kunambi PP, Masasi SJ, Lema N, Kamori D, Matee M. *Prevalence, rate, and predictors of virologic failure among adult hiv-infected clients on second-line antiretroviral therapy (art) in tanzania (2018–2020): a retrospective cohort study. Bull natl res cent 2024 481* [internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jul 18];48(1):1–13. Available from: <https://bnrc.springeropen.com/articles/10.1186/s42269-024-01248-5>

- Sivamalar S, Dinesha TR, Gomathi S, Pradeep A, Boobalan J, Solomon SS, et al. *Accumulation of hiv-1 drug resistance mutations after first-line immunological failure to evaluate the options of recycling nrti drugs in second-line treatment: a study from south india. Aids res hum retroviruses* [internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Jul 18];33(3):271–4. Available from: [/doi/pdf/10.1089/aid.2016.0070?download=true](https://doi/pdf/10.1089/aid.2016.0070?download=true)

- Obasa AE, Mikasi SG, Brado D, Cloete R, Singh K, Neogi U, et al. *Drug resistance mutations against protease, reverse transcriptase and integrase inhibitors in people living with hiv-1 receiving boosted protease inhibitors in south africa. Front microbiol* [internet]. 2020

Mar 20 [cited 2025 Jul 18];11:509803. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

16. Hadaye RS, Jambhale VB, Shastri S. *Assessment of adherence and factors contributing to non-adherence among patients on anti-retroviral therapy in a tertiary care hospital: a cross sectional study. J fam med prim care [internet]*. 2020 [cited 2025 Apr 13];9(4):1921. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7346934/>

17. Makwaga O, Adhiambo M, Mulama DH, Muoma J, Adungo F, Wanjiku H, et al. *Prevalence of human immunodeficiency virus-1 drug-resistant mutations among adults on first- and second-line antiretroviral therapy in a resource-limited health facility in busia county, kenya. Pamj* 2020; 37:311 [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2025 Jul 18];37(311):311. Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/37/311/full>

18. Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, De Béthune MP, Kraus G, Boven K, et al. *Tmc278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (nnrti), active against wild-type and nnrti-resistant hiv-1. Antimicrob agents chemother*. 2010 Feb;54(2):718–27.

19. Moore DM, Nanfuka M, Zhang W, Okoboi S, Kaleebu P, Kapaata A, et al. *Limited impact of first-line drug resistance mutations on virologic response among patients receiving second-line antiretroviral therapy in rural uganda. J acquir immune defic syndr [internet]*. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jul 18];92(1):84–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36150042/>

20. Ryom L, De Miguel R, Cotter AG, Podlekareva D, Beguelin C, Waalewijn H, et al. *Major revision version 11.0 of the european aids clinical society guidelines 2021. Hiv med*. 2022 Sep;23(8):849–58.

21. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. *Antiretroviral drugs for treatment and prevention of hiv infection in adults: 2022 recommendations of the international antiviral society-usa panel. Jama [internet]*. 2023 Jan 3 [cited 2025 Apr 13];329(1):63–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36454551/>

22. Holban T, Bistrițchi I, Oltu I, Climașevschi I. *Infecția cu hiv la adult și adolescent. Protocol clinic național (ediția iii) pcn – 211*. 2022.

23. Holban T, Bistrițchi I, Oltu I, Climașevschi I, Popovici S, Condrat I. *Pcn - 211. Infecția cu hiv la adult și adolescent. Protocol clinic național*. 2018, editor. Chișinău; 2018. 22–27 p.

24. Micșanschi P, Bistrițchi I, Cojocaru S, Climașevschi I, Spînu C, Holban T. *Eșecul terapeutic*

*și eficacitatea tratamentului antiretroviral de linia ii la pacienții hiv infectați din*. In Chișinău; 2017. p. 205–9. Available from: <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/5411>

25. Bistrițchi I, Holban T, Micșanschi P. *Tratamentul antiretroviral în infecția hiv/sida (compendiu pentru studenți și rezidenți)*. 18th–22nd ed. Chișinău; 2019. 18–22 p.

26. Engler K, Lènart A, Lessard D, Toupin I, Lebouché B. *Barriers to antiretroviral therapy adherence in developed countries: a qualitative synthesis to develop a conceptual framework for a new patient-reported outcome measure. Aids care*. 2018;30(sup1):17–28.

27. Boender TS, Sigaloff KCE, McMahon JH, Kiertburanakul S, Jordan MR, Barcarolo J, et al. *Long-term virological outcomes of first-line antiretroviral therapy for hiv-1 in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Clin infect dis an off publ infect dis soc am*. 2015 Nov;61(9):1453–61.

28. Tao Y, Xiao X, Zhang C, Xie Y, Wang H. *Prevalence of delayed antiretroviral therapy initiation among people living with hiv: a systematic review and meta-analysis. Plos one*. 2023;18(10):e0286476.

29. World Health Organization. *Consolidated guidelines on hiv prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [internet]*. World health organization; 2021 [cited 2025 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>

30. Hamers RL, Rinke de Wit TF, Holmes CB. *Hiv drug resistance in low-income and middle-income countries. Lancet hiv [internet]*. 2018 Oct 1 [cited 2025 Mar 23];5(10):e588–96. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S2352301818301735>

31. Baggaley RF, Irvine MA, Leber W, Cambiano V, Figueroa J, McMullen H, et al. *Cost-effectiveness of screening for hiv in primary care: a health economics modelling analysis. Lancet hiv*. 2017 Oct;4(10):e465–74.

32. SeyedAlinaghi S, Afsahi AM, Moradi A, Parmoon Z, Habibi P, Mirzapour P, et al. *Current art, determinants for virologic failure and implications for hiv drug resistance: an umbrella review. Aids res ther*. 2023 Oct;20(1):74.

33. Ndahimana J d'Amour, Riedel DJ, Mwumvaneza M, Seuhoro D, Uwimbabazi JC, Kubwimana M, et al. *Drug resistance mutations after the first 12 months on antiretroviral therapy and determinants of virological failure in rwanda. Trop med int health*. 2016 Jul;21(7):928–35.