

## Aidsbehandeling in Afrika: het risico van antiretrovirale resistentie

R.L.Hamers, R.Schuurman, M.van Vugt, I.Derdelinckx en T.F.Rinke de Wit\*

- In ontwikkelingslanden met een hoge hiv-1-prevalentie is de laatste jaren de implementatie van hiv-behandelprogramma's erkend als een prioriteit voor de volksgezondheid. Hierdoor neemt de beschikbaarheid van antiretrovirale combinatietherapie voor mensen met hiv/aids ook in Afrika ten zuiden van de Sahara in hoog tempo toe.
- Er wordt hierbij gebruikgemaakt van vereenvoudigde, gestandaardiseerde behandelrichtlijnen, ontwikkeld door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).
- De implementatie van hiv-behandeling in Afrika op grote schaal kampt echter met een aantal belangrijke beperkingen, zoals onder meer het ontbreken van adequate immunologische en virologische laboratoriummonitoring, onvoldoende ondersteuning van therapietrouw, kwetsbare gezondheidszorgsystemen en het gebruik van suboptimale medicijncombinaties.
- Ten gevolge van deze suboptimale behandelvoorwaarden bestaat er het risico op het ontstaan en de verspreiding van resistente virusvarianten, die verminderd gevoelig zijn voor de standaard gebruikte eerstelijnscombinatietherapie. Op de lange termijn heeft dit mogelijk negatieve gevolgen voor de successen van de behandelprogramma's.
- De WHO is initiatiefnemer van HIVResNet, een mondiale adviesgroep van deskundigen, die een wereldwijde strategie voor surveillance en preventie van antiretrovirale resistentie ontwikkelen.
- Het Nederlandse initiatief, 'PharmAccess African studies to evaluate resistance' (PASER) draagt bij aan deze strategie door de opbouw van een surveillancenetwerk in Afrika ten zuiden van de Sahara.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:2666-71

Afrika ten zuiden van de Sahara is de regio die het hardst wordt getroffen door de wereldwijde epidemie van het humane immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1). In 2006 leefde 63% (24,7 miljoen) van alle personen met hiv/aids in dat gebied; naar schatting raakten daar 2,8 miljoen volwassenen en kinderen geïnfecteerd en overleden er circa 2,1 miljoen aan de gevolgen van hiv/aids ([www.unaids.org/en/HIV\\_data/epi2006](http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006)).<sup>1</sup> Tussen de Afrikaanse subregio's bestaan er aanzienlijke verschillen in hiv-1-prevalentie. Zuidelijk Afrika is het epicentrum van de epidemie met 32% van alle personen met hiv/aids, 34% van alle aidsdoden en de hoogste nationale prevalentiecijfers (figuur a).<sup>1</sup>

De introductie van antiretrovirale combinatietherapie,

bekend als 'highly active antiretroviral therapy' (HAART), heeft de prognose en het welzijn van patiënten met hiv/aids in westerse landen sterk verbeterd.<sup>2</sup> Ook in ontwikkelingslanden met een hoge hiv-1-prevalentie is de laatste jaren de implementatie van hiv-behandelprogramma's erkend als een prioriteit voor de volksgezondheid. Dit blijkt onder andere uit het 'Treat 3 million by 2005' ('3 by 5')-initiatief, dat gelanceerd werd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en het Joint United Nations Programme on HIV/AIDS ([www.who.int/3by5/publications/documents/en/3by5StrategyMakingItHappen.pdf](http://www.who.int/3by5/publications/documents/en/3by5StrategyMakingItHappen.pdf)),<sup>3</sup> en ondersteund wordt door het Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, de Wereldbank en het President's Emergency Plan For AIDS Relief.

Het aantal patiënten met hiv/aids in Afrika ten zuiden van de Sahara dat toegang heeft tot behandeling met HAART is in de laatste drie jaar vertienvoudigd, van naar schatting 100.000 in december 2003 tot 1,3 miljoen personen in december 2006. Recente schattingen laten zien dat momenteel ongeveer 28% van de 4,8 miljoen Afrikanen die HAART nodig hebben, deze ook daadwerkelijk krijgt ([www.who.int/hiv/mediacentre/universal\\_access\\_progress\\_report\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/mediacentre/universal_access_progress_report_en.pdf)).<sup>4</sup> Met name de landen Botswana, Namibië, Zuid-Afrika, Zambia, Kenia, Malawi, Rwanda en Oeganda hebben een snelle uitbreiding van hiv-behandelprogramma's gerealiseerd, maar een aantal andere landen blijft sterk achter (zie figuur b).

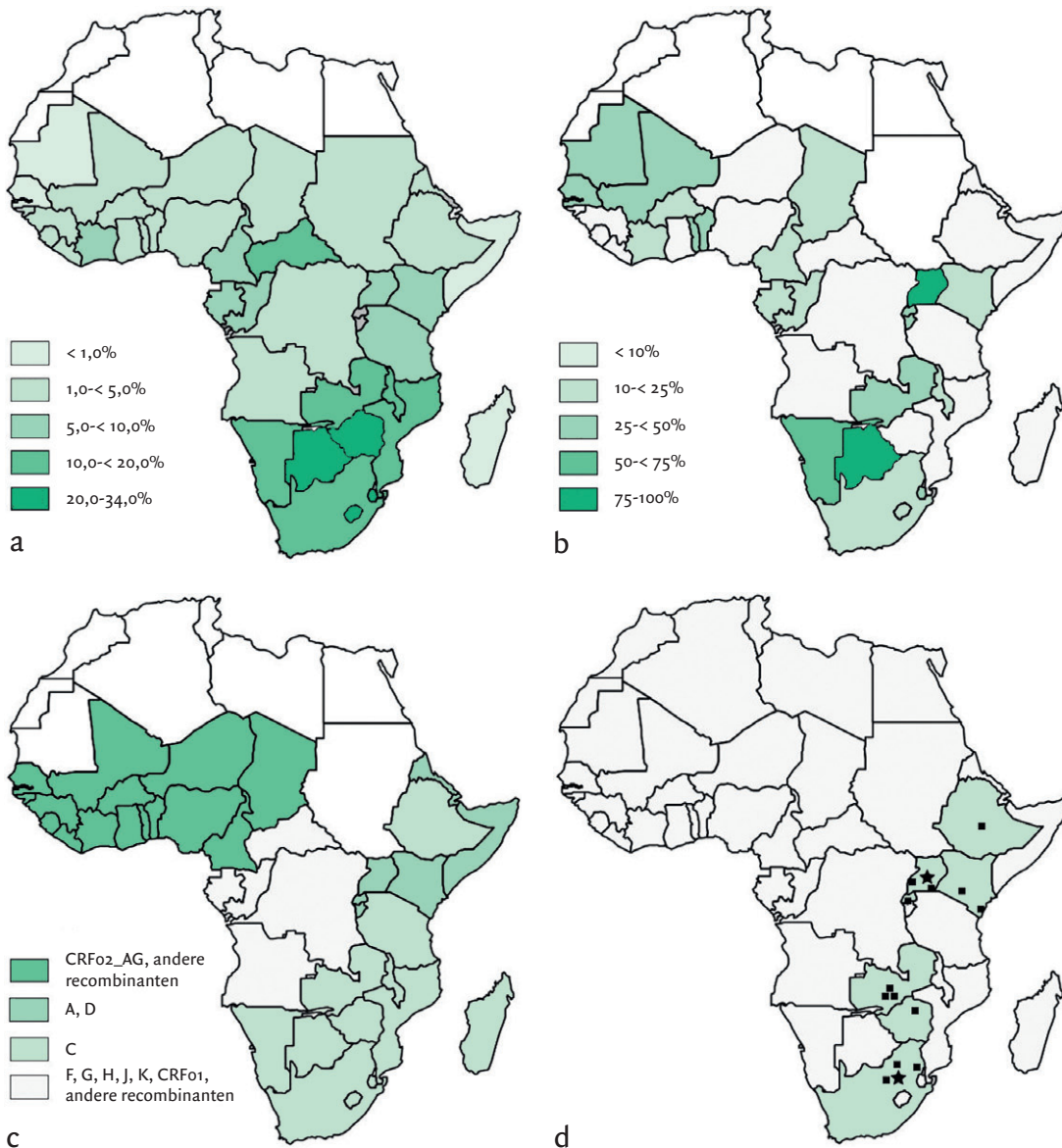
\* Namens het 'PharmAccess African studies to evaluate resistance' (PASER)-projectteam, waarvan de leden aan het einde van dit artikel worden vermeld.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Stichting PharmAccess International, Center for Poverty-related Communicable Diseases, Tr-220, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Hr.R.L.Hamers, arts-onderzoeker; mw.dr.M.van Vugt, internist-infectioloog; hr.prof.dr.T.F.Rinke de Wit, directeur Advocacy and Research. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Medische Microbiologie, Utrecht.

Hr.dr.R.Schuurman, moleculair medisch microbioloog; mw.dr.I.Derdelinckx, internist.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.T.F.Rinke de Wit ([t.rinkedewit@pharmaccess.org](mailto:t.rinkedewit@pharmaccess.org)).



Geografische kaarten van Afrika waarop staat aangegeven: (a) de hiv 1-prevalentie onder volwassenen per land (bron: Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), 2005); (b) het percentage volwassen patiënten met hiv/aids dat toegang heeft tot behandeling met HAART per land (WHO, 2005); (c) de geografische verdeling van de meest voorkomende hiv 1-subtypen; en (d) het intercontinentaal surveillance-netwerk in Afrika (PharmAccess African studies to evaluate resistance; PASER) van klinische centra (■) en referentielaboratoria (★) in ontwikkeling (juli 2007).

De implementatie van hiv-behandeling in Afrika op grote schaal kampt met een aantal belangrijke beperkingen. In de eerste plaats is het vaak niet haalbaar om de immunologische en virologische parameters in het bloed van de patiënt frequent te controleren om de effectiviteit van de behandeling in de gaten te houden. Dit komt door de hoge kosten van de laboratoriumtests, zoals die voor de bepaling van het CD4-getal en de virale lading,

en het ontbreken van de juiste laboratoriuminfrastructuur.

In ontwikkelingslanden worden door de WHO ontwikkelde, vereenvoudigde behandelrichtlijnen gebruikt. Bij deze zogenaamde 'public health approach' gaat men ervan uit dat het ontbreken van laboratoriummonitoring geen reden is om behandeling aan patiënten te onthouden. De richtlijnen zijn gebaseerd op een gestandaardiseerde eerste-

en tweedelijnscombinatietherapie, waarbij therapiewijziging ook kan plaatsvinden op geleide van klinische ziekteprogressie als enige criterium ([www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf)).<sup>5</sup>

Ten tweede zijn de gezondheidszorgsystemen in Afrika slecht ontwikkeld en hebben ze te kampen met hoge werkdruk en ernstige tekorten aan middelen en getraind personeel. De kans dat deze suboptimale behandelvoorwaarden leiden tot onvolledige onderdrukking van de virusreproductie is reëel. Het gevolg kan zijn dat er hiv-1-virusvarianten worden geselecteerd die door specifieke genmutaties verminderd gevoelig zijn voor de gebruikte antiretrovirale medicijnen. Als belangrijkste risicofactor voor resistentie geldt het onvoldoende of op incorrecte wijze innemen van de voorgeschreven antiretrovirale medicatie.<sup>6</sup> De successen van hiv-behandelprogramma's in Afrika ten zuiden van de Sahara worden derhalve bedreigd door het optreden en de verspreiding van resistentie.<sup>7</sup>

Tenslotte is de grote genetische diversiteit van hiv-1-subtypen, zoals die voorkomt in Afrika, een bijkomend vraagstuk (zie figuur c). Terwijl in Europa en Noord-Amerika hiv-1-subtype B het dominante subtype is, worden in Afrika verscheidene andere ('non-B'-)subtypen aangetroffen (zie hierna).<sup>8</sup> De mogelijke implicaties hiervan voor het ontstaan van resistentie is onderwerp van onderzoek.

In dit artikel geven wij een overzicht van de principes van antiretrovirale resistentie, de implicaties van de subtype-diversiteit, risicofactoren voor resistentie, de beschikbare resistentiegegevens uit Afrika en de relevantie voor de volksgezondheid. Daarnaast beschrijven wij strategieën voor surveillance en preventie van resistentie in ontwikkelingslanden.

#### PRINCIPES VAN ANTIRETROVIRALE RESISTENTIE: MUTATIE EN SELECTIE AAN HET WERK

De hoge replicatie- en mutatiesnelheid van hiv-1 resulteert in een grote genetische variatie in de viruspopulatie van een patiënt. De meest gebruikte antiretrovirale medicijnen zijn gericht tegen de hiv-1-enzymen 'reverse'-transcriptase en protease, die worden gecodeerd door het hiv-1-polymerasegen.

Behandeling met antiretrovirale therapie heeft als doel de virusreproductie te stoppen. Virusvarianten die door de aanwezigheid van specifieke genmutaties verminderd gevoelig zijn voor de antiretrovirale therapie kunnen ontsnappen aan de selectiedruk van de therapie en vervolgens uitgroeien tot de dominante viruspopulatie. Selectie van resistente virussen vindt vooral plaats bij onvolledige onderdrukking van de virusreproductie ten gevolge van subtherapeutische medicijnspiegels, zoals bij onvolledige therapietrouw en bij het gebruik van suboptimale medicijncombinaties.

Falen van de therapie manifesteert zich in eerste instantie door een toename van virusreproductie en het detecteerbaar worden van het virus in het bloedplasma (virologisch falen), vervolgens in een geleidelijke daling van het aantal CD4-cellen (immunologisch falen) en uiteindelijk in klinische ziekteprogressie en optreden van opportunistische infecties (klinisch falen). De meeste antiretrovirale medicijnen hebben elk een specifiek resistentieprofiel, dat al dan niet kruisresistentie tegen andere medicijnen kan induceren. Op dit moment zijn er meer dan 100 resistentiemutaties beschreven.<sup>9</sup> Wanneer resistente virussen ontstaan tijdens antiretrovirale therapie, spreekt men van secundaire resistentie. Wanneer er vervolgens overdracht plaatsvindt van een resistent virus naar een nieuw geïnfecteerde persoon die nog niet behandeld is, spreekt men van primaire resistentie. In beide gevallen kan de aanwezigheid van virusvarianten die resistent zijn tegen één of meer antiretrovirale medicijnen leiden tot een aanzienlijke beperking van de therapeutische opties voor de patiënt.<sup>10-12</sup>

#### HIV-1-SUBTYPEN EN RESISTENTIE

Hiv-1 wordt ingedeeld in drie fylogenetische groepen, te weten M, O en N. Groep M omvat meer dan 90% van alle hiv-1-infecties en is onderverdeeld in 9 subtypen (A-D, F-H, J en K) en een groot aantal recombinante vormen. Zoals gezegd, domineert in Europa en Noord-Amerika subtype B, terwijl op het Afrikaanse continent alle andere (non-B-)subtypen zijn vertegenwoordigd, met een specifieke geografische verdeling (zie figuur c).<sup>8</sup> In Afrika is subtype C verantwoordelijk voor 56% van alle infecties en dit subtype komt met name voor in zuidelijk en Oost-Afrika.

De beschikbare antiretrovirale medicijnen zijn primair ontwikkeld op basis van hun activiteit tegen subtype B-virussen. Hierdoor is de huidige kennis van resistentieprofielen en de klinische consequenties ervan in belangrijke mate beperkt tot dit subtype. Desalniettemin laat een toenemend aantal klinische studies zien dat HAART een vergelijkbare effectiviteit heeft bij Afrikaanse patiënten die geïnfecteerd zijn met een non-B-subtype.<sup>13</sup> Echter, gegevens over de effectiviteit op de lange termijn zijn vooralsnog niet voorhanden.

De genetische verschillen tussen de hiv-1-subtypen, met name in de genen die coderen voor de enzymen waartegen de antiretrovirale medicijnen zijn gericht, kunnen leiden tot verschillen in primaire medicijngevoeligheid, het spectrum van resistentiemutaties en de kans op het ontstaan van specifieke resistentiemutaties tijdens therapie.<sup>14-15</sup> In hoeverre dit gevolgen heeft voor de therapierespons en de behandelresultaten op de lange termijn, is vooralsnog onbekend en verdient nader onderzoek.

In vergelijking met westerse landen speelt er in ontwikkelingslanden een aantal factoren een rol die de kans op het ontstaan en de verspreiding van resistentie vergroten.

**Laboratoriummonitoring.** Terwijl in de westerse landen het frequent monitoren van het CD4-getal, de viruslading en resistentiemutaties een integraal onderdeel vormt van de hiv-behandeling, is dit vanwege hoge kosten in ontwikkelingslanden veelal niet haalbaar. Indien therapiewijziging geschiedt alleen op basis van klinische ziekteprogressie, leidt dit mogelijk tot het onterecht langdurig continueren van de falende eerstelijnscombinatietherapie met voortdurende selectie van steeds resistentere virusvarianten als gevolg.

**Therapietrouw.** Goede therapietrouw, een voorwaarde voor de langdurig effectieve behandeling van hiv/aids, is een moeilijke opgave voor patiënten, zowel in de westerse wereld als in Afrika. De grote schaal en de snelle uitbreiding van de Afrikaanse behandelprogramma's dragen het risico met zich mee dat er onvoldoende aandacht is voor de noodzakelijke begeleiding en ondersteuning van individuele patiënten.<sup>6</sup> Er is een dringende behoefte aan de ontwikkeling van effectieve methoden om therapietrouw te bevorderen die specifiek gericht zijn op de Afrikaanse patiënt.

**Kwetsbare gezondheidszorgsystemen.** Afrikaanse gezondheidszorgsystemen hebben te kampen met een beperkte capaciteit, tekorten aan goed opgeleid medisch personeel en onvoldoende ontwikkelde administratie- en controlesystemen. De kwaliteit van de hiv-behandeling wordt direct bedreigd door factoren zoals onvoldoende medische expertise, onderbrekingen in de aanvoer van medicijnen en reagentia voor laboratoriumbepalingen, gebrekkige controle van medicijnkwaliteit, onvoldoende ondersteuning van de therapietrouw door personeelstekorten, en uitval van laboratoriumapparatuur.

**Suboptimale medicijncombinaties.** De behandelrichtlijnen in ontwikkelingslanden zijn gebaseerd op het gebruik van een beperkt aantal eerstelijnsmedicijncombinaties die relatief goedkoop zijn en die op grote schaal in generieke vorm geproduceerd worden. De beperkte beschikbaarheid van alternatieve combinaties is nadelig voor bepaalde groepen patiënten, bijvoorbeeld patiënten met onderliggend leverlijden. Ook patiënten bij wie de eerstelijns therapie faalt, zijn hierdoor vaak aangewezen op een suboptimale tweedelijns-behandeling. Tenslotte hebben sommige van de in Afrika veelgebruikte middelen, zoals stavudine, ernstige bijwerkingen. Op de lange termijn kunnen deze een nadelig effect hebben op de therapietrouw en zo het ontstaan van resistentie bevorderen.

De gegevens over primaire en secundaire resistentie in Afrika ten zuiden van de Sahara zijn op dit moment beperkt. De eerste observationele cohortstudies uit Oeganda, Ivoorkust en Gabon toonden aan dat het gebruik van mono- of duotherapie in plaats van HAART zonder adequate klinische controle en laboratoriumcontrole resulteerde in het snel optreden van resistentie bij meer dan 50% van de patiënten.<sup>16-18</sup> Echter, cohortstudies in Senegal en Kameroen met patiënten die HAART gebruikten, bereikten virologische en klinische resultaten die vergelijkbaar zijn met die in westerse landen.<sup>19-20</sup> Gestandaardiseerde gegevens over behandelresultaten en het ontstaan van resistentie op de lange termijn zijn in Afrika nog niet voorhanden.

Primaire resistentie kan het best gedetecteerd worden bij nieuw geïnfekteerde, nog niet behandelde personen, aangezien na verloop van tijd de aanwezige resistente virussen door selectiemechanismen ondetecteerbaar kunnen worden voor de conventionele testmethoden. Echter, het genereren van betrouwbare gegevens over transmissie van resistentie in populaties wordt bemoeilijkt doordat hiv-infecties in Afrika vaak pas in een laat, symptomatisch stadium worden gediagnosticeerd. De beperkte, niet-representatieve studies die tot nu toe in Afrika zijn verricht laten weinig primaire resistentie zien,<sup>21-25</sup> maar interpretatie is lastig door heterogeniteit van de bestudeerde populaties en de mogelijkheid van onbekend gebruik van antiretrovirale medicijnen in het verleden. Ervaringen in de westerse landen, met een geschatte prevalentie van primaire resistentie van 9-20%,<sup>26-28</sup> wijzen erop dat een toename van het gebruik van antiretrovirale therapie in een populatie leidt tot een stijging van primaire resistentie. Ook hier geldt echter dat extrapolatie van deze gegevens naar Afrika lastig is. In tegenstelling tot in westerse landen, die een verleden hebben van uitgebreid gebruik van mono- en duotherapie in het pre-HAART-tijdperk, is dit gebruik in Afrika beperkt gebleven. Dit zou mogelijk een gunstig effect kunnen hebben op de prevalentie van primaire resistentie. Preliminair mathematische modellering voor Afrika voorspelt, bij gelijkblijvende beschikbaarheid van HAART en onveranderd seksueel gedrag, een blijvend lage prevalentie van primaire resistentie voor de komende 10 jaar.<sup>29</sup> Er is echter behoefte aan betere modellen, die specifiek zijn ontworpen voor de Afrikaanse epidemie.

Bij de grootschalige aanpak van het hiv/aidsprobleem in Afrika is het ontstaan van enige resistentie onvermijdelijk, gezien de hoge mutatiesnelheid van het virus en de noodzaak van levenslange behandeling. Als wij echter de bestaande risicofactoren in ogenschouw nemen, lijkt het reëel om de komende jaren rekening te houden met het ontstaan en de verspreiding van aanzienlijke resistentie tegen de



Huidige stand van zaken en doelstellingen van het intercontinentaal surveillancenetwerk in Afrika (PharmAccess African studies to evaluate resistance; PASER); weergegeven zijn de aantallen in de huidige situatie (2007) en zoals geformuleerd in de doelstelling voor 2010

	huidig (2007)	doelstelling (2010)
<b>personele capaciteit</b>		
artsen, verpleegkundigen en laboranten in netwerk onderwezen over resistentie en surveillance	40	100
<b>klinische capaciteit</b>		
betrokken landen	7	7-10
klinische centra in netwerk	11	13 (minimaal)
<b>observatieel onderzoek</b>		
patiëntcohorten (secundaire resistentie)	4	13
geïnccludeerde patiënten	250	3120
transversale studies (primaire resistentie)	0	6
geïnccludeerde patiënten	0	510
<b>laboratoriumcapaciteit</b>		
referentielaboratoria in netwerk	2	3 (minimaal)
laboratoria in schema voor kwaliteitscontrole	1	3 (minimaal)
aantal resistentiebepalingen	70	5000

standaard toegepaste eerstelijnscombinatietherapie. Indien de beschikbaarheid van adequate andere therapeutische opties beperkt blijft, als gevolg van hoge kosten, kan de gezondheidswinst die de laatste jaren is geboekt in belangrijke mate teniet worden gedaan.

#### STRATEGIEËN VOOR SURVEILLANCE EN PREVENTIE

De WHO heeft een mondiale adviesgroep ingesteld, bestaande uit clinici, epidemiologen en virologen, die samenwerken met gespecialiseerde laboratoria, universiteiten, overheden en niet-gouvernementele organisaties in het zogeheten HIVResNet. Dit samenwerkingsverband dient een strategie te ontwikkelen voor surveillance en preventie van antiretrovirale resistentie.<sup>30</sup> HIVResNet wil op mondiaal, regionaal en nationaal niveau een kosteneffectieve strategie invoeren om resistentie te beperken. Verder wil men de kwaliteit van behandelprogramma's bevorderen en betrouwbare resistentiegegevens verzamelen om beleidsmakers adequaat te informeren.

Een Nederlands initiatief, het 'Linking African and Asian societies for an enhanced response to HIV/AIDS' (LAASER)-programma, draagt bij aan deze strategie door middel van de opbouw van een intercontinentaal surveillancenetwerk in Afrika (het 'PharmAccess African studies to evaluate resistance'; PASER) (zie figuur d) en in Azië ('TREAT Asian studies to evaluate resistance'; TASER). De doelstelling van LAASER is om door de opbouw van een netwerk van klinische centra en gespecialiseerde laboratoria bij te dragen aan de ontwikkeling van een kennis- en capaciteitsinfrastructuur op het gebied van resistentie in ontwikkelingslanden.

In de aangesloten klinische centra zal observationeel onderzoek worden verricht. Het netwerk van laboratoria zal zich richten op kwaliteitsgecontroleerde resistentiediagnostiek en -onderzoek. Betrokken medici, verpleegkundigen en laboranten krijgen onderwijs over hiv-behandeling, resistentiepreventie en de klinische implicaties van resistentie. De tabel laat een overzicht zien van de huidige stand van zaken en de doelstellingen van het Afrikaanse netwerk PASER.

#### CONCLUSIES

Wijdverbreide resistentie tegen de standaard toegepaste eerstelijnscombinatietherapie zal mogelijk in de komende jaren een serieuze bedreiging gaan vormen voor de successen van de snel expanderende hiv-behandelprogramma's in Afrika, mede als gevolg van het ontbreken van adequate laboratoriummonitoring, onvoldoende ondersteuning van therapietrouw, kwetsbare gezondheidszorgsystemen en het gebruik van suboptimale medicijncombinaties. Het is derhalve van groot belang te investeren in de opbouw van een kennis- en capaciteitsinfrastructuur op het gebied van antiretrovirale resistentie. Om dit te bereiken werkt het HIVResNet van de WHO aan een gecoördineerde, mondiale strategie om resistentie in ontwikkelingslanden te bewaken en te voorkomen. Het LAASER-programma, een Nederlands initiatief, draagt bij aan deze strategie door de opbouw van een intercontinentaal surveillancenetwerk in ontwikkelingslanden in Afrika en Azië.

Het PASER-projectteam bestaat uit: T.F.Rinke de Wit, M.van Vugt, A.Plantenga, R.L.Hamers, M.Ede, C.Hesp, E.Straatsma, P.van Leeuwen, A.Kliphuis, J.Dekker (Stichting PharmAccess International); I.Derdelinckx, R.Schuurman (Universitair Medisch Centrum Utrecht), C.Wallis, W.Stevens (University of the Witwatersrand, Zuid-Afrika).

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: PASER is onderdeel van het programma 'Linking African and Asian societies for an enhanced response to HIV/AIDS' (LAASER), een samenwerkingsverband van het Aids Fonds, Stichting PharmAccess International, the Foundation for AIDS Research/TREAT Asia en International Civil Society Support. LAASER ontvangt een subsidie van het ministerie van Buitenlandse Zaken via het programma Thematische Medefinanciering (projectnummer 12454).

Aanvaard op 19 juli 2007

#### Literatuur

- 1 AIDS epidemic update. December 2006. WHO-UNAIDS report. Genève: WHO; 2006.
- 2 Palella jr FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.

- 3 Treating 3 million by 2005: making it happen. WHO-UNAIDS report. Genève: WHO; 2003.
- 4 Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: progress report, April 2007. Genève: WHO; 2007.
- 5 Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach, 2006 revision. Genève: WHO; 2006.
- 6 Gill CJ, Hamer DH, Simon JL, Thea DM, Sabin LL. No room for complacency about adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2005;19:1243-9.
- 7 Gupta RK, Pillay D. HIV resistance and the developing world. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29:510-7.
- 8 Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS*. 2006;20:W13-23.
- 9 Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. Fall 2006. *Top HIV Med*. 2006;14:125-30.
- 10 Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:2195-9.
- 11 Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, Liu L, Liegler T, Petropoulos CJ, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA*. 2002;288:181-8.
- 12 Derdelinckx I, Laethem K van, Maes B, Schrooten Y, Wit S de, Florence E, et al. Current levels of drug resistance among therapy-naive HIV-infected patients have significant impact on treatment response. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37:1664-6.
- 13 Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration. ART Cohort Collaboration (ART-CC) Groups. *Lancet*. 2006;367:817-24.
- 14 Kantor R, Katzenstein DA, Efron B, Carvalho AP, Wynhoven B, Cane P, et al. Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse transcriptase genotype: results of a global collaboration. *PLoS Med*. 2006;3(12):e540 [onlinetijdschrift].
- 15 Katzenstein D. Diversity, drug resistance, and the epidemic of subtype C HIV-1 in Africa. *J Infect Dis*. 2006;194(Suppl 1):S45-50.
- 16 Adjé-Touré C, Celestin B, Hanson D, Roels TH, Hertogs K, Larder B, et al. Prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients who have rebound in viral load while receiving antiretroviral therapy in the UNAIDS-Drug Access Initiative in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*. 2003;17(Suppl 3):S23-9.
- 17 Vergne L, Malonga-Mouellet G, Mistoul I, Mavoungou R, Mansaray H, Peeters M, et al. Resistance to antiretroviral treatment in Gabon: need for implementation of guidelines on antiretroviral therapy use and HIV-1 drug resistance monitoring in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:165-8.
- 18 Weidle PJ, Downing R, Sozi C, Mwebaze R, Rukundo G, Malamba S, et al. Development of phenotypic and genotypic resistance to antiretroviral therapy in the UNAIDS HIV Drug Access Initiative – Uganda. *AIDS*. 2003;17(Suppl 3):S39-48.
- 19 Bourgeois A, Laurent C, Mougnotou R, Nkoue N, Lactuock B, Ciaffi L, et al. Field assessment of generic antiretroviral drugs: a prospective cohort study in Cameroon. *Antivir Ther*. 2005;10:335-41.
- 20 Vergne L, Kane CT, Laurent C, Diakhaté N, Gueye NF, Gueye PM, et al. Low rate of genotypic HIV-1 drug-resistant strains in the Senegalese government initiative of access to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(Suppl 3):S31-8.
- 21 Somi G, Kibuka T, Diallo K, Tuhuma T, Kassim S, Bennett D, et al. Surveillance of transmitted HIV drug resistance among women attending antenatal clinics in Dar Es Salaam, Tanzania. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 25-28, 2007. Los Angeles: 2007.
- 22 Bussmann H, Novitsky V, Wester W, Peter T, Masupu K, Gabaitiri L, et al. HIV-1 subtype C drug-resistance background among ARV-naive adults in Botswana. *Antivir Chem Chemother*. 2005;16:103-15.
- 23 Toni T, Masquelier B, Bonard D, Faure M, Huet C, Caumont A, et al. Primary HIV-1 drug resistance in Abidjan (Côte d'Ivoire): a genotypic and phenotypic study. Primo-CI/PAC-CI Study Group. *AIDS*. 2002;16:488-91.
- 24 Toni TD, Recordon-Pinson P, Minga A, Ekouevi D, Bonard D, Bequet L, et al. Presence of key drug resistance mutations in isolates from untreated patients of Abidjan, Côte d'Ivoire: ANRS 1257 study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;19:713-7.
- 25 Vidal N, Mulanga C, Bazepeo SE, Mwamba JK, Tshimpaka J, Kashi M, et al. HIV type 1 pol gene diversity and antiretroviral drug resistance mutations in the Democratic Republic of Congo (DRC). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:202-6.
- 26 Little SJ, May S, Hecht F, Markovitz M, Daar ES, Kaldor J, et al. Increase in transmitted NNRTI drug resistance among recently HIV infected patients from North America and Australia. *Antivir Ther*. 2006;11: S110.
- 27 Ross LL, Florance A, Wine B, Craig C, Vavro C, McClernon D, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance-associated mutations in a large cohort of antiretroviral therapy (ART) naive HIV-infected individuals in the United States from 2000-2004. *Antivir Ther*. 2006;11:S120.
- 28 Wensing AM, Vijver DA van de, Angarano G, Asjö B, Balotta C, Boeri E, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis*. 2005;192:958-66.
- 29 Blower S, Bodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug-resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. *AIDS*. 2005;19:1-14.
- 30 Bertagnolio S, Sutherland D. WHO approach to track HIV drug resistance emergence and transmission in countries scaling up HIV treatment. *AIDS*. 2005;19:1329-30.

---

## Abstract

### Aids treatment in Africa: the risk of antiretroviral resistance

- In recent years, implementation of antiretroviral therapy in developing countries with a high prevalence of HIV-1 has been recognised as a public health priority. Consequently, the availability of antiretroviral combination therapy for people with HIV is increasing rapidly in sub-Saharan Africa.
- HIV treatment programmes are implemented according to the standardised, simplified public health guidelines developed by the World Health Organization (WHO).
- However, the implementation of treatment programmes in Africa is hindered by several factors, including the lack of adequate immunological and virological laboratory monitoring, insufficient support for adherence to therapy, vulnerable health care systems and the use of suboptimal drug combinations.
- These suboptimal treatment conditions increase the risk that resistant virus strains will emerge that are less susceptible to standard first-line combination therapy, thus threatening the long-term success of the treatment programmes.
- The WHO has initiated HIVResNet, an international expert advisory board that has developed a global strategy for surveillance and prevention of antiretroviral drug resistance.
- The Dutch initiative known as 'PharmAccess African studies to evaluate resistance' (PASER) is contributing to this strategy by creating a surveillance network in sub-Saharan Africa.

*Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007;151:2666-71