



# Medikamentell resistens vid HIV-infektion

## Sammanfattning

**Bakgrund.** Med tillgång till antiretrovirala medel har HIV-infektionen blivit en kronisk infektionssjukdom som kräver livslång behandling. Medikamentell resistens är fortfarande en allvarligt begränsande faktor för långvarig framgångsrik behandling och resistenstestning är ett viktigt redskap tillsammans med klinisk uppföljning vid val av behandlingsmöjligheter.

**Material och metoder.** Kliniska erfarenheter och utvalda publicerade artiklar utgör materialet till denna översiktsartikkel om medikamentell resistens hos HIV.

**Resultat.** Det finns idag 26 olika medikament tillgängliga för behandling riktade mot olika faser i HIVs livscykel. Internationellt och nationellt har det upprättats övervakning av förekomst av primär resistens hos nydiagnostiserade HIV-patienter. I det norska materialet påvisades för år 2006 resistensassocierade mutationer hos 11,9 % av de analyserade revers transkriptas och proteasesekvenserna, vilket är i överensstämmelse med europeiska studier.

**Tolkning.** Bristande kontroll av virusreplikationen leder till selektion av virusvarianter med olika grader av medikamentell resistens över tid. Detta resulterar inte bara i behandlingssvikt hos patienterna, men ökar risken för vidare smitta och spridning av resistent virus (primär resistens). Med tillgång på hämmare av integraset och CCR5-koreceptor och bruk av dom tidigare i infektionsförloppet är det möjligt att virusreplikationen kan kontrolleras bättre och därmed minska resistensutvecklingen.

> Se också side 2552

### Birgitta Åsjö

*birgitta.asjo@gades.uib.no*  
Senter for virologisk forskning  
Gades Institutt  
Universitetet i Bergen  
5009 Bergen  
og  
Avdeling for mikrobiologi og immunologi  
Haukeland universitetssykehus

### Nina Langeland

Medisinsk avdeling  
Haukeland Universitetssykehus  
og  
Institutt for indremedisin  
Universitetet i Bergen

AIDS-epidemin har i flera avseenden representerat en unik infektion. Två år efter att AIDS identifierades som ett eget sjukdomstillstånd kunde det infektiösa agens humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) isoleras och karakteriseras. Det är i år 25 år sedan det skedde (1). Med isoleringen och karakteriseringen av HIV-1 öppnades möjligheten till en serologisk test för att identifiera smittade men ännu inte sjuka personer och även möjligheten att hindra smitta via blod och blodprodukter genom att testa blodgivarna. Detta var 1985. Efter ytterligare två år startade den första antivirala behandlingen av AIDS-patienter med zidovudin, en revers transkriptashämmare som utvecklats 1964 för cancerbehandling men som inte visade någon effekt på tumörer hos möss (2). Effekten var däremot påtaglig för AIDS-patienterna. Ganska snart blev det emellertid klart att behandlingen inte längre verkade pga. uppkomst av virusvarianter som var resistenta mot zidovudin (3, 4). Uppkomst och selektion av virusvarianter resistenta mot de antivirala medlen har blivit en av de största utmaningarna i dagens behandling av HIV-infektionen.

Denna artikkel ger en översikt över medikamentell resistens hos HIV.

## Material och metoder

Kliniska erfarenheter och urval av relevanta och nyligen publicerade artiklar utgör material till denna artikkel.

## Resistent HIV

Resistens är förmågan hos ett virus eller en bakterie att förmera sig i närvaro av medikament. Utveckling av resistens hos virus är en dynamisk process med samtidig närvaro av många virusvarianter (quasispecies) med olika grad av känslighet/resistens för medikamentet.

## Mekanismer för uppkomst av HIV-varianter

Är HIV-infektionen mer benägen att generera virus med resistensmutationer vid antiviral behandling? Svaret är både ja och nej. Ja på grund av unika steg i virus livscykel som karakteriserar retrovirus och nej för att även andra virus med RNA-genom har enzym (RNA-polymeraser) som felkopierar den genetiska informationen. HIV-genomet består av två RNA-molekyl som via revers transkriptaset omskrivs till en DNA-kopia. Med hjälp av det HIV-specifika enzymet integras byggs detta provirala DNA in i en av cellens kromosomer. Inte nog med att revers transkriptaset är opålitligt i sin kopieringsfunktion och saknar korrekturläsning men dessutom sker kopieringen så att den startar på ena RNA-strängen för att sedan fortsätta på den andra RNA-strängen. Därmed ökas virusvariabiliteten ytterligare och kan ge upphov till nya virusvarianter. Med den stora virusproduktion som sker var dag hos en infekterad individ betyder det att i princip kan potentiella resistensmutationer finnas närvarande redan innan behandlingen har startat (faktaruta 1).

## Behandling av HIV-1 infektion – angrepp på flera nivåer

Den medikamentella behandlingen riktar sig mot tre faser i virus livscykel – tidig, mellan och sen (faktaruta 2, fig 1).

Tidig fas innebär blockering av själva infektionsprocessen så att virus inte kan tränga igenom cellmembranet. Det första medikamentet i denna kategorien var enfuvirtide (T20), som hindrar fusionen mellan gp41 och cellmembranet, medan det nyligen registrerade maraviroc går på att blockera steget innan gp41, nämligen bindningen av

## Huvudbudskap

- Antiretroviral behandling har dramatiskt reducerat HIV-patienternas sjuklighet och dödlighet
- Internationellt och i Norge påvisas resistensassocierade mutationer hos c:a 10 % av nydiagnostiserade HIV-patienter
- Sedan 2006 är det infört ett system för HIV-resistensövervakning vid Folkehelseinstituttet

## Faktaruta 1

### Faktorer av betydelse for oppkomst og seleksjon av resistens

#### Virusrelaterade:

- Stor daglig virusproduksjon  $10^{10}$  partiklar/dag
- Snabb omsättning av fria viruspartiklar ( $t_{1/2}$  i plasma  $< 6$  timmar)
- Revers transkriptas er ett upålitligt enzym som saknar korrekturläsning og har en felkopieringsfrekvens på  $10^{-4}$ – $10^{-5}$  per bas og replikasjons-syklus, vilket ger 1 mutasjon/dag for vart baspar i virusgenomet
- Varje tänkbar mutasjon kan ske 10 000 gånger/dag
- Principiellt kan mutasjoner finnas innan start av behandling

#### Patientrelaterade:

- Tar inte alla medicindoser vid alla tillfällen
- Nedsatt absorpsjon eller intolerans ger suboptimala medicinkoncentrationer og otillräcklig virus-suppressjon
- Interferens med andra medikamenter

#### Drogrelaterade:

- Olika genetiska barriärer for utveckling av resistens hos antivirala medel
- Korsresistens med andra medel inom gruppen

## Faktaruta 2

### Antiretrovirala medels effekt i HIVs replikasjons-syklus

- *Tidiga*: Blockerer virus binding till koreseptor (R5-inhibitor) eller blockerer fusjon av gp41 med cellmembranet
- *Mellan*: Revers transkriptasinhibitorer blockerer omskrivning av viralt RNA till proviralt DNA og integrasinhibitorer blockerer integrering av detta DNA i kromosomt DNA
- *Sena*: Proteasinhibitorer blockerer virus mognadsprosessen

høljeprotein gp120 till CCR5, som er den ene av HIVs koreseptorer på cellytan.

Mellanasen er intracellulær og går på att blockere revers transkriptaset og det HIV-spesifika integraset. Därmed hindras en omskrivning av virusets RNA till en DNA-kopia. Om så ändå har skett, skall detta provirala DNA hindras från kromosomal integrering med den nyligen registrerte integrashämmaren raltegravir. Nukleosid/nukleotid og non-nukleosid revers transkriptasinhibitorer har haft og har fortsatt stor betydelse i behandlingen av HIV-infeksjon og räknas som bærebjälkarna i behandlingen. Det finns per idag 14 registrerte lækemedel som hæmmer revers transkriptaset.

Den sena fasen karakteriseras av en mog-

nadsprosessen da det HIV-spesifika proteaset spjälkar de stora polyproteinerna i viruspartikeln, som knoppar av från den infekteerde cellens membran. Tillgången på proteasinhibitorer i kombinasjon med revers transkriptasinhibitorer blev ett genombrott i HIV-behandlingen i 1996 og det var därmed möjligt att uppnå suppressjon av virus så det ikke kunde detekteras i plasma. Idag finns nio registrerte lækemedel som hæmmer proteaset.

### Strategier for att begrænse oppkomst av resistens under behandling

Antiretroviral behandling baserer sig på prinsipen att vid långvarig, i detta tilfalle livslång, behandling av en infeksjonssjukdom måste man anvænde fler medikamenter og med ulike angreppspunkter for att undgå oppkomst av resistent virus. Prinsipen er vèlkend og gott dokumentert från t.ex. behandling av tuberkulos. For HIV er utgangspunktet i behandlingen att ge tre ulike medikamenter. Vanligast blev att ge tvæ nukleosid revers transkriptasinhibitorer og en proteasinhibitor men også tvæ nukleosid revers transkriptasinhibitorer og en non-nukleosid revers transkriptasinhibitor visade sig fungera, även om samtlige er riktade mot revers transkriptaset, derfor att de har ulike verkningsmekanismer.

### Uppfølging av patienterna

Behandlingseffekten føljs med øvervakning av CD4-tal og virusnivåer i plasma (HIV-RNA) og målsætningen er att komme under detekterbare mængder. Påvisbart virus er emellertid ikke nødvendigvis det samme som tilkomst av HIV-resistens. Det kan vara att patienterna ikke tar medisinen enligt ordinasjon. Bristende absorpsjon av drogerna eller interferens med andre medikamenter patienten behandles med kan også leda till suboptimala koncentrationer og dermed resistensutveckling. Konstruktionsbestemninger av aktive droger kan utføres ved Ullevål universitetssykehus (5).

Resistensbestemning av patientens virus både innan start av behandling og ved behandlingssvikt finns med i de nye rekommandasjonerna från International AIDS Society USA (6).

### Metoder for resistensbestemning

Resistens mot de givne lækemedel er ett reelt hot mot framgangsrisk behandling av patientens HIV-infeksjon. Det finns tvæ metoder for påvisning av resistens – genotypisk metode og fenotypisk metode.

#### Genotypisk resistenstest

TruGene og ViroSeq baseres på sekvensering av revers transkriptas- og proteasgenerna hos patientens plasmavirus. Den genotyp man får fram måste sedan tolkas, hvilket er det kritiske og avgørende steget i denne metoden. Erfarenhetsmessigt från patient og in vitro-data kanner man till vissa

kritiske «major» resistensmutasjoner som kan identifiseres men pga. den store forekomsten av samtidige virusvarianter finns en rad mutasjoner («minor») av ulike betydelse. Olike drogklasser har ulike känslighet for oppkomst av resistens, dvs. genetisk barriere. Non-nukleosid revers transkriptashæmmere er känsligast med att en enda mutasjon ger resistens og t.o.m. korsresistens for andre medel i samme gruppe. Tolkningen er krævende og det finns derfor ett antal «algoritmer» for att underlette arbeidet (7). Det finns også en god norsk utgåve av algoritmen (8).

#### Fenotypisk resistenstest

Antivirogram og PhenoSense har likheter med de klassiske resistenstesterna for andre mikroorganismer genom att de bedømmer hur mycket av drogen som skall till for att inhibere 50% av replikasjonen. Tekniken kræver tilgang till sikkerhetslaboratorium og er arbeidsintensiv. Med rekombinant geneteknologi skapas ett virus som har revers transkriptas- og proteasgenerna från patientens plasmavirus. Dette hybridvirus testas sedan for känslighet mot de ulike medikamenterna. Ett av de store problemene med denne metode har visat sig vara att definere vilken konstruktionsbestemning som ger klinisk relevant resistens (cut-off nivåerna).

#### Genotypisk vs fenotypisk resistensbestemning

Både metoderna har sine fordelar og nackdelar (faktaruta 3). Genotyping går fortare og utføres i Norge till skillnad mot fenotyping. Medan genotyping har visat sig kosteffektivt (9) ved behandling av patienter har prospektive studier ikke visat det samme for fenotyping (10).

En kompromiss kan vara en kommersiell «servicebasert geno/fenotyping» som Virtual Phenotype, där det finns samlet informasjon om 314 000 genotypiske sekvenser og fenotypisk informasjon om 86 000 «kliniske isolat». Den korrelative databasen inneholder samlet informasjon om 53 000 prov. En prospektiv studie visade god øverensstemmelse mellom fenotypisk bestemning og Virtual Phenotype (11).

### Kontinuerlig behandling eller behandlingspaus?

Den viktigaste og mest utslagsgivende faktoren for framgangsrisk behandling er att patienterna slavisk følger medisineringen og tar alle doser ved alle tidpunkter. Det anses att  $> 95\%$  av doserna måste tas for att undgå resistensutveckling. Dette tillsammans med det faktum att behandlingen ger en god del bivirkninger har rest frågen om det er möjligt med behandlingspaus for att gøre vardagen og livssituasjonen lettere. Konklusjonen från flere studier viser att i de fleste tilfalle blir det sæmre resultat med risiko for resistensutveckling. Det anbefalls derfor ikke behandlingspaus utan att har man startet behandling gæller den livet ut. Undantaget kan vara

patienter med låga virusnivåer före behandling och betydligt högre CD4-tal än vad som är vanligt vid behandlingsstart (12).

### Arkivariska sekvenser

Det faktum att HIV i sin livscykel genomgår integrering i cellens genom bjuder på speciella utmaningar vid behandling. Det innebär att virusvarianter som selekterats med varierande grad av resistens mot medicamenterna och som har infekterat nya celler finns kvar som arkivariska sekvenser lagrat i det provirala DNA i vilande celler.

Om detta virus inte har en replikativ fördel under pågående behandling är det inte säkert att dess närvaro kan avslöjas vid en resistensundersökning. Virus finns lagrat och vid en ändrad behandling kan denna mutation eventuellt gynna uppkomsten av en oväntad och oförutsedd resistens mot den nya behandlingen. Det är därför strategiskt viktigt vid byte av behandlingsregim att man försöker byta till två nya droger som förväntas vara aktiva mot patientens virus.

Arkivariska sekvenser innebär också att det s.k. vildtypevirus finns lagrat. Detta är patientens ursprungliga virus som vanligtvis är känsligt för medicinerna. När sekundär eller förvärvad resistens har uppstått sviktar behandlingen och patienterna har nu virus i blodet med påvisbara resistensmutationer. Avbryts behandlingen kommer patientens drogkänsliga «obehandlade» vildtypevirus tillbaka från sitt «sovande» tillstånd och det går att få kontroll över virusreplikationen med nya mediciner. Men, arkivariska sekvenser betyder också att virusvarianter med olika grad av resistens från tidigare behandlingsepisoder finns lagrade. Det är viktigt att tänka på vid byte av behandling och tolkning av resistensdata. När det gäller smitta med primärt resistent virus finns inget som svarar till vildtypevirus hos patienterna, och det ger principellt ett sämre utgångsläge för behandling (13, 14).

### HIV-1-subtyper och naturlig polymorfism

Alla idag tillgängliga antiretrovirala droger har utvecklats mot subtyp B som «standardvirus» – det virus som var början på epidemien i den västliga världen. Med ett ökande antal patienter från icke-västliga delar har man sett att patienter med grupp O- och HIV-2-infektion har virus med polymorfism i revers transkriptasgenen som ger naturlig resistens mot non-nukleosid revers transkriptasinhibitorer (15–17). Om inte resistensen finns från början kan den naturliga polymorfismen leda till en raskare selektion av resistens. Det är behov för ökad kunskap i detta fältet med tanke på den intensifiering av antiretroviral behandling som sker i afrikanska och asiatiska länder. Behandlingsprogrammen kan äventyras och leda till ökad resistensproblematik om det visar sig att behandlingen som erbjuds är suboptimal för de HIV-varianter som är i cirkulation.

### Internationell övervakning av primär HIV-1-resistens

Under flera år har det internationellt varit en ökad oro för spridning av HIV med resistensmutationer, och det har registrerats förekomst av mutationer hos nysmittade personer (primär resistens) (18–20). Orsaken till övervakningen är att smitta med resistent virus kan minska effekten av tillgänglig behandling för den smittade patienten. En fransk studie visade att förekomst av primärt förvärvade resistensmutationer resulterade i suboptimal behandling med längre tid till virussuppression (21). Omfattningen av resistens i den smittade populationen kan också ha betydelse för val av mediciner vid eventuell postexpositionsprofylax. Övervakningen kan dessutom ge en indikation om i vilken grad personer med känd HIV-infektion bidrar till smitta i samhället och ge underlag till mer målrättad förebyggande information.

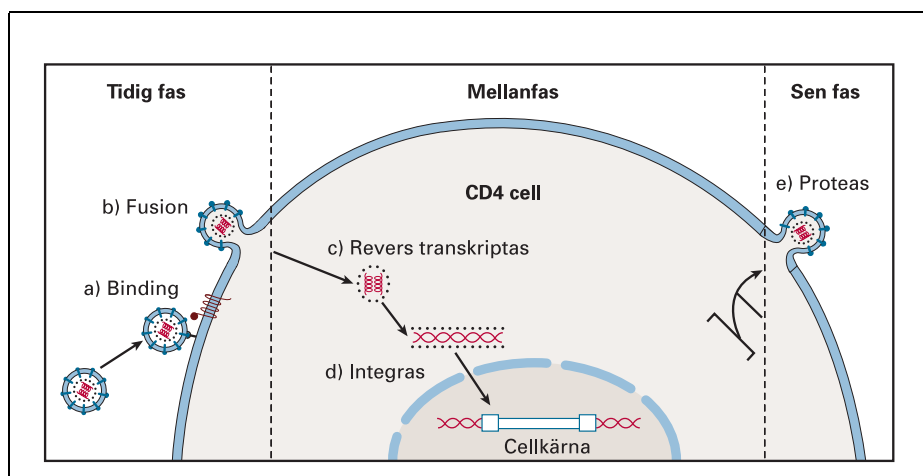
Från januari 2001 t.o.m. december 2005 deltog Norge och 16 andra europeiska länder i ett EU-finansierat projekt, Strategy to Control Spread of HIV Drug Resistance (SPREAD), för att övervaka spridningen av HIV-resistens i Europa. Detta program fortsatte 2006 med EuropeHIVResistance (EHR)-programmet och expanderade till totalt 32 deltagande länder. I dessa europeiska samarbeten fungerar Folkehelseinstituttet som koordinatorsinstitution. Arbetsgruppen består av en national koordinator/virolog, en epidemiolog och en klinisk representant. Norges bidrag är anonym information om 30 patienter/år med nyupptäckt HIV-1-infektion. Informationen består av epidemiologiska och demografiska persondata, CD4-tal, HIV-RNA-nivå och sekvensdata från revers transkriptas- och proteasgenerna. SPREAD-programmet har varit en

### Faktaruta 3

#### Genotypisk vs fenotypisk metod för bestämning av HIV-resistens, fördelar och nackdelar

- Genotypisk:
  - Fördel
    - relativt rask
    - mindre kostbar
    - tekniskt enklare
  - Nackdel
    - kräver tolkning (algoritm)
    - indirekt mått på resistens, kan ej bedömma interaktion mellan mutationer
- Fenotypisk:
  - Fördel
    - direkt mått på resistens
    - anger interaktion mellan mutationer
    - resultat enklare att förstå
  - Nackdel
    - tar relativt lång tid
    - kräver speciallaboratorium
    - betydligt dyrare än genotypisk test

framgång och visar på styrkan i europeiskt samarbete. Ambitionsnivån är hög för att kunna använda insamlat material i olika forskningsprojekt (faktaruta 4). I den första rapporten analyserades retrospektiva data från 2 208 obehandlade patienter som fått en HIV-diagnos i perioden 1996–2002 och då påvisades minst en resistensmutation hos 13,5 % av patienterna (22). I den andra rapporten som presenterade prospektiva data för 1 245 patienter under 2002–03, var frekvensen 9,1 % (23). Det vanligaste var resistensassocierade mutationer bara mot en medikamentklass, och nukleosid revers



**Figur 1** HIVs livscykel och angreppspunkter för dagens tillgängliga antivirala mediciner. HIV binder först till CD4-molekylen på cellytan och därefter till koreceptor CCR5 (eller CXCR4). Fusionen med cellmembranet medieras av gp41. I cytoplasman omskriver revers transkriptaset virus-RNA till DNA vilket integreras i cellkärnan med integraset. Nya viruspartiklar knoppar av från cellmembranet och då klyver proteaset de stora polyproteinerna till funktionella proteiner. Tidig fas: a) Blockering av CCR5, b) blockering av fusion med cellmembranet. Mellanfas: c) Nukleosid och non-nukleosid revers transkriptasinhibitorer, d) integrasinhibitor. Sen fas: e) Proteasinhibitorer

## Faktaruta 4

### Ytterligere intentioner med SPREAD-Programmet

- Opprette en europeisk databas med HIV-resistente stammer tilgjengelige på internet
- Generere viruspaneler med representative mutasjoner som kan anvendes av forskere og industrien for utvikling av nye droger og nye tester
- Utvikle modeller for å identifisere risikogrupper med spredning av resistent virus og analys av faktorer som kan bidra til risiko for overføring av resistent virus
- Inføre validering og kvalitetskontroll av laboratorier som utfør genotypisk resistenstestning

transkriptasinhibitorer svarade for 5,4% av dessa mutasjoner. Forklaringen er antagligen at dessa var de första medicinerna som togs i bruk. Vanligtvis var det zidovudin monoterapi eller i bästa fall duoterapi när det blev fler tillgängliga preparat, vilket vi har lärt oss är suboptimal behandling och leder till resistensutveckling över tid.

### Nationell övervakning av primär HIV-1-resistens

Sedan januar 2006 samlar Folkehelseinstituttet i genotypiska sekvensdata från revers transkriptas- og proteasgenerna från personer med nydiagnostiserad HIV-1-infektion i Norge. Dette er ett oppdrag från Helse- og omsorgsdepartementet og ingår som del i strategiplanen for forebygging av HIV og seksuelt overforbare sjukdomer samt for å få en oppfatning om forekomsten av resistensmutasjoner på populasjonsnivå over tid. Rent praktisk så tas ett extra plasmaprov i samband med verifiseringsprovet vid nyupptäckt HIV-1-infektion hos en patient. Plasmaprovet sänds till ett av de tre referenslaboratorierna som utför HIV-resistensundersökningar (Haukeland universitetssykehus, Rikshospitalet og Ullevål universitetssykehus). Datasamlingen er anonym men er kopplad till numret på MSIS-meldeskjemat, og det skall utges årlige rapporter om situasjonen i Norge (24). For 2006 kom det in DNA-sekvenser från 118 av 275 (42%) nydiagnostiserade personer till registret og av dessa var det i 14 fall (11,9%) en eller flere resistensassosierede mutasjoner, hvilket er ungefär samma nivå som i SPREAD-programmet. Inte oväntat var det mutasjoner mot revers transkriptasinhibitorer som dominerade.

### Konklusjoner

Tilgangen på antiretrovirale medikiner har inneburit ett genombrott i behandlingen av HIV-infektionen. Det er en livslang behandling som kræver at patienterna tar medici-

nerne regelbundet for å minimere utvikling av resistente virus. Eftersom smitte med resistente virus kan spredas videre er det viktig at ha en overvakning av forekomsten av resistens hos nydiagnostiserede patienter; dels från epidemiologisk synpunkt men også med tanke på at behandlingsmuligheterna kan reduseras. En lyspunkt er emellertid at medisinreperitoiren har utökats med hæmmere mot både integraset og CCR5-koreceptoren. Idag ges dessa medel till patienter med höggradigt resistente virus. Om de ges tidligere i infeksjonsforløpet er det möjligt at vi kan få ändå bättre kontroll på den lågradige virusreplikasjonen og dermed minske resistensutviklingen. Uansett så kommer HIV-infektionen at kræve samarbeide, overvakning og økad kunnskap på nasjonell og internasjonell nivå.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### Litteratur

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868–71.
2. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317: 185–91.
3. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989; 243: 1731–4.
4. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989; 246: 1155–8.
5. Ormaasen V, Sandvik L, Rudberg N et al. Serum concentrations of protease inhibitors as predictors of HIV-related clinical events in patients on antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 650–3.
6. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 266–85.
7. Vercauteren J, Vandamme AM. Algorithms for the interpretation of HIV-1 genotypic drug resistance information. *Antiviral Res* 2006; 71: 335–42.
8. Ormaasen V, Sandvik L, Åsjö B et al. An algorithm-based genotypic resistance score is associated with clinical outcome in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004; 5: 400–6.
9. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E et al. Use of genotypic resistance testing to guide HIV therapy: clinical impact and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2001; 134: 440–50.
10. Cohen CJ, Hunt S, Sension M et al. VIRA3001 Study. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 579–88.
11. Perez-Elias MJ, Garcia-Arota I, Muñoz V et al. Realvifren study group. Phenotype or virtual phenotype for choosing antiretroviral therapy after failure: a prospective, randomized study. *Antivir Ther* 2003; 8: 577–84.
12. Holkmann Olsen C, Mocroft A, Kirk O et al. EuroSIDA study group. Interruption of combination antiretroviral therapy and risk of clinical disease progression to AIDS or death. *HIV Med* 2007; 8: 96–104.
13. Little SJ, Frost SD, Wong JK et al. Persistence of transmitted drug resistance among subjects with primary human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 2008; 82: 5510–8.
14. Delaugerre C, Morand-Joubert L, Chaix ML et al. Persistence of multidrug-resistant HIV-1 without antiretroviral treatment 2 years after sexual transmission. *Antivir Ther* 2004; 9: 415–21.
15. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther* 2004; 9: 3–12.

16. Descamps D, Collin G, Letourneur F et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol* 1997; 71: 8893–8.
17. Descamps D, Apetrei C, Collin G et al. Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 1109–11.
18. Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis* 2004; 189: 2174–80.
19. Yerly S, von Wyl V, Ledergerber B et al. Swiss HIV Cohort Study. Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey. *AIDS* 2007; 21: 2223–9.
20. Ghosn J, Pellegrin I, Goujard C et al. French PRIMO Cohort Study Group (ANRS CO 06). HIV-1 resistant strains acquired at the time of primary infection massively fuel the cellular reservoir and persist for lengthy periods of time. *AIDS* 2006; 20: 159–70.
21. Chaix ML, Desquilbet L, Descamps D et al. Response to HAART in French patients with resistant HIV-1 treated at primary infection: ANRS Resistance Network. *Antivir Ther* 2007; 12: 1305–10.
22. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G et al. SPREAD Programme. Prevalence of HIV-1 drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005; 192: 958–66.
23. The SPREAD programme. Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. *AIDS* 2008; 22: 625–35.
24. NORM. NORM-VET-rapport 2006. [www.vetinst.no/nor/Om-Veterinaerinstittutet/Avdelinger/Avdeling-for-helseovervaaking/Zoonosesenteret/Norm-Vet/Norm-Norm-Vet-rapporten](http://www.vetinst.no/nor/Om-Veterinaerinstittutet/Avdelinger/Avdeling-for-helseovervaaking/Zoonosesenteret/Norm-Vet/Norm-Norm-Vet-rapporten) [25.9. 2008].

*Manuskriptet ble mottatt 3.6. 2008 og godkjent 25.9. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.*