

FAXREPORT

zu HIV und AIDS

Ausgabe Nr. 12-13/2003 vom 23.10.2003

Impressum

Redaktion: Bernd Vielhaber
Fon: 0 30 – 62 70 48 02/ Fax: 0 30 – 62 70 48 03
email: bernd.vielhaber@snaflu.de

Lektorat: Helmut Hartl, München

Herausgeber:
Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger
Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin
Fon: 0 30 – 69 00 87-0/ Fax: 0 30 – 69 00 87 42
www.aidshilfe.de/ email: faxreport@dah.aidshilfe.de

BESTELLUNG / RÜCKFRAGEN

Bei technischen Problemen, Abobestellung oder –
änderung wenden Sie sich bitte an Uli Sporleder
(email: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de)

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.
Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse, BLZ 100 500
00

WICHTIGE HINWEISE!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhalts-
stoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die
bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Waren-
namen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekenn-
zeichnet; es darf daher nicht angenommen werden,
dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um
freie Warennamen handelt. Redaktion und Heraus-
geber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit
der Angaben und haften nicht für Schäden durch et-
waige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Le-
sern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der
Herstellerfirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesonde-
re dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll,
mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde
Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

**Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung,
Abbott GmbH, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers
Squibb GmbH, DuPont Pharma GmbH, Gilead
Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche AG,
MSD Sharp & Dohme GmbH**

INHALT

FDA lässt Fos-Amprenavir (Handelsname Lexiva) zu	2
Sex, Drugs, and Viral Escape – Bericht vom XII International HIV Drug Resistance Workshop (10. – 14. Juni 2003, Los Cabos, Mexiko) – Teil 1	4
Warnhinweis	4
Mit resistenten Stämmen ein hohes Risiko eingehen.....	5
Kommentar der Redaktion	5
Persistierende primäre Resistenzmutationen	9
Trends bei der Übertragung in Europa und Nord-Amerika.....	10
Bibliographie	12



FDA lässt Fos-Amprenavir (Handelsname Lexiva) zu

Die [US-amerikanische Zulassungsbehörde] Food and Drug Administration (FDA) hat am 20. Oktober 2003 Lexiva (Fos-Amprenavir Kalzium) der Hersteller GlaxoSmithKline und Vertex Pharmaceuticals zugelassen.

Lexiva ist eine Medikamentenvorstufe von Amprenavir, einem Protease-Inhibitor, der zur Behandlung der HIV-1-Infektion eingesetzt wird. Lexiva wird im Körper von zellulären oder Serum-Phosphatasen schnell in Amprenavir umgewandelt.

Lexiva ist für die Behandlung HIV-infizierter Erwachsener in Kombination mit anderen anti-retroviralen Substanzen zugelassen. Die Zulassung erfolgte auf der Basis zweier Studien an antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten und einer Studie an Patienten mit PI-Erfahrung.

Studien an nicht vorbehandelten Patienten

In der Studie **APV30001** wurde Lexiva (1.400 mg; zwei Mal täglich [BID]) mit Nelfinavir (1.250 mg; zwei Mal täglich [BID]) bei 249 antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten verglichen. In beiden Studienarmen wurde zusätzlich Abacavir (300 mg; BID) und Lamivudin (150 mg; BID) verabreicht.

Der Prozentanteil der Patienten, deren Viruslasten bestätigt und bis Woche 48 anhaltend unter der Nachweisgrenze von 400 RNA-Kopien/ml. (50 RNA-Kopien/ml.) lag, betrug in der Lexiva-Gruppe 66 % (57 %) und in der Nelfinavir-Gruppe 52 % (42 %). In den 48 Wochen der Studie betrug der mediane Anstieg der CD4-Zellzahl in der Lexiva-Gruppe 201 Zellen/ μ l und in der Nelfinavir-Gruppe 216 Zellen/ μ l.

In der Studie **APV30002** wurde Lexiva (1.400 mg; einmal täglich [QD]) plus Ritonavir (200 mg; einmal täglich [QD]) mit Nelfinavir (1.250 mg; BID) bei 649 antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten verglichen. In beiden Studienarmen wurde zusätzlich Abacavir (300 mg; BID) und Lamivudin (150 mg; BID) verabreicht.

Der Prozentanteil der Patienten, deren Viruslasten bestätigt und bis Woche 48 anhaltend unter der Nachweisgrenze von 400 RNA-Kopien/ml. (50 RNA-Kopien/ml.) lag, betrug in der Lexiva-Gruppe 69 % (58 %) und in der Nelfinavir-Gruppe 68 % (55 %). In den 48 Wochen der Studie betrug der mediane Anstieg der CD4-Zellzahl in der Lexiva-Gruppe 203 Zellen/ μ l und in der Nelfinavir-Gruppe 207 Zellen/ μ l.

Studie an PI-erfahrenen Patienten

In der Studie **APV30003** wurden zwei unterschiedliche geboostete Lexiva-Dosierungen (Lexiva 700 mg plus Ritonavir 100 mg; BID oder Lexiva 1.400 mg plus Ritonavir 200 mg; QD) mit Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg; BID) an 315 Patienten nach virologischem Versagen unter einem oder zwei PI-haltigen Kombinationsbehandlungen verglichen.

Der Abfall der Viruslast über die Zeit (AAUCMB) zum Auswertungszeitpunkt Woche 48 (der Endpunkt, für den die Studie gepowert war) betrug $-1,4 \log_{10}$ RNA-Kopien/ml. in der Lexiva/Ritonavir BID Gruppe und $-1,67 \log_{10}$ RNA-Kopien/ml. in der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe.

Der Prozentanteil der Patienten, deren Viruslasten bestätigt und bis Woche 48 anhaltend unter der Nachweisgrenze von 400 RNA-Kopien/ml. lag, betrug in der Lexiva/Ritonavir-BID-Gruppe 58 % und in der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe 61 % (95 % Konfidenzintervall für diesen Unterschied: $-16,6 - 10,1$).

Der Prozentanteil der Patienten mit Viruslasten unter der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml. betrug in der Lexiva/Ritonavir-BID-Gruppe 46 % und in der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe 50 % (95 % Konfidenzintervall für diesen Unterschied: $-18,3 - 8,9$).



Nach 48 Wochen unter Therapie betrug der mediane Anstieg der CD4-Zellzahl 81 Zellen/ μ l in der Lexiva/Ritonavir BID-Gruppe und 91 Zellen/ μ l in der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe.

Folgende Aspekte sollten berücksichtigt werden, wenn die Initiierung einer Therapie mit Lexiva/Ritonavir bei PI-erfahrenen Patienten in Betracht gezogen wird:

- **Die Studie an PI-erfahrenen Patienten war nicht groß genug, um eine definitive Schlussfolgerung über die klinische Äquivalenz der Kombinationen Lexiva/ Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir ziehen zu können.**
- **Die einmal täglich Gabe von Lexiva plus Ritonavir ist bei PI-erfahrenen Patienten nicht empfehlenswert.**

Die am häufigsten vorkommenden, mit der Behandlung im Zusammenhang stehenden, Nebenwirkungen in den klinischen Studien zu Lexiva waren Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Arzneimittelexanthem. Diese Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis moderat ausgeprägt. Auf Grund der Nebenwirkungen brachen 6,4 % der Patienten in den Lexiva-Armen und 5,9 % der Patienten in der Vergleichsarmen die Therapie ab.

Lexiva ist in Tablettenform für die orale Einnahme in der Dosierung von 700 mg Fos-Amprenavir als Fos-Amprenavir Kalzium (äquivalent zu etwa 600 mg Amprenavir) verfügbar.

Lexiva-Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die empfohlene orale Dosis von Lexiva alleine oder in Kombination mit Ritonavir ist wie folgt:

Nicht vorbehandelte Patienten:

- Lexiva 1.400 mg BID (ohne Ritonavir)
- Lexiva 1.400 mg OD plus Ritonavir 200 mg QD
- Lexiva 700 mg BID plus Ritonavir 100 mg BID

Die geboostete BID-Dosierung wird von den Arzneimittelsicherheits- und Pharmakokinetik-Daten unterstützt.

PI-vorbehandelte Patienten:

- Lexiva 700 mg BID plus Ritonavir 100 mg BID

Eine QD-Gabe von geboostetem Lexiva wird bei PI-erfahrenen Patienten nicht empfohlen.

Ritonavir wird eingesetzt, um die Plasma-Konzentration von Lexiva zu erhöhen.

Für weitere Details über das Produkt, klinische Studien und die Indikation lesen Sie bitte die Fachinformation. [Das amerikanische Label ist entweder über die Webseite der FDA oder die amerikanische Webseite von GSK im pdf-Format herunterladbar.]

Richard Klein
Office of Special Health Issues
Food and Drug Administration

Kimberly Struble
Division of Antiviral Drug Products
Food and Drug Administration

Quelle: FDA



Sex, Drugs, and Viral Escape – Bericht vom XII International HIV Drug Resistance Workshop (10. – 14. Juni 2003, Los Cabos, Mexiko) – Teil 1

von Mark Mascolini mailmark@ptd.net

Warnhinweis

Bitte bedenken Sie beim Lesen dieses Artikels, dass er eine amerikanische Perspektive wiedergibt! Da die Redaktion des FaxReports noch nie zum Resistenzworkshop zugelassen worden ist, bleibt unglücklicherweise nur der Rückgriff auf die Sekundärliteratur um von diesem wichtigen Meeting zu berichten.

Die Redaktion sah sich gezwungen, den Text redaktionell zum Teil recht deutlich zu überarbeiten. So haben wir versucht, bestimmte gedankliche Muster zu entschärfen ohne sie jedoch völlig unkenntlich zu machen. Das hört sich erst mal sehr abstrakt an, aber hier zur Verdeutlichung ein Beispiel: Mark Mascolini titulierte druchgängig HIV-positive Menschen, die sich nicht an die (rigiden amerikanischen) Safes-Sex und Safer-Use-Regeln halten als „risk taker“. Im deutschen Kontext würden eher ihre ungetesteten oder HIV-negativen Counterparts so bezeichnet werden, sofern sie unsafes Sex oder unsafe Use praktizieren. Nicht nur, dass diese Formulierung nicht deskriptiv und wertfrei ist, sie suggeriert, dass Menschen mit HIV die Alleinschuldigen sind, auf deren Konto die Neuinfektionen zurückgehen. Diesen Gedankengang verfolgt Mark Mascolini konsequent in zum Teil sehr deutlicher Sprache. Unglücklicherweise lässt sich über die letzten Jahre anhand der sich verändernden amerikanischen Primärpräventionskampagnen gut nachvollziehen, dass dieses Muster – mit wachsenden Neuinfektionszahlen in den USA – völlig hoffähig ist und keineswegs zu einer zwingend notwendigen kollektiven Auseinandersetzung über (Selbst)Verantwortung führt – was ebenfalls beobachtbar zu einer wachsenden Diskriminierung von Menschen mit HIV/AIDS in den USA führt und – so die Überzeugung der DAH – keineswegs dazu geeignet ist, die Neuinfektionszahlen zu senken.

Dieser Konferenzbericht vom XII International HIV Drug Resistance Workshop (10. – 14. Juni 2003, Los Cabos, Mexiko) fasst Studien zur Transmission medikamentenresistenter HIV-Stämme, zu klinischen Implikationen der Superinfektion, zu Stärken und Schwächen der herkömmlichen Resistenztest-Assays, zu Therapieunterbrechungen, Resistenzen auf neue antiretrovirale Substanzen und anderes zusammen.

Sex war das zentrale Thema des Resistenzworkshops dieses Jahres. Die 200 anwesenden Kliniker und Wissenschaftler redeten nicht über viralen Sex – eine Bezeichnung, die Jaap Gouds im Zusammenhang mit der Rekombination zweier HIV-Stämme verwendete [1]. Sie redeten über den realen Sex zwischen Männern und Frauen und Männern und Männern. Michael Kozal (Yale University) benannte seinen Vortrag, der die vielleicht wichtigste klinische Studie dieses Workshops präsentierte, kurzerhand in „Sex, Drugs and Resistance“ um und inspirierte so den Titel dieses Artikels. Diese Studie war allerdings nur eine von mehreren, die die verflochtenen Verbindung zwischen diesen drei „Autobahnen“ [im Original „high-speed highways“] untersuchten.

Einige Arbeitsgruppen stellten zu Superinfektionen die wichtige (wenn auch nicht ganz neue) Frage, ob sie nicht doch sehr viel häufiger vorkommt, als bislang angenommen, andere fanden bei der Übertragung medikamentenresistenter HIV-Stämme wenig ermutigende Trends. Ein gewitztes mathematisches Modell legte nahe, wie die Infektion mit Herpes Simplex Virus Typ 2 (HSV-2) die Verbreitung medikamentenresistenter HIV-Stämme beschleunigt, während die Ergebnisse eine ganze Reihe von Studien die geringe Verlässlichkeit einiger Resistenztest-Assays unterstrichen. Auf dem Workshop gab es auch eine Reihe potenziell guter Nachrichten – meistens bezogen sie sich auf neue antiretrovirale Substanzen und die genotypischen Resistenztests. Eine interessante Studie legte nahe, dass Tenofovir einen potenten antiviralen Partner hat – die CD8-Zellen.



Die bleibende Sorge, die der diesjährige Resistenzworkshop hinterlassen hat, ist allerdings keine Herausforderung für Laborwissenschaftler, Medikamentenentwickler oder Herren der Assays. Diese Sorge betrifft die HIV-behandelnden Ärzte und deren Patienten: Wenn beide nicht bald anfangen risikoreiche Verhaltensweisen zu verändern, wird die Epidemie in den Industrienationen schnell wieder neuen Schwung erhalten und unvermindert in anderen Ländern weiterlaufen. Die Viren, die diese neue Welle auslösen, werden allerdings gefährlicher sein.

Mit resistenten Stämmen ein hohes Risiko eingehen

Michael Kozal baute seine Analyse von risikoreichem Sexualverhalten, intravenösem Drogenkonsum und medikamentenresistenten Viren auf dem Options-Project auf, einer 18-monatigen randomisierten Studie über ärztliche Taktiken zur Reduktion der HIV-Transmission [2]. Genotypische Analysen der Virusisolate von 334 Patienten, die in Hartford und New Haven behandelt wurden, wurden ebenso wie in die Analyse einbezogen, wie mittels Interviews gewonnener soziodemographischer Daten, Angaben zum Sexualverhalten und sonstige Variablen. Die Kohorte bestand aus 182 Männern und 152 Frauen. 40 % waren Afroamerikaner, 32 % Latinos und 22 % Weiße. Der größte Teil der Studienteilnehmer (46 %) infizierte sich [im Original wurde infiziert] mit HIV via heterosexuellem Geschlechtsverkehr; 40 % über IVDU und 9 % über schwulen Sex. Diese Kohorte repräsentiert das neue Gesicht der US-amerikanischen Epidemie.

Die Prävalenz medikamentenresistenter HIV-Stämme ließ sich nicht nach Geschlecht, Übertragungsweg oder Lebensalter unterscheiden. Sie unterschied sich jedoch signifikant ($p = 0,024$) nach ethnischer Herkunft. In der Subgruppe derjenigen, die zum Auswertungszeitpunkt eine antiretrovirale Therapie einnahmen ($n = 220$), wurde mittels genotypischem Resistenztest bei

- 20 % der Weißen
- 26 % der Afroamerikaner und
- 41 % der Latinos

medikamentenresistente HIV-Stämme festgestellt.

Die Adhärenz – als von den Patienten berichtete, in den letzten 7 Tagen vor Befragung nicht eingenommene Dosen gemessen – war in der Gruppe der Weißen (27 % berichteten nicht eingenommene Dosen) tendenziell besser, als in der Gruppe der Afroamerikaner (42 %) oder Latinos (48 %) ($p = 0,064$).

Riskanter Sex wurde definiert als ungeschützter Anal- oder Vaginalverkehr sowie ungeschützter Oralverkehr [siehe dazu der Kommentar der Redaktion weiter unten] mit einer HIV-negativen Person oder einer Person mit nicht bekanntem HIV-Status. Kozal berichtete, dass 75 Studienteilnehmer – fast ein Viertel der Kohorte – unsafes Sex praktizierten. In der Gruppe derjenigen mit nicht nachweisbarer Viruslast, war unsafes Sex genauso verbreitet, wie in der Gruppe mit nachweisbarer Viruslast (22 % versus 23 %). Das deutet darauf hin, dass die Viruslast nicht als Surrogat-Marker für Safer-Sex oder unsafes Sex gelten kann. Von denjenigen Studienteilnehmern, die unsafes Sex praktizierten, hatten 18 (5 % der gesamten Kohorte) medikamentenresistente HIV-Stämme.

Kommentar der Redaktion

Nach 20 Jahren HIV-Prävention scheinen viele der amerikanischen Wissenschaftler immer noch nicht wirklich gelernt zu haben. Es gibt keinen sicheren (im Sinne von risikofreiem) Sex, daher ist jeder Sex per se riskant. Die Frage ist nur, wie riskant. Das Zusammenfassen ungeschützter analer und vaginaler Penetration mit oralem Sex ist für die Erarbeitung differenzierter Analysen oder Präventionsbotschaften mit Nichts zu begründen (zumindest nicht mit wissenschaftlichen Daten) und absolut destruktiv.



Dazu kommt noch, dass weder eine Subgruppen-Analyse (etwa alle Risiken versus Einzelrisiken) angefertigt worden ist, und traditionell auch nicht zwischen dem so genannten „dry oral sex“ (Oralverkehr ohne Ejakulation – also raus bevor es kommt) und „wet oral sex“ (Spermaschlucken) unterschieden wird. Dies ist umso ärgerlicher, als es einige wenige amerikanische Arbeitsgruppen gibt, die dieser Vernebelungstaktik nicht folgen und in sehr differenzierten Studie zur Übertragungswahrscheinlichkeit beim Oralverkehr immer und immer wieder die gleichen Ergebnisse produzieren – nämlich, dass Oralverkehr statistisch kein erstzunehmendes Übertragungsrisiko bedeutet. Die Serokonversionsraten in diesen Studien liegen zwischen 0 % und 0,06 %. Und – wiederum statistisch – ist selbst das Spermaschlucken weniger riskant, als ein Geschützter Analverkehr (!). Diese – auf den ersten Blick kaum nachvollziehbaren – Ergebnisse kommen auf Grund einer recht hohen Rate des Kondomversagens in den USA zu Stande. Bei detaillierten Analysen der Risikofaktoren für Kondomversagen steht die falsche Anwendung an oberster Stelle, die wiederum maßgeblich in Abhängigkeit vom Grad des Alkohol- und Drogenkonsums steht.

Kozal zählte 1.126 ungeschützte sexuelle Kontakte in den drei Monaten vor dem Befragungszeitpunkt. Das bedeutet im Durchschnitt fünf ungeschützte Sexualkontakte pro Person pro Monat. 207 (18 %) dieser ungeschützten Sexualkontakte entfielen auf Menschen mit medikamentenresistenten HIV-Stämmen. Die Anzahl der HIV-exponierten Partner/innen während dieser drei Monate betrug 191 – 31 von ihnen (16 %) hatten Geschlechtsverkehr mit einem Infizierten mit medikamentenresistentem HIV.

In der Kohorte waren 50 Menschen, die in den drei Monaten vor der Befragung unsafes intravenösen Drogenkonsum praktiziert hatten (gemeinsames Benutzen von Spritzen und/oder anderem Equipment). 3 dieser 18 Studienteilnehmer hatten medikamenten-resistente HIV-Stämme. Etwa 1 % der gesamten Kohorte hatten also also medikamenten-resistente HIV-Stämme und praktizierte unsafes Use.

Kozal hatte noch nicht untersucht, ob diese drei Drogengebraucher mit medikamentenresistenten HIV-Stämmen auch unter den 18 Studienteilnehmern waren, die ungeschützten Geschlechtsverkehr praktizierten. Ist dem nicht so, sind in der Kohorte 21 Teilnehmer (6 %) eine Quelle für die Weitergabe medikamentenresistenter HIV-Stämme via sexueller Kontakte oder unsafem Use. Obwohl diese Gruppe verhältnismäßig klein ist, beobachtete Kozal, dass sie eine unverhältnismäßig hohe Anzahl von Menschen medikamentenresistenten HIV-Stämmen aussetzt. So erschreckend wie diese Zahlen auch sein mögen, sie sollten nicht von der hohen Zahl HIV-Infizierter in dieser Kohorte ablenken – eine/r von vieren –, die (resistente Viren hin oder her) jede Woche Sexualpartner einer HIV-Infektion aussetzen.

Wir wissen seit Jahren, dass Menschen ungeschützten Geschlechtsverkehr haben und gemeinsam Nadel/Spritzen etc. benutzen – ebenso wie wir seit Jahren wissen, dass HIV-Infizierte medikamentenresistente Viren beim Sex oder needle-sharing übertragen. Warum ist diese Studie also so bedeutend?

Sie ist die erste Studie, die drei Gruppen – die in früheren Untersuchungen immer separat untersucht worden sind – zusammenführt: Menschen, die riskantes Verhalten an den Tag legen [im Original: „people who succumb to risky behavior“], ihre HIV-negativen Kontaktpersonen und die Subgruppe derjenigen mit medikamentenresistenten HIV-Stämmen, so Kozal in einem Interview.

Eins der wesentlichen Ergebnisse – dass eine kleine Gruppe von Menschen mit medikamentenresistenten HIV-Stämmen eine relativ große Zahl von Partner/innen mutierten Viren aussetzt – ist möglicherweise ein gute Nachricht. Gut in einem Sinn, fügte Kozal hinzu. „Es sollte nicht allzu schwer sein, den verhältnismäßig wenigen Patienten die ein Risikoverhalten an den Tag legen, zielgenaue Präventionsbemühungen angedeihen zu lassen,“ schlug er vor. „Es ist eine so kleine Minderheit der Population.“ Kozal betonte allerdings, dass das menschliche Verhalten sehr schwer zu verändern sei und Behandler erprobte Präventionsstrategien benötigen, um diesen Patienten zu helfen. Die Ergebnisse der Option Project Studie sollten hier Einblicke ermöglichen.



Das andere zwingende Ergebnis – dass etwa ein Viertel der sich in ärztlicher Behandlung befindenden Menschen mit HIV regelmäßig andere einer HIV-Exposition aussetzen – sollte in allen HIV-Patienten behandelnden Einrichtungen die Alarmglocken schrillen lassen. „Ich glaube nicht, dass Ärzte wissen, wie oft das wirklich passiert – und es passiert sehr häufig,“ meinte Kozal im Interview besorgt. Er stellte heraus, dass diese Menschen dazu tendieren, ihr riskantes Verhalten offen zuzugeben. „Wenn man sie befragt, sagen sie es einem,“ wie diese Studie zeigt. „Hat man eine gute Beziehung zu seinen Patienten und ist gut darin, deren Risikoverhalten zu eruieren,“ fuhr er fort „hat man eine hervorragende Möglichkeit, den Versuch zu machen, dieses Verhalten zu minimieren.“ Kozal erinnerte daran, dass die Centers for Disease Control in Zusammenarbeit mit Externen planen, *Empfehlungen für die Integration der HIV-Prävention in die medizinische Versorgung von HIV-infizierten Patienten* zu veröffentlichen – eine Pflichtlektüre für jeden, der im HIV-Bereich arbeitet.

Die Gegend um New Haven / Hartford ist sicherlich eine Gegend, in der eine nicht unerhebliche Anzahl sozial benachteiligter, armer Menschen leben, die auf Grund von Arbeitslosigkeit usw. genügend Zeit für Drogenkonsum und riskanten Sex haben. In Städten lebende Afro-amerikaner und Latinos sind aber wohl kaum die einzige Gruppe HIV-Positiver, die sich offensichtlich wenig dafür interessieren, welche persönliche Rolle sie bei der Ausbreitung der Epidemie spielen. Wenn die Workshop-Teilnehmer die [zum Zeitpunkt des Workshops] letzte Ausgabe des *JAIDS* gesehen hätten, hätten sie dort vier Artikel über hochriskanten Sex in Baltimore, San Francisco und Miami Beach lesen können [3 – 6]. Wenn sie die Juni-Ausgabe des Wissenschaftsmagazins *American Journal of Public Health* gelesen hätten, hätten sie einen Artikel über eine Untersuchung in sechs Städten an 4.295 HIV-negativen schwulen Männern lesen können – etwa die Hälfte von ihnen hatte in den sechs vorherigen Monaten ungeschützten rezeptiven Analverkehr [7]. Die Studie in San Francisco und Miami fokussierte ebenfalls Schwule (Tabelle 1)

Tabelle 1: Hochriskanter Sex und HIV: fünf US-amerikanische Studien

Autor	Studienzentrum/-zentren	Studientyp (Jahr)	Population(en)	Hauptergebnisse
Erbelding [3]	Baltimore	auf Patientenakten basierende Kohorte (1993-1998)	Menschen mit HIV, die eine STD-Klinik aufsuchten (796 Männer, 354 Frauen)	Nach dem ersten Besuch hatten 14 % der Männer und 12 % der Frauen eine spätere STD-Diagnose
Chu [4]	San Francisco	anonymer Fragebogen	schwule Männer (837)	76 % hatten in den sechs Monaten vorher Analverkehr, die Hälfte ohne Kondom; Analverkehr und HIV-Infektion waren prädiktiv für den Einsatz von Viagra
Webster [5]	Miami Beach	Household probability sample	18- bis 29-jährige schwule Männer (100)	45 % hatten in den vorhergehenden 12 Monaten ungeschützten, 31 % außerhalb der Partnerschaft; 15 % waren HIV-positiv



Chen [6]	San Francisco	Interviews in der Schwulenszene (1999-2001)	schwule Männer (10.579)	Die Rate des ungeschützten Analverkehrs mit einem möglicherweise serodiskordantem Partner stieg von 11 % in 1999 auf 16 % in 2001.
Koblin [7]	Boston, Chicago, Denver, New York, San Francisco, Seattle	randomisierte Studie zu auf Veränderung des Verhaltens abzielenden Interventionen	HIV-negative schwule Männer (4.295)	48 % hatten in den vorhergehenden sechs Monaten ungeschützten rezeptiven Analverkehr, und 55 % ungeschützten insertiven Analverkehr

STD = sexually transmitted disease

Eine auf dem Workshop präsentierte Studie der Centers for Disease Control ergab, dass schwule Männer und Weiße insgesamt ein höheres Risiko haben, sich mit einem medikamentenresistenten HIV-Stamm zu infizieren [8]. In diese Studie wurden 1.082 Teilnehmer aus 10 Städten (Denver, Detroit, Grand Rapids, Houston, Miami, Newark, New Orleans, New York, San Diego und San Francisco) eingeschleust. Sie wurden alle innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn mit HIV infiziert [ein wunderschönes Beispiel für das zu Beginn monierte Muster – in Deutschland würde man wohl eher formulieren: Sie haben sich alle in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mit HIV infiziert.] keiner der Studienteilnehmer hat antiretrovirale Substanzen eingenommen. In der Kohorte waren 46 % Afroamerikaner, 27 % Weiße und 22 % Latinos. Der größte Teil (46 %) wurde während schwulen Sexes mit HIV infiziert [sic!], 44 % über heterosexuelle Kontakte und 10 % über Drogenkonsum.

Die Prävalenz primärer Mutationen die eine Resistenz gegen Protease-Inhibitoren (PIs) oder Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) bedingen betrug insgesamt 8,3 % und 11,4 % bei den 182 Frischinfizierten. Die Rate der primären Resistenzen stieg von 4,4 % in 1997/1998 auf 9,1 % in 1999 und sank in 2000/2001 dann wieder auf 8,2 % ab. Bei den Männern erhöhte die Zugehörigkeit zur weißen Rasse die Wahrscheinlichkeit, mit medikamentenresistentem HIV infiziert zu sein um den Faktor 1,6 und Sex mit Männern haben um den Faktor 2,1. Diane Bennett und Kollegen fanden keine derartige Korrelation bei Frauen. Sie war der Überzeugung, dass die – in dieser Studie im Vergleich zu anderen US-Studie – insgesamt niedrigere Rate primär medikamentenresistenter HIV-Stämme auf eine größere Diversität der Studienpopulation zurückzuführen ist (höherer Frauenanteil, höherer Anteil heterosexueller Männer, höherer Anteil von Afroamerikanern und Latinos, deren Partner keine resistenten Viren haben).

Eine zu starke Fokussierung der HIV-Transmission hinterlässt manchmal den Eindruck, als ob das Retrovirus in einer „splendid isolation“ durch die Populationen saust. Aber die Ausbreitung von HIV wird natürlich durch eine Vielzahl an Wirts- und Umweltfaktoren gefördert oder behindert. Einer der Faktoren, der sowohl in Industrienationen als auch in armen Ländern vorkommt, ist das Herpes Simplex Virus Typ 2 (HSV-2). Mittels eines mathematischen Modells stellte Sally Blower (University of California, Los Angeles) dar, wie die HSV-2-Epidemie die Ausbreitung von HIV beschleunigt [9].



Sie bildete das Modell um zu berechnen, wie verschiedene HSV-2-Raten sich auf drei Variablen auswirken:

- Verdoppelungszeit der HIV-Epidemie;
- durchschnittliche Anzahl der sekundären HIV-Infektionen, die durch einen HIV-Patienten verursacht werden;
- Anzahl der HSV-2 Infektionen.

Je weiter HSV-2 verbreitet ist – so die Ergebnisse von Blower – desto schneller breitet sich HIV aus. Liegt die Prävalenz für HSV-2 bei 25 %, verdoppelt sich die HIV-Epidemie in 1,3 Jahren. Liegt die HSV-2-Prävalenz allerdings bei 50 %, sinkt die Verdoppelungszeit von HIV auf 0,7 Jahre. Bei einer HSV-2-Rate von 25 % führt ein HIV-Infizierter zu 5,1 neuen HIV-Infektionen [In welchem Zeitraum? Lebenszeit, Jahr, Monat, Woche???]. Sind jedoch 50 % der Population mit HSV-2 infiziert, führt ein HIV-Patient zu 8,2 neuen Fällen. Innerhalb einer HSV-2-Epidemie erhöht sich die Anzahl der Infektionen in den ersten 10 Jahren der Herpes-Epidemie drastisch und verbleibt dann auf diesem Niveau für mindestens weitere 40 Jahre.

Da HSV-2 die Übertragbarkeit von HIV erhöht, könnte HSV-2 – so Blower – „die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Übertragung medikamentenresistenter HIV-Stämme substantiell erhöhen“. Wo immer Menschen wegen einer HIV-Infektion behandelt werden, argumentierte sie, sollten sie auch wegen einer HSV-2-Infektion behandelt werden.

Persistierende primäre Resistenzmutationen

Die epidemiologischen Berichte des Resistenz-Workshops zusammenfassend, sah Deenan Pillay (University College London) eine deutliche Veränderung im Verständnis medikamentenresistenten HI-Virus. Die Vorstellung, dass ein mutiertes Virus – wird es von einer Person auf eine andere übertragen – dort schnell zu seiner Wild-Typ-Form zurückkehrt, fängt an zu erodieren. Keine Studie zeigte das so deutlich, wie Susan Little's (University of California, San Diego) Analyse von 10 Patienten, bei denen im Mittel 55 Tage nach dem vermuteten Zeitpunkt ihrer primären HIV-Infektion medikamentenresistente HIV-Stämme gefunden wurden. 9/10 Patienten hatten Viren mit Mutationen die eine NNRTI-Resistenz bedingen, 3/10 hatten sowohl PI als auch NRTI-Mutationen und 2/10 hatten gegen alle drei Klassen resistente Viren. Alle 10 entschieden sich, nicht mit einer Therapie zu beginnen.

Virusstämme mit NNRTI-Mutationen hatten im Vergleich zu Wild-Typ-Stämmen eine erheblich erniedrigte Suszeptibilität gegenüber NNRTIs. Diese erniedrigte Suszeptibilität persistierte bis zu 200 Tagen. Bei einer Person, deren HIV die Kreuzresistenz-Mutation K103N zeigte, entwickelten sich bis zum Tag 400 ein Mix aus Wild-Typ und resistenten Viren. Erst nach dem Tag 1.000 war nur noch der Wild-Typ nachweisbar. Bei den anderen acht Personen mit NNRTI-Mutationen persistierten diese Mutationen – nur bei einigen Personen entwickelte sich ein Mix aus Wild-Typ und Mutanten.

Die gegen PIs resistenten Viren hatten sich bei den 3 Personen mit PI-Mutationen nach 64, 231 und 454 Tagen nicht wieder zu Wild-Typ-Viren zurückentwickelt. NRTI-Mutationen waren bei zwei Personen auch noch nach 65 und 191 Tagen nachweisbar. Nach 454 Tagen entwickelte sich bei einer Person ein Mix aus Wild-Typ und NRTI-resistenten Stämmen. Little konnte keine Beziehung zwischen der Raten des Durchwachsens des Wild-Typs und der Ausgangsviruslast herstellen, aber wahrscheinlich ist die Kohorte auch viel zu klein gewesen, um eine solche Beziehung darstellen zu können.

Warum sind diese Mutanten so penetrant? Eine mögliche Erklärung liegt in ihrer durchschnittlichen Replikationskapazität (RC) begründet, die im Vergleich zum Wild-Typ bei 87 % lag. „Das ist nicht gerade wenig,“ kommentierte Little. Der Wild-Typ scheint erhebliche Probleme damit zu haben, solche robusten Mutanten zu verdrängen.



Little meinte, ihre Ergebnisse hätten verschiedene Implikationen:

- Die relativ hohen RCs der übertragenen Mutanten legen nahe, dass der Selektionsdruck während der Übertragung Viren favorisiert, die sich gut vermehren können.
- Die Persistenz einer gemischten Viruspopulation aus K103N-Mutanten und Wild-Typ-Viren und die hohen RCs der Mutanten legen – trotzdem die Resistenz nur durch eine einzige Aminosäuresubstitution hervorgerufen wird – nahe, dass diese Mutation nur zu einer geringen Beeinträchtigung des Virus führt.
- Eine langsam laufende HIV-Infektion (eine persistierend niedrige Viruslast ohne Therapie) lässt vermuten, dass die Mutanten in den Geschlechtsorganen noch länger persistieren als im Blut.
- NRTI- und PI-Mutationen bilden sich nicht schneller zurück, als NNRTI-Mutationen.
- Die Persistenz von Medikamenten- oder Medikamentenklassen-resistenten HIV-Stämmen ermöglicht – in Situationen, in denen die Plasma-Viruslast standardmäßig sehr hoch ist – im großen Umfang die Weitergabe dieser Mutationen.

Der letzte Punkt sei nicht pure Spekulation, erklärte Little. Zwei der 10 Patienten in ihrer Studie haben die K103N von nicht vorbehandelten Patienten mit einer primären HIV-Infektion und einer Viruslast von 5,5 bzw. 6,3 log bekommen.

Die Studie von Susan Little ist nicht die erste, die ergab, dass sich medikamentenresistente HIV-Stämme während der primären HIV-Infektion weiterverbreiten. Ein Team aus Montreal berichtete von vier Fällen, bei denen medikamentenresistente HIV-Stämme über 36 Wochen bis zu 6,5 Jahren persistierten [11]. Zwei Personen in Vancouver infizierten sich [konsequenterweise schreibt der Autor im Originaltext „wurden infiziert“] mit resistenten Viren, die bei der einen Person 6 Monate und bei der anderen 3 Jahre nachweisbar waren. Kurz vor dem Resistenz-Workshop berichtete Stephen Taylor aus Birmingham den ersten (dokumentierten) Fall, bei dem ein resistenter Stamm von einem Mann auf einen zweiten übertragen wurde, der nun wiederum den Stamm an einen dritten weitergab [13]. Wie in Little's Beobachtungen auch, persistierte dieses NRTI-resistente Virus bei einer der drei Personen ohne den Selektionsdruck durch Medikamente.

Auf dem Workshop berichtete Constance Delaugerre (Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris) von zwei weiteren Fällen einer Übertragung von resistenten Virusstämmen, die auch nach der primären HIV-Infektion nachweisbar blieben [14]. Beide Personen infizierten sich [natürlich „wurden sie infiziert“] bei Sexpartnern mit einer hohen Viruslast unter versagenden Therapie-regimen. Das MDR-Virus der beiden Frischinfizierten wurde mit dem des Indexpatienten verglichen und es wurde eine Übereinstimmung von 97,7 % der *pol*-Gensequenz festgestellt. Keiner der beiden Frischinfizierten begann mit einer HAART. Zwei Jahre nach der Serokonversion war bei beiden Patienten das MDR-Virus immer noch nachweisbar. Eine Analyse der viralen DNA in PBMCs zeigte, dass die Mutationen auch dort nachweisbar sind und archiviert werden. Das legt nahe, dass – selbst wenn eine medikamentenempfindliche Wild-Typ-Population doch wieder durchwachsen sollte – die Resistenz aus den archivierten Erbinformationen wieder reaktiviert werden kann, sobald ein medikamentöser Selektionsdruck die Überlebenswahrscheinlichkeiten verändert. In der Tat hat die Therapie bei den beiden Patienten von Constance Delaugerre versagt, als sie sich schließlich zu einer Therapie entschlossen hatten.

Trends bei der Übertragung in Europa und Nord-Amerika

In Europa hat die Prävalenz der primären Resistenzen bei etwa 10 % ein Plateau erreicht – so die Ergebnisse der CATCH-Studie [15], die 596 Patienten einschloss. Annemarie Wensing (University Medical Center Utrecht) berichtete, dass die Rate in 15 Europäischen Ländern (europäische Länder, die in dieser CATCH-Auswertung eingeschlossen waren sind Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Griechenland, Italien, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Serbien-Montenegro, Spanien und Schweiz) und Israel von 14,5 % zwischen 1996 und 1998 auf 7,3 % zwischen 1999 und 2000 abgesunken ist ($p = 0,0001$) und zwischen 2001 und 2002 auf 9,5 % angestiegen ist ($p > 0,05$).



Insgesamt lag die Prävalenz in der CATCH-Studie bei 10 % – einem Wert, den einzelne Europäischen Studien ergaben. Ausnahmen machten eine kleine spanische Studie [16], die eine Prävalenz von 19 % ergab und eine britische Studie [17], die eine Prävalenz von 17 % ergab. (In der Tabelle sind die Ergebnisse der Studien überblickshaft dargestellt.) Die Studie von Robert Grant (Gladstone Institute) aus San Francisco ergab mit 26 % die höchste Prävalenz [18]. Sie stellte ferner fest, dass die Rate der NRTI-Resistenz absinkt, die der PI-Resistenz aber möglicherweise ansteigt.

Tabelle 2: Prävalenz der Resistenz bei akuten oder frischen Infektionen (basierend auf einer Tabelle, die von Deenan Pillay präsentiert wurde)

Autor (Abstract)	Studie	n	Infektion	Jahr	Prävalenz	Trend
Wensing (117)	CATCH (Europa und Israel)	596	<1 Jahr	96-02	10 %	
Bennett (119)	CDC (US)	182	STARHS	97-01	12 %	
Grant (120)	San Francisco	180	<1 Jahr	00-02	26 %	Absinken der NRTI Resistenz, Anstieg der PI Resistenz*
Jayaraman (121)	Kanada	144	STARHS	97-01	10 %	
Routy (122)	Montreal	170	<1 Jahr	96-03	12 %	
Chaix (123)	Frankreich	296	<6 Monate	01-02	11 %	Reduktion
Pillay (124)	Großbritannien	157	<18 Monate	96-03	17 %	Anstieg der NNRTI-Resistenz†
de Mendoza (130)	Madrid	74	<1 Jahr	97-02	19 %	

STARHS = serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion

* $p = 0.023$ für NRTIs, $p = 0.088$ für PIs.

† Die Prävalenz der NRTI-Mutationen ist seit 1996 nahezu unverändert, die Prävalenz der PI-Mutationen scheint 1999-2000 ihren Höhepunkt erreicht zu haben und die Prävalenz der NNRTI-Mutationen steigt weiterhin an.

Die von Land zu Land unterschiedlichen Raten sind möglicherweise auf mehr als nur die aktuellen Unterschiede bei der HIV-Inzidenz zurückzuführen. In seiner Zusammenfassung diskutierte Deenan Pillay vier Variablen, die die Ergebnisse solcher Studien beeinflussen können:

– Wann die Studie durchgeführt worden ist.

– Veränderungen in den Populationen mit einem Risiko für HIV. Beispielsweise fand Wensing heraus, dass Menschen, die mit dem Subtyp HIV-1 Clade B infiziert sind, ein doppelt so hohes Risiko haben, mit resistenten Stämmen infiziert zu sein, als Menschen, die mit anderen



Subtypen infiziert sind – möglicherweise deshalb, weil der Subtyp B viel länger behandelt wird. Je mehr unbehandelte HIV-Positive mit Non-B-Subtypen nach Europa kommen, wird das die Prävalenz der primären Resistenzen weiter nach unten treiben.

– *Wie die Studienpopulation rekrutiert worden ist.* Pillay stellte dar, dass Kohorten-Studien häufig „convenience samples“ sind – es werden die Patienten eingeschleust, die am verfügbaren sind, weil sie in Behandlung und rekrutierbar sind. Das scheint die Prävalenz nach oben zu treiben.

– *Welche Virusvarianten werden als resistente Mutanten definiert.* Pillay ist der Überzeugung, dass das die wichtigste Variable bei den Studien zu primären Resistenzen ist. Aus Bequemlichkeits- oder Übersichtlichkeitsgründen beziehen sich viele Forscher auf die Resistenz-Richtlinie der International AIDS Society (IAS)-USA [19]. Sie enthält aber zumindest eine Substitution – die V118I im Reverse Transkriptase-Gen – die von vielen Experten nicht als primäre Resistenzmutation betrachtet wird. Eine von David van de Vijver (University Medical Center Utrecht) durchgeführte statistische Analyse von 2.655 Subtyp B-Isolaten, ergab 23 PI-Mutationen [20]. Davon sind 11 nicht durch die IAS-USA sanktioniert. Seine Analyse ist also sensitiver als das IAS-USA Mutations-Set und genauso spezifisch bei der Detektion primärer Resistenzen. (Das von van de Vijver und Kollegen entdeckte Set an Mutationen ist im folgenden aufgelistet. Die nicht von der ISA-USA sanktionierten PI-Mutationen sind in **fett** hervorgehoben: **K20I/T**, **A22V**, **L23I**, L24I, D30N, V32I, L33F, **K45R**, M46I/L, G48V, I50V, F53L, I54V, **K55R**, **A71I**, **G73C**, **L76V**, V82A/F/T, I84V, **I85V**, N88S, L90M, **C95F**. van de Vijver und seine Kollegen der SPREAD Studie legten Wert auf die Feststellung, dass sie diese Mutationen und Mutations-Cluster aus Gründen der Verbesserung der epidemiologischen Arbeiten und nicht für die klinische Anwendung erarbeitet haben.)

Robert Grant fügte Pillays Liste der Variablen eine weiter hinzu: Die geringe Prävalenz in einigen Gegenden spiegelt möglicherweise nicht eine geringe Übertragungsrate wider, sondern ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Menschen, die mit resistenten Viren infiziert sind, nicht identifiziert werden.

Pillays Bericht fokussierte Großbritannien als einer der Nationen mit einer hohen und anhaltend hohen Rate primärer Resistenzen [17]. Bei 1.968 nicht vorbehandelten Patienten fand Pillay folgende Raten primärer Resistenzmutationen:

- 1996 – 1998: 10 %
- 1999 – 2000: 16 %
- 2001 – 2003: 17 %

Während die Raten der NRTI-Resistenzen stabil geblieben sind, scheinen die Raten der PI-Resistenzen in der Mitte der Periode ihren Höhepunkt erreicht zu haben. Die Rate der NNRTI-Mutationen steigt noch weiter an. Es ist schwer zu erklären, was die Ursache für diesen dubiosen Unterschied zwischen Großbritannien und anderen Industrienationen ist und ob diese britischen Daten in wenigen Jahren überall nachvollzogen werden können oder es bei einer auf die Insel beschränkten Erscheinung bleibt.

Bibliographie

- [1] Goudsmit J. Viral sex: the nature of AIDS. New York: Oxford University Press. 1997.
- [2] Kozal M, Amico KR, Chiarella J, et al. Patients with antiretroviral-resistant HIV infections engaging in high-risk transmission behaviour. 2003 Resistance Workshop abstract 116.
- [3] Erbeding EJ, Chung SE, Kamb ML., et al. New sexually transmitted diseases in HIV-infected patients: markers for ongoing HIV transmission behavior. *JAIDS* 2003;33:247-252.
- [4] Chu PL, McFarland W, Gibson S, et al. Viagra use in a community-recruited sample of men who have sex with men, San Francisco. *JAIDS* 2003;33:191-193.
- [5] Webster RD, Darrow WW, Paul JP, et al. HIV infection and associated risks among young men who have sex with men in a Florida resort community. *JAIDS* 2003;33:223-231.



- [6] Chen SY, Gibson S, Weide D, McFarland W. Unprotected anal intercourse between potentially HIV-serodiscordant men who have sex with men, San Francisco. *JAIDS* 2003;33:166-170.
- [7] Koblin BA, Chesney MA, Husnik MJ, et al. High-risk behaviors among men who have sex with men in 6 US cities: baseline data from the EXPLORE study. *Am J Public Health* 2003;93:926-932.
- [8] Bennett DE, Zaidi IF, Heneine W, et al. Prevalence of mutations associated with antiretroviral drug resistance among men and women diagnosed with HIV in 10 US cities, 1997-2001. 2003 Resistance Workshop abstract 119.
- [9] Blower SW, Porco T, Wang F, et al. Modelling the sexual synergy between HSV-2 and HIV-1 epidemics: implications for transmitted HIV resistance. 2003 Resistance Workshop abstract 131.
- [10] Little SJ, Dawson K, Hellman NS, et al. Persistence of transmitted drug-resistant virus among subjects with primary HIV infection deferring antiretroviral therapy. 2003 Resistance Workshop abstract 115.
- [11] Brenner BG, Routy JP, Petrella M, et al. Persistence and fitness of multidrug resistant human immunodeficiency virus type 1 acquired in primary infection. *J Virol* 2002;76:1753-1761.
- [12] Chan KCW, Galli RA, Montaner JSG, Harrigan PR. Prolonged retention of drug resistance mutations and rapid disease progression in the absence of therapy after primary HIV infection. *AIDS* 2003;17:1256-1258.
- [13] Taylor S, Cane P, Hué S, et al. Identification of a transmission chain of HIV type 1 containing drug resistance-associated mutations. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003;19:353-361.
- [14] Delaugerre C, Morand-Joubert L, Chaix ML, et al. Persistence of multidrug-resistant HIV-1 without any antiretroviral treatment 2 years after sexual transmission. 2003 Resistance Workshop abstract 80.
- [15] Wensing AMJ, van de Vijver DAMC, Asjo B, et al. Prevalence of transmitted drug resistance in Europe is largely influenced by the presence of non-B sequences: analysis of 1400 patients from 16 countries: the CATCH study. 2003 Resistance Workshop abstract 117.
- [16] de Mendoza C, Rodriguez C, Corral A, et al. Evidence for a different transmission efficiency for viruses with distinct drug-resistant genotypes. 2003 Resistance Workshop abstract 130.
- [17] Pillay D, Green H. The UK HIV Drug Resistance Database: development and use for national surveillance. 2003 Resistance Workshop abstract 124.
- [18] Grant RM, Liegler T, Spotts G, Hecht FM. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco, 2000-2002. 2003 Resistance Workshop abstract 120.
- [19] Hirsch MS, Brun-Vézinet F, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2000;282:2417-2426. A 2003 update of these guidelines does not tinker with the list of resistance mutations: Hirsch MS, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2003;37:113-128.
- [20] van de Vijver DAMC, Schuurman R, Nielsen C, et al. A systematic approach that identifies 11 new mutations as indicators of transmission of resistance. 2003 Resistance Workshop abstract 132.