

Levetiden blandt personer med og uden hiv-infektion i Danmark 1995-2005

– sekundærpublikation

1. reservelæge Nicolai Lohse,
ph.d.-stipendiat Ann-Brit Eg Hansen, overlæge Gitte Pedersen,
overlæge Gitte Kronborg, overlæge Jan Gerstoft,
professor Henrik Toft Sørensen, professor Michael Væth &
overlæge Niels Obel

Odense Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afdeling

Resume

Den mediane overlevelse for hiv-patienter sammenlignet med baggrundsbeholdningen har tidligere været vanskelig at estimere. Ved at kombinere data fra Den Danske HIV Kohorte med Det Centrale Personregister var det muligt at foretage en sammenligning af overlevelsen blandt hiv-inficerede og ikke-hiv-inficerede personer. I årene 2000-2005 var den mediane restlevetid for en 25-årig 51 år for baggrundsbeholdningen og 39 år for en hiv-patient, der ikke samtidig havde hepatitis C-virus-infektion. Hiv-patienters forventede levetid er god, men langt fra normal.

At kende den forventede overlevelse for hiv-patienter har stor folkesundhedsmæssig betydning. I de senere år er dødeligheden faldet markant som følge af den effektive antiretrovirale kombinationsbehandling (*highly active antiretroviral therapy* (HAART)) [1]. I studier, hvor man har sammenlignet mortalitetsrater blandt hiv-patienter med alders- og kønsspecifikke rater i baggrundsbeholdningen, har man fundet en 3-10 gange øget dødelighed blandt velbehandlede patienter [2-4]. Dette relative mål for overdødeligheden er dog særdeles afhængigt af alderssammensætningen i studiepopulationen og siger ikke i sig selv noget om den forventede levetid. Vi ønskede derfor at estimere restlevetiden i hele den danske hiv-inficerede befolkning sammenlignet med baggrundsbeholdningen.

Metoder

Studiepopulation

Den Danske HIV Kohorte (DHK) indeholder kliniske og parakliniske data på hiv-patienter, der er blevet behandlet på et af de otte danske hiv-centre siden den 1. januar 1995 [5]. Hver hiv-patient, der var ældre end 16 år, blev matchet med op til 99 personer udtrukket fra Det Centrale Personregister i henhold til køn, alder (født i samme måned) og bopæl (samme kommune) på diagnosetidspunktet. Patienter med mindst en positiv hepatitis C-virus (HCV)-antistoftest eller et positivt resultat af en HCV-RNA-test blev betragtet som HCV-positive, og alle andre patienter blev regnet som HCV-negative. HCV-

antistoftest var udført på 88,4% af alle patienter og på 95,4% af alle patienter observeret i perioden 2000-2005.

Statistiske analyser

Vi beregnede Kaplan-Meier-overlevelsestabeller med alder som tidsskala. Hiv-patienter blev observeret fra diagnose-dagen eller fra første besøg i et hiv-center, hvis denne dato lå senere. Personer fra baggrundsbeholdningen blev observeret fra samme tidspunkt som deres matchede hiv-patient. Alle personer blev censored ved emigration eller den 1. maj 2005. Vi estimerede den mediane restlevetid og beregnede mortalitetsrater fra alderen 25 år for mænd og kvinder samt for undergrupperne af HCV-negative og HCV-positive personer. Vi lavede yderligere analyser for tre separate kalendertidsperioder: 1995-1996 (præ-HAART), 1997-1999 (tidlig HAART) og 2000-2005 (sen HAART), for fire perioder i forhold til tid på HAART og for fem perioder i forhold til tid siden hiv-diagnosen.

Vi brugte Stata software, version 9.0 (Stata Corp., College Station, Texas) til statistiske analyser. DHK er godkendt af Datatilsynet.

Resultater

Studiepopulation

Vi inkluderede 3.990 hiv-inficerede personer og 379.872 personer fra baggrundsbeholdningen. Den mediane observations-tid fra alderen 25 år var 5,8 personår (25-75 percentil: 2,2-9,9), hhv. 8,4 personår (25-75 percentil: 4,3-10,3). 3% var *lost to follow-up*. Efter introduktionen af HAART i 1996 sås en gradvis stigning i prævalensen af patienter, som var i antiretroviral behandling, op til over 75% i 2002-2004.

Overlevelse fra alderen 25 år

Fra alderen 25 år havde hiv-patienter en median restlevetid på 19,9 år (17,5 år for mænd og 24,2 år for kvinder), hvorimod personer fra baggrundsbeholdningen havde en median restlevetid på 51,1 år (50,8 år for mænd og 54,8 år for kvinder) (Tabel 1). I perioden sen HAART (2000-2005) var den mediane restlevetid for hiv-patienter øget til 32,5 år (32,1 år for mænd og 32,3 år for kvinder), og til 38,9 år (37,8 år for mænd og 40,1 år for kvinder), hvis man ekskluderede patienter med kendt HCV-infektion (Figur 1).

Mortalitetsrater pr. 1.000 personår

Mortalitetsraten var 43 pr. 1.000 personår (95% konfidens-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

interval (KI): 40-45) for hiv-inficerede personer, og 4,7 (KI: 4,6-4,8) for baggrundsbefolkningen (Tabel 1). Den højeste mortalitetsrate, 124 (KI: 112-137), sås i præ-HAART-perioden (1995-1996), faldende til 38 (KI: 33-43) i tidlig HAART-perioden (1997-1999), og til 25 (KI: 23-28) i sen HAART-perioden (2000-2005).

Vi fandt ingen ændring i dødeligheden fra første til tiende år efter hiv-diagnosen. I sen HAART-perioden (2000-2005) var mortalitetsraten 26 (KI: 19-34) i de første to år efter diagnosen, 17 (KI: 12-24) i tredje og fjerde år, 18 (KI: 13-25) i femte og sjette år, 21 (KI: 15-29) i syvende og ottende år, og 17 (KI: 11-25) i niende og tiende år efter diagnosen.

Blandt patienter i behandling med HAART var dødeligheden højest i det første år af behandlingen, 48 (KI: 40-57), faldende til 27 (KI: 22-32) i andet og tredje år, til 26 (KI: 21-32)

i fjerde og femte år, og til 26 (KI: 21-31) fra og med sjette år af HAART. Dødeligheden var endnu lavere blandt visse undergruppen af patienter, der var i behandling i sen HAART-perioden (2000-2005).

Personer med samtidig hiv- og HCV-infektion havde betydelig højere mortalitetsrate end hiv-patienter uden HCV, 59 (KI: 52-67) hhv. 39 (KI: 36-42), og forskellen var endnu tydeligere i sen HAART-perioden (2000-2005), 57 (KI: 48-67) hhv. 19 (KI: 17-22).

Diskussion

I dette populationsbaserede kohortestudie estimerede vi medianrestlevetiden til mere end 35 år for en 25 år gammel hiv-patient, som har modtaget behandling i det 21. århundrede og ikke samtidig er inficeret med HCV. Vi formoder,

Tabel 1. Median restlevetid og mortalitetsrater fra alderen 25 år.

Variabel	Personår	Dødsfald	Mortalitetsrate pr. 1.000 personår (95% konfidensintervaller)			Median restlevetid efter alderen 25 år (95% konfidensintervaller), år		
			total	mænd	kvinder	total	mænd	kvinder
<i>Baggrundsbefolkning</i>	2.689.287	12.565	4,7 (4,6-4,8)	5,5 (5,4-5,6)	1,8 (1,7-1,9)	51,1 (50,9-51,5)	50,8 (50,4-51,1)	54,8 (53,4-∞)
<i>Hiv-patienter</i>	22.744	970	43 (40-45)	47 (44-50)	29 (25-34)	19,9 (18,5-21,3)	17,5 (15,4-19,3)	24,2 (21,6-26,6)
<i>HAART-periode</i>								
Ingen HAART	8.271	537	65 (60-71)	75 (68-82)	37 (30-46)			
1. år	2.605	124	48 (40-57)	51 (42-62)	35 (23-54)			
2.-3. år	4.534	121	27 (22-32)	28 (23-35)	21 (14-32)			
4.-5. år	3.570	92	26 (21-32)	26 (21-33)	25 (16-39)			
6. år og senere	3.764	96	26 (21-31)	27 (22-34)	18 (11-31)			
<i>Tid siden diagnose</i>								
1.-2. år efter diagnose	3.436	159	46 (40-54)	53 (44-62)	28 (19-42)			
3.-4. år efter diagnose	3.419	133	39 (33-46)	44 (36-53)	25 (17-38)			
5.-6. år efter diagnose	3.136	116	37 (31-44)	40 (33-50)	28 (19-42)			
7.-8. år efter diagnose	2.799	117	42 (35-50)	47 (39-58)	26 (16-41)			
9.-10. år efter diagnose	2.614	129	49 (42-59)	56 (46-67)	30 (19-47)			
<i>HCV-status</i>								
Positiv	4.149	246	59 (52-67)	68 (59-78)	44 (34-56)	17,6 (15,0-19,6)	15,3 (10,3-18,1)	21,6 (17,4-24,2)
Negativ	18.595	724	39 (36-42)	43 (40-46)	24 (19-29)	21,0 (19,3-23,2)	18,5 (16,0-20,6)	27,4 (23,6-35,0)
<i>Observationsperiode</i>								
1995-1996	3.242	402	124 (112-137)	136 (122-151)	78 (60-103)	7,6 (4,8-9,6)	5,5 (3,4-8,5)	11,0 (6,3-12,9)
1997-1999	5.857	222	38 (33-43)	41 (35-47)	28 (20-38)	22,5 (20,0-24,5)	22,1 (18,2-24,0)	24,6 (16,6-36,4)
2000-2005	13.644	346	25 (23-28)	27 (24-30)	20 (16-26)	32,5 (29,4-34,7)	32,1 (28,5-34,9)	32,3 (24,5-36,1)
<i>Hiv-patienter observeret i perioden 2000-2005</i>								
<i>HAART-periode</i>								
Ingen HAART	2.946	66	22 (18-29)	26 (20-34)	15 (9-26)			
1. år	1.073	46	43 (32-57)	50 (37-69)	24 (11-50)			
2.-3. år	2.464	57	23 (18-30)	23 (17-31)	23 (14-38)			
4.-5. år	3.398	81	24 (19-30)	24 (18-30)	24 (15-38)			
6. år og senere	3.763	96	26 (21-31)	27 (22-34)	18 (11-31)			
<i>Tid siden diagnose</i>								
1.-2. år efter diagnose	1.875	48	26 (19-34)	30 (22-40)	15 (8-31)			
3.-4. år efter diagnose	1.901	32	17 (12-24)	17 (11-26)	16 (9-32)			
5.-6. år efter diagnose	1.786	32	18 (13-25)	16 (11-25)	22 (12-40)			
7.-8. år efter diagnose	1.630	34	21 (15-29)	23 (16-33)	16 (7-33)			
9.-10. år efter diagnose	1.439	24	17 (11-25)	18 (12-29)	12 (5-30)			
<i>HCV-status</i>								
Positiv	2.245	127	57 (48-67)	59 (48-74)	52 (38-70)	19,6 (16,1-21,9)	19,3 (9,6-22,2)	21,1 (14,9-23,7)
Negativ	11.399	219	19 (17-22)	22 (19-25)	10 (7-15)	38,9 (35,4-40,1)	37,8 (34,3-40,0)	40,1 (35,0-∞)

HCV = hepatitis C-virus; HAART = highly active antiretroviral therapy.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

at dette estimat er robust, idet studiet indbefattede samtlige patienter, uden hensyn til værdien af prognostiske faktorer såsom CD4-celletal, hiv-RNA, sygdomsstadie, tidligere aids, behandlingskomplians eller tid på HAART. Trods de opmuntrende forventninger til overlevelsen viste studiet dog betydeligt højere mortalitetsrater blandt hiv-patienter end i baggrundsbefolkningen.

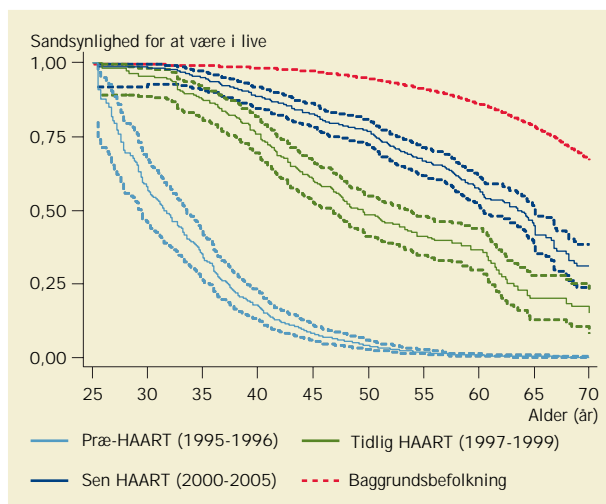
Restlevetiden hos hiv-patienter er estimeret i to tidligere studier, som dog havde nogle klare begrænsninger i forhold til vort studie. I et svejtsisk kohortestudie var resultaterne kun baseret på data op til 2001 og inkorporerede dermed ikke effekten af de behandlingsmæssige fremskridt, som er opnået siden da [3]. I et amerikansk studie blev levetiden estimeret ved hjælp af computermodeller [6], genereret ud fra data fra en selekteret multicenter hiv-kohorte, som endvidere krævede informeret samtykke af patienterne. Vort populationsbaserede design tillader os at fortolke vores fund som resultatet af den totale sundhedsindsats i et geografisk område (Danmark), og resultaterne kan derved internationalt fremstå som et eksempel på, hvad der er opnåeligt.

Dødeligheden kan sættes i perspektiv ved at sammenligne med dødeligheden blandt patienter med diabetes mellitus, den anden kronisk sygdom, som ses blandt yngre voksne. Alders- og kønsspecifikke mortalitetsrater for danske hiv-patienter i vort studie (data ikke vist) var kun en anelse højere end de tilsvarende rater for patienter med type 1-diabetes [7].

Styrker ved studiet var det populationsbaserede design, de ganske få patienter *lost to follow-up* og de mange patienter, som kom under observation kort tid efter hiv-diagnosen, hvilket gjorde det muligt at følge de fleste patienter fra før de startede HAART.

Trods de gode data havde vort studie begrænsninger. For det første baserede vi vores overlevelsesprognoser på den antagelse, at de observerede mortalitetsrater også vil gælde i fremtiden, idet den reelle maksimale observationstid for en enkelt patient ikke var over ti år. Vi fandt dog hverken øget dødelighed i løbet af de første ti år efter infektionen eller øget dødelighed efter længere tids behandling med HAART, og vi fandt en faldende dødelighed over kalendertid. Vi fandt således ikke tegn på, at HAART havde en aftagende *effectiveness*, som man kunne frygte kunne blive en følge af multiklassebehandlingssvigt, akkumulering af medicinresistens og langtidsbivirkninger [8]. Selv om vores forudsigelser rækker langt ud over den hidtidige erfaring med HAART, så vi altså ikke tegn på, at en 50 år gammel patient, som blev smittet for mange på siden, skulle have en højere dødelighed end en 50 år gammel nyligt inficeret patient.

For det andet kan der have været hiv-patienter, som ikke var med i studiet. Det kunne være patienter, som endnu ikke er behandlingskrævende, og som derfor har lavere dødelighed. Men det kunne også være patienter, som er behandlingskrævende, men som trods dette ikke søger behandling. Sidstnævnte patienter kunne meget vel tilhøre en gruppe, der har



Figur 1. Kumulativ overlevelseskurve fra alderen 25 år for hiv-patienter (der ikke samtidig har hepatitis C-virus-infektion) og personer fra baggrundsbefolkningen. Hiv-patienter er inddelt i tre observationsperioder i henhold til kalendertid. Stiplede linjer markerer 95% konfidensintervaller.

psykiske lidelser og stofmisbrug og som følge deraf har en højere dødelighed. Bias som følge af den formodet beskedne gruppe ikkeinkluderede hiv-patienter kunne således påvirke resultaterne i begge retninger.

For det tredje adskiller gruppen af hiv-inficerede sig fra baggrundsbefolkningen med hensyn til socioøkonomiske og adfærdsmæssige faktorer [5, 9]. At blive smittet med hiv er i sig selv et tegn på øget risikoadfærd, og hiv-patienter har formentlig et større forbrug af tobak og alkohol end baggrundsbefolkningen [10]. At matche baggrundsbefolkningen på køn, alder og bopæl kan delvist, men ikke fuldstændigt, korrigerer for disse faktorer. Eventuel rest-konfundering af livsstil ville føre til en overestimering af den observerede overdødelighed blandt hiv-patienter.

Overlevelsesestimererne i vort studie afhænger af fortsat behandlingssucces ud over de ti års erfaring med HAART. Endvidere må man formode, at vores resultater set i internationalt perspektiv repræsenterer et *best-case scenario*, idet vi har let adgang til HAART og hiv-omsorg i Danmark. Ikke alle undergrupper af patienter har samme prognose, og behandlingen skal tilpasses den enkelte i henhold til en individuel risikovurdering. Resultaterne af vort studie tyder på, at de fleste unge med hiv-infektion kan forvente at overleve i mere end 35 år. En fortsat indsats er dog nødvendig for yderligere at reducere dødeligheden for disse patienter.

Korrespondance: Nicolai Lohse, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: nl@dce.au.dk

Antaget: 3. marts 2007

This article is based on a study first reported in *The Annals of Internal Medicine* 2007;146:87-95.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Annals of Internal Medicine fraskriver sig ethvert ansvar for uøjagtigheder i oversættelsen fra den oprindelige engelsksprogede artikel.

Taksigelser. Vi takker medarbejderne på de danske hiv-centre for kontinuerlig entusiasme omkring indsamling af data til Den Danske HIV Kohorte. Følgende centre indgår i Den Danske HIV Kohorte: Aalborg Sygehus (hovedansvarlig: Gitte Pedersen), Helsingør Sygehus (Birgit Kvinesdal), Herning Sygehus (Alex Lund Laursen), Hvidovre Hospital (Gitte Kronborg), Kolding Sygehus (Axel Møller), Odense Universitetshospital (Court Pedersen), Rigshospitalet (Jan Gerstoft) og Skejby Sygehus (Carsten Schade Larsen).

Finansiell støtte. Den Danske HIV Kohorte har modtaget støtte fra AIDS Fondet, Odense Universitetshospital, Preben and Anna Simonsens Fond, Apotekerfonden og Klinisk Institut ved Syddansk Universitet. Bidragsyderne har ikke haft indflydelse på design, dataindsamling, analyser eller manuskriptudarbejdelse. Potentielle interessekonflikter: Jan Gerstoft har udført konsulenttjenester for Roche, Glaxo, Abbott, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme og Swedish-Orphan Drugs samt modtaget honorarer fra Roche, Glaxo, Abbott, Boehringer Ingelheim, MSD og Swedish-Orphan Drugs. Niels Obel har modtaget legater fra Roche, Bristol-Meyers Squibb, Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline, Abbott, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag og Swedish-Orphan Drugs.

Literatur

1. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362:22-9.
2. van Sighem A, Danner S, Ghani AC et al. Mortality in patients with successful initial response to highly active antiretroviral therapy is still higher than in non-HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:212-8.
3. Keiser O, Taffe P, Zwahlen M et al. All cause mortality in the Swiss HIV Cohort Study from 1990 to 2001 in comparison with the Swiss population. *AIDS* 2004;18:1835-43.
4. Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C et al. Low mortality in HIV-infected patients starting HAART in advance of immunological deterioration: a comparison with the general population. *AIDS* 2004;18:89-97.
5. Lohse N, Hansen AB, Jensen-Fangel S et al. Demographics of HIV-1 infection in Denmark: results from The Danish HIV Cohort Study. *Scand J Infect Dis* 2005;37:338-43.
6. Braithwaite RS, Justice AC, Chang CC et al. Estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid diseases. *Am J Med* 2005;118:890-8.
7. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD et al. The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:459-65.
8. Phillips AN, Dunn D, Sabin C et al. Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. *AIDS* 2005;19:487-94.
9. Saves M, Chene G, Ducimetiere P et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003;37:292-8.
10. Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA et al. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol* 2002;63:179-86.

Udviklingen i forsætlig vold i Odense 1991-2002 – sekundærpublikation

Læge Christian Færgemann, overlæge Jens Martin Lauritsen, overlæge Ole Brink & overlæge Ole Skov

Odense Universitetshospital, Ulykkes Analyse Gruppen, Ortopædkirurgisk Afdeling, Syddansk Universitet, Klinisk Institut og Institut for Sundhedstjenesteforskning, og Århus Sygehus, Traumesektoren, Ortopædkirurgisk Afdeling

Resume

Studiet inkluderede 14.316 konsekutive voldsofre registreret på Odense Universitetshospital og/eller på Retsmedicinsk Institut ved Syddansk Universitet 1991-2002. Incidensraten var 9,9 og 3,4 pr. 1.000 indbyggere pr. år for henholdsvis mænd og kvinder. For mænd faldt incidensraten i undersøgelsesperioden. Andelen af lette skader steg i undersøgelsesperioden, mens andelen af potentielt alvorlige skader såsom knoglebrud og dybere skader faldt i undersøgelsesperioden. Andelen af voldsofre med skader fra knive eller skydevåben var uændret i undersøgelsesperioden.

I nyhedsmedierne får man ofte indtrykket af, at volden i Danmark er blevet både hyppigere og alvorligere. Ifølge Statens Institut for Folkesundhed udgår 42% af kvinder og 9% af

mænd øde områder i byerne på grund af risikoen for at blive offer for fysisk vold eller seksuelle overgreb [1].

I tidligere undersøgelser baseret på politiregistreret vold har man da også påvist en stigning i forekomsten af vold [2, 3]. Studier har imidlertid vist, at data baseret alene på politiregistreret vold er mindre anvendelige til at beskrive hyppigheden og udviklingen i vold i et geografisk område [3-5]. Derimod er anvendelsen af data fra sundhedsvæsenet blevet anbefalet til monitorering af vold og udviklingen i vold i et geografisk område [5, 6].

I en tidligere undersøgelse er der påvist et signifikant fald i incidensraten for voldsofre behandlet på Odense Universitetshospital fra 8,4 pr. 1.000 population pr. år i 1988 til 5,7 pr. 1.000 population pr. år i 1996 [7]. Den tidsmæssige udvikling i alvorligheden af vold i Odense er ikke tidligere undersøgt.

Formålet med dette studie var baseret på data fra skadestuen ved Odense Universitetshospital og Retsmedicinsk Institut ved Syddansk Universitet at beskrive udviklingen, hyppigheden og alvorligheden af fysisk vold i Odense Kommune 1991-2002.

Materiale og metoder

Inkluderet i undersøgelsen var alle, der havde været ofre for