

Ændringer i immunstatus blandt nydiagnosticerede hiv-inficerede i Danmark 1995-2005

Reservelæge Simon Høegh, 1. reservelæge Nicolai Lohse, ph.d.-stipendiat Ann-Brit Eg Hansen, overlæge Jan Gerstoft, overlæge Gitte Kronborg, overlæge Carsten S. Larsen, professor Court Pedersen, overlæge Gitte Pedersen, overlæge Alex L. Laursen, overlæge Birgit Kvinesdal, overlæge Axel Møller & overlæge Niels Obel

Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling C

Resume

Introduktion: Incidensen af hiv i Danmark har været stabil siden 1991, men den er i de senere år steget i undergruppen af homoseksuelle mænd. Det kan være udtryk for en reel stigning i antallet af nysmittede, f.eks. som følge af øget risikoadfærd, eller det kan skyldes øget testaktivitet. For at uddybe forståelsen for årsagerne til stigningen beskriver og analyserer vi i dette studie hiv-infektionens udvikling i Danmark i perioden 1995-2005 med hovedvægt på smitemåde, immunologisk status på diagnosetidspunktet og prævalensen af potentielle smittekilder.

Materiale og metoder: Der blev foretaget et observationelt studie udgående fra Den Danske Hiv-Kohorte, som inkluderer alle voksne patienter, der er blevet kontrolleret på et dansk hiv-center siden 1995.

Resultater: Fra 2000 til 2004 steg antallet af nydiagnosticerede homoseksuelle hiv-patienter (fra 69 til 123), især i aldersgruppen under 30 år (fra fem til 42). I samme gruppe steg CD4-tallet på diagnosetidspunktet (median 19,1 celler pr. mikroliter pr. år (95% konfidensinterval: 3,7-11,3)), mens det var stabilt blandt heteroseksuelt smittede. Antallet af nydiagnosticerede homoseksuelt smittede, der var under 30 år og havde et CD-4 tal på over 400 celler pr. mikroliter, steg fra 0 i 2000 til 23 i 2004. Prævalensen af patienter med højt virusniveau i blodet (og dermed potentielt smittefarlige) faldt i alle risikogrupper.

Konklusion: Nydiagnosticerede homoseksuelle hiv-patienter har i dag på et tidligere tidspunkt i sygdomsforløbet et bedre bevaret immunforsvar, end tilsvarende patienter havde for 5-10 år siden, hvilket formentlig skyldes en kombination af hyppig hiv-testning og øget risikoadfærd især blandt yngre homoseksuelle. For at forhindre yderligere spredning er der behov for en øget forebyggende indsats målrettet kendte risikogrupper.

til MSM [2], og et stigende antal tilfælde af gonore blandt både MSM og heteroseksuelle [3]. Årsagen til det øgede antal nydiagnosticerede er uvis, men det kan i teorien være udtryk for en reel stigning i antallet af nysmittede, at der er flere, der lader sig teste og dermed diagnosticeres tidligere, eller en kombination af disse forhold. Med kendskab til antallet af CD4-positive T-celler (CD4-celletal) i blodet på diagnose-tidspunktet og viden om eventuel erhvervet immundefekt-syndrom (aids) hos nydiagnosticerede patienter, vil man kunne vurdere, hvor fremskreden hiv-infektionen er på tidspunktet for hiv-diagnosen. Markante ændringer i dette forhold over en kort årrække i form af bedre immunstatus eller nedsat sygdomshyppighed for nydiagnosticerede hiv-smittede personer vil være et stærkt indicium på, at der enten er et betydende skift i incidensen af hiv-smitte, eller at der er faktorer, som påvirker testhyppigheden, så flere symptomfri personer lader sig teste. Formålet med dette studie var, baseret på data fra Den Danske Hiv-Kohorte (DHK) [4], at undersøge, om der i perioden 1995-2005 var sket ændringer i immunologisk eller klinisk status hos nydiagnosticerede hiv-smittede, og om mønsteret har udviklet sig anderledes blandt MSM end hos andre grupper, der er i særlig risiko for hiv-smitte. Endvidere ønskede vi at undersøge, om der over tid var sket ændringer i antallet af potentielt smittefarlige personer i populationen af personer med kendt hiv-infektion.

Materiale og metoder

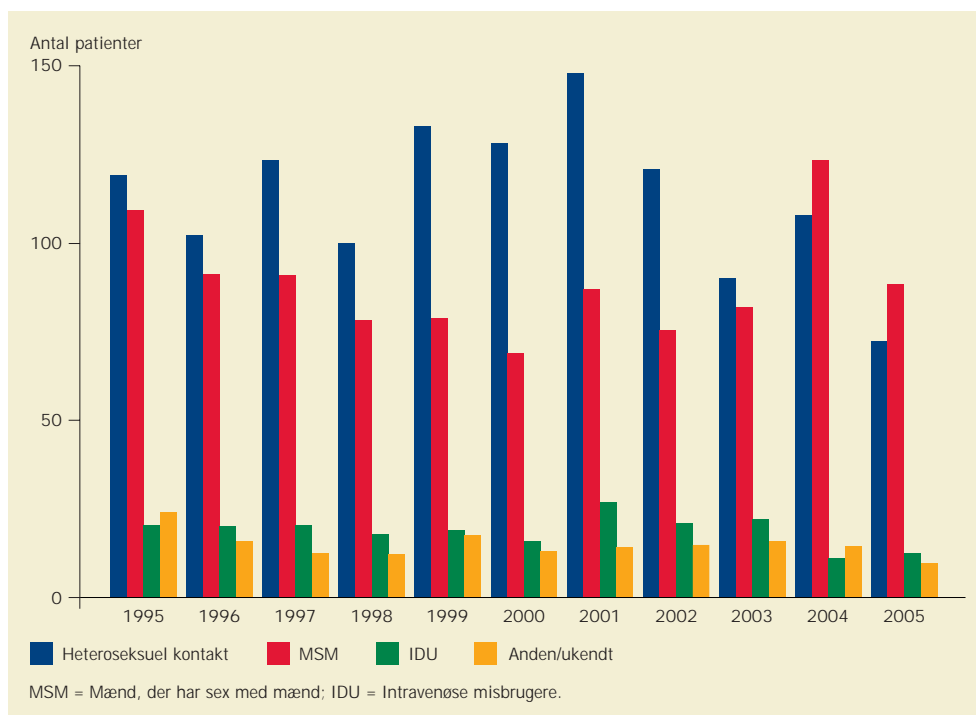
Den Danske Hiv-Kohorte

DHK er en populationsbaseret kohorte, der omfatter alle hiv-inficerede patienter, som behandles i de otte danske hiv-centre. Kohorten blev påbegyndt i 1998 og er registreret i Data-tilsynet som en forskningsdatabase, journalnummer 2001-41-0624 [5]. Data fra alle voksne patienter (over 15 år), som er blevet kontrolleret i et af centrene siden januar 1995, er indsamlet fra patientjournaler. Således er også patienter, som var i live den 1. januar 1995, men som blev diagnosticeret før dette tidspunkt, inkluderet. Basisdata udgør bl.a. fødselsdato, køn, mest sandsynlige infektionsmåde samt tidspunktet for hiv-1- og eventuel hiv-2-diagnose. Opdateringer udføres årligt med registrering af bl.a. udvikling af opportunistiske infektioner og andre aids-definerende sygdomme [6, 7] samt laboratorieundersøgelser som *viral load* (VL) og CD4-celle-tal [4]. Patienterne registreres i DHK under løbenummer og ikke under navn og cpr-nummer. Indbyggede databasealgoritmer afslører mulige dobbeltregistreringer både inden for samme center og imellem centre, hvorved risikoen minimeres. Desuden vil man i centrene ofte via cpr-nummer vide, at en pa-

Antallet af anmeldelser til Statens Serum Institut (SSI) af personer, der er diagnosticeret med humant immundefektvirus (hiv) har været stabilt i perioden 1991-2005, men i gruppen af mænd, der har sex med mænd (MSM), har man dog observeret et øget antal personer med nydiagnosticeret hiv-infektion i de senere år [1]. Samtidig har der i Danmark været et stigende antal syfilistilfælde, som hovedsagelig kunne henføres

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Årligt antal nydiagnosticerede hiv-patienter 1995-2005.



tient har gået til undersøgelse i et andet center, hvad der yderligere minimerer risikoen for dobbeltregistrering.

Statistiske metoder og definitioner

Vi definerede CD4-tal og VL på diagnosetidspunktet som den første måling inden for 90 dage efter hiv-diagnosen. Aids på diagnosetidspunktet blev defineret som en aids-definerende sygdom, diagnosticeret senest 30 dage efter hiv-diagnosen [4]. Vi estimerede prævalens og årlig incidens ved at sammenligne antallet af hiv-patienter i slutningen af 2005 og det årlige antal nydiagnosticerede i perioden 1995-2005 med det totale antal indbyggere over 15 år i Danmark den 31. december 2005. Temporære tendenser blev estimeret ved Poisson-regression og lineær regression. Patienter, som på et givent tidspunkt havde et VL > 1.000 kopier pr. ml, blev regnet for at være potentielt smittefarlige. Vi brugte en tidligere anvendt metode [8] til at estimere VL i tidsperioden mellem to målinger og beregnede herudfra prævalensen af potentielt smittefarlige patienter den 1. januar hvert år i årene 1997-2005. Test for VL blev først indført som rutine i 1997. For at tage hensyn til forventede efterregistreringer for det senest observerede år (2005) valgte vi i beskrivelsen af absolutte antal personer at afgrænse perioden til og med 2004. I beskrivelsen af andelen af personer med særlige karakteristika er der derimod medtaget den fulde tidsperiode til og med 2005.

Resultater

Prævalens og incidens

Pr. 31. december 2005 var 4.680 hiv-1 inficerede voksne inklu-

deret i Den Danske Hiv-Kohorte, 1.113 var døde, og 225 havde forladt landet, således at 3.342 var tilknyttet et af de otte hiv-behandlingscentre. Med 4.344.646 indbyggere over 15 år pr. 31. december 2005 [9] giver dette en prævalens på 77 pr. 100.000 voksne. Antallet af nydiagnosticerede hiv-positive varierede i perioden 1995-2004 mellem 208 og 278 (Figur 1) med en gennemsnitlig årlig incidens på 5,5 nye hiv-tilfælde pr. 100.000 personer over 15 år.

Smittemåde

I perioden 1995-2005 var 48% (1.244) af de i alt 2.596 nydiagnosticerede personer smittet via heteroseksuelt kontakt, 37% (972) var smittet via MSM, og 8% (206) var smittet via intravenøst stofmisbrug (IDU). 52% (1.365) var smittet i Danmark inklusive Grønland. I perioden 2000-2004 sås der en stigning i antallet af nysmittede MSM fra 69 i 2000 til 123 i 2004. Stigningen var særlig udtalt blandt MSM under 30 år, for hvem antallet steg fra fem i 2000 til 42 i 2004.

Immunstatus og viral load

Blandt de 80% af patienterne, der havde et registreret CD-4 tal på diagnosetidspunktet, steg det mediane CD4-tal på dette tidspunkt fra 263 celler pr. mikroliter i 1995 til 359 celler pr. mikroliter i 2005 (7,5 celler pr. mikroliter pr. år, 95% konfidensinterval (KI): 3,7-11,3) (Tabel 1). Mens ændringerne i perioden ikke var signifikante for hverken heteroseksuelt smittede (et fald på 2,1 celler pr. mikroliter pr. år, 95% KI: -7,8-3,5) eller stofmisbrugere (en stigning på 11,8 celler pr. mikroliter pr. år, 95% KI: -4,7-28,4), sås der en signifikant stigning blandt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1. CD4-tal, aids og viral load (VL) ved diagnose, 1995-2005. VL for 1995 og 1996 er ikke medtaget, da VL først blev rutine i 1997.

	Alle patienter	Heteroseksuelt smittede	IDU	MSM	Procentdel (antal) af MSM med CD4 \geq 400 ved diagnose
<i>Median CD4 (25%- og 75%-kvartiler) ved diagnose, celler/mikroliter</i>					
1995	263 (69-490)	289 (100-500)	290 (163-514)	220 (48-447)	35 (22)
1996	246 (83-449)	243 (76-440)	350 (140-728)	232 (89-451)	31 (22)
1997	297 (113-479)	315 (138-489)	440 (349-570)	230 (110-450)	33 (26)
1998	280 (111-455)	310 (150-470)	370 (320-510)	209 (79-385)	24 (17)
1999	270 (90-470)	284 (91-460)	450 (238-522)	208 (74-430)	29 (20)
2000	242 (89-470)	262 (93-504)	530 (262-690)	170 (50-414)	29 (16)
2001	260 (101-500)	215 (93-506)	450 (224-717)	300 (125-414)	35 (28)
2002	330 (140-533)	260 (110-480)	589 (320-711)	375 (183-550)	47 (33)
2003	332 (134-519)	239 (111-415)	400 (90-613)	396 (280-580)	50 (36)
2004	317 (172-540)	276 (130-490)	440 (172-710)	403 (226-625)	52 (60)
2005	359 (151-522)	210 (100-397)	390 (170-1.012)	471 (330-570)	59 (32)
<i>Procentdel (antal) med aids ved diagnose</i>					
1995	14 (37)	13 (15)	15 (3)	17 (18)	
1996	12 (28)	11 (11)	15 (3)	14 (13)	
1997	13 (33)	11 (13)	5 (1)	19 (17)	
1998	14 (30)	9 (9)	6 (1)	23 (18)	
1999	18 (44)	17 (22)	5 (1)	18 (14)	
2000	15 (33)	15 (19)	6 (1)	13 (9)	
2001	18 (49)	21 (31)	7 (2)	13 (11)	
2002	17 (39)	21 (26)	5 (1)	12 (9)	
2003	13 (28)	14 (13)	32 (7)	4 (3)	
2004	13 (34)	19 (20)	0 (0)	7 (9)	
2005	10 (18)	10 (7)	8 (1)	9 (8)	
<i>Median VL (log₁₀) (25%- og 75%-kvartiler) ved diagnose, kopier/ml</i>					
1997	4,8 (3,8-5,4)	4,5 (3,6-5,3)	4,6 (4,2-5,4)	5,0 (4,4-5,5)	
1998	4,7 (4,1-5,2)	4,7 (3,9-5,1)	4,5 (4,0-4,7)	4,8 (4,4-5,3)	
1999	4,8 (4,2-5,4)	4,6 (4,1-5,2)	4,5 (3,9-4,9)	5,0 (4,4-5,6)	
2000	4,9 (4,3-5,4)	4,9 (4,3-5,3)	4,8 (4,1-5,1)	4,9 (4,5-6,0)	
2001	4,9 (4,2-5,3)	4,7 (3,9-5,2)	4,6 (4,0-4,9)	5,0 (4,6-5,4)	
2002	4,9 (4,1-5,7)	4,8 (4,0-5,4)	4,3 (3,7-6,0)	5,1 (4,5-6,0)	
2003	4,8 (4,3-5,3)	4,8 (3,8-5,3)	4,6 (4,4-5,4)	4,9 (4,6-5,4)	
2004	4,8 (4,1-5,4)	4,6 (3,5-5,3)	4,4 (4,3-4,9)	4,8 (4,3-5,4)	
2005	4,7 (4,2-5,2)	4,8 (4,0-5,6)	4,6 (3,8-5,0)	4,7 (4,2-5,2)	

MSM = Mænd, der har sex med mænd; IDU = Intravenøse misbrugere.

MSM på 19,1 celler pr. mikroliter pr. år (95% KI: 13,5-24,7). Andelen af nydiagnosticerede MSM med et CD4-tal højere end eller lig med 400 celler pr. mikroliter var 35% (22 af i alt 63 med registreret CD4-tal) i 1995 og steg fra 29% (16 af 56) i 2000 til 52% (60 af 116) i 2004. Blandt disse var 41% (ni af 22) yngre end 30 år i 1995, 0% i 2000 stigende til 38% (23 af 60) i 2004 (Figur 2). Andelen af patienter med aids på diagnosetidspunktet blandt samtlige nydiagnosticerede var i perioden 1995-2005 uændret (median 14%, interkvartil spændvidde (IQR) 13-17%) ($p = 0,841$), men blandt MSM faldt andelen fra 17% (18) i 1995 til 9% (otte) i 2005 (test for trend: $p = 0,001$). Blandt de 69% af patienterne, der havde et tilgængeligt VL på diagnosetidspunktet, observerede vi i perioden 1997-2005 ingen tidsmæssig trend i VL på diagnosetidspunktet ($p = 0,222$).

Prævalens af potentielt smittefarlige patienter

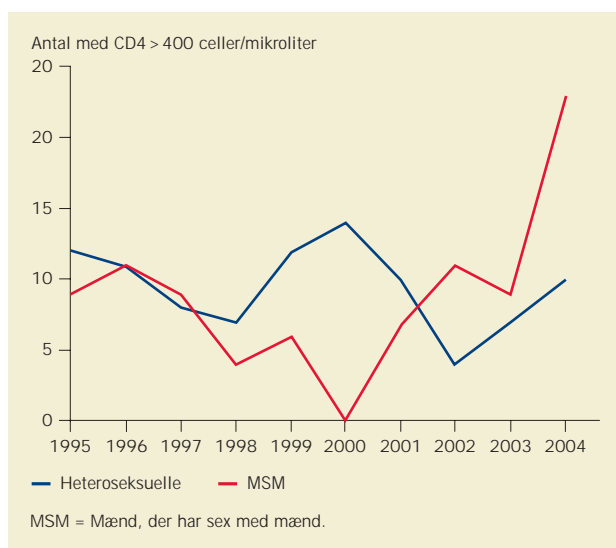
Prævalensen af potentielt smittefarlige patienter (VL > 1.000 kopier) blandt de patienter, som var under opfølgning i

DHK den 1. januar hvert år, faldt fra 69% (664 af 960) i 1997 til 25% (720 af 2.876) i 2005. I samme tidsperiode faldt andelen fra 70% (372 af 534) til 24% (309 af 1.289) blandt MSM (Figur 3), fra 68% (194 af 284) til 24% (281 af 1.150) blandt heteroseksuelt smittede, og fra 79% (57 af 72) til 37% (93 af 252) blandt IDU.

Diskussion

Vi har i dette studie påvist, at der gennem de seneste ti år har været en udvikling, hvor immunstatus på diagnosetidspunktet for hiv-smittede MSM er blevet bedre, mens immunstatus for heteroseksuelt smittede er forblevet uændret. I 2004 sås et højt antal af nysmittede MSM i forhold til de foregående år, især blandt MSM under 30 år. Denne stigning blev observeret på trods af, at vores data viser, at antallet af potentielt smittefarlige personer blandt de kendte hiv-smittede var faldende i denne periode. Ydermere faldt stigningen tidsmæssigt sammen med det stigende antal syfilistilfælde blandt MSM [2] og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL



Figur 2. Årligt antal nydiagnosticerede hiv-patienter under 30 år med CD4-celletal over 400 celler pr. mikroliter, 1995-2004.

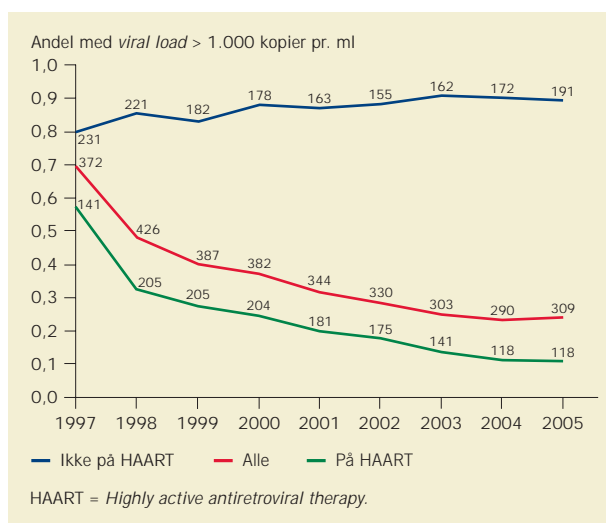
det stigende antal tilfælde af gonore blandt både MSM og heteroseksuelle [3].

Styrken ved DHK er det populationsbaserede design, som minimerer selektionsbias og gør det muligt at studere tidsmæssige ændringer i hiv-infektionens udvikling [4]. Detaljerede kliniske og biokemiske data gør det muligt at studere langtidseffekterne af moderne antiretrovirale kombinationsbehandling [8, 10-12]. I studiet er inkluderet alle hiv-inficerede personer, der var tilknyttet et hiv-center, hvilket sikrer inklusion af de fleste kendte hiv-smittede, herunder alle som var i antiretroviral behandling. Nogle hiv-smittede patienter er ikke inkluderet i DHK, hvilket kan give anledning til selektionsbias. Det drejer sig først og fremmest om patienter, som ikke ved, at de er hiv-smittede, men også om patienter, som ikke ønsker at blive fulgt på et af centrene, enten fordi deres hiv-sygdom endnu ikke er behandlingskrævende, eller fordi sociale forhold og livsstil forhindrer sygehuskontrol. Endelig kunne der være sjældne tilfælde, hvor en person bosat i Danmark vælger behandling på en klinik i udlandet og bliver fulgt i Danmark i total anonymitet, fordi vedkommende er en kendt person eller opholder sig illegalt i landet. Denne selektion vil underestimere antallet af hiv-smittede, særligt i de senere år, og vil kunne påvirke vores estimater af tidsmæssige ændringer.

Patienternes sygdomsstatus på diagnosetidspunktet blev vurderet ud fra andelen med aids på diagnosetidspunktet og CD4-tal, idet diagnosticering af hiv på et sent tidspunkt med lavt CD4-tal er korreleret til udvikling af aids og øget dødelighed [11, 13]. Det stigende CD4-tal på diagnosetidspunktet og den stigende andel med højt CD4-tal blandt MSM indikerer, at flere patienter bliver diagnosticeret på et tidligere tidspunkt i sygdomsforløbet, hvilket enten kan skyldes en øget testhyppighed blandt risikopersoner eller en øget incidens af nysmit-

te. Den markante stigning i antallet af yngre MSM tyder på, at ændringerne især har fundet sted i denne gruppe. I hele perioden 1995-2005 var andelen af patienter, der havde aids på diagnosetidspunktet, lav, hvilket tyder på, at der er en høj testhyppighed i risikopopulationen, og at denne testhyppighed ikke er relateret til forekomst af alvorlige symptomer på hiv-infektion, dvs. aids. Ydermere fandt vi, at der over tid var et fald i andelen af patienter med aids, hvilket tyder på, at testhyppigheden blandt personer, der er i særlig risiko for hiv, har været stigende. Vi kan ikke ud fra vores data give en sikker forklaring på den øgede testhyppighed, men den kan muligvis skyldes en øget viden om de relativt gode behandlingsmuligheder og viden om, at behandlingen har størst effekt, hvis den påbegyndes, inden der udvikles svær immundefekt og symptomer. Den øgede testhyppighed synes at have været begrænset til risikopersoner, idet det samlede antal hiv-test i Danmark i perioden har været stabilt omkring 140.000 pr. år [14].

Et øget antal nysmittede kan forekomme på grund af en øget risiko pr. kontakt, fordi flere patienter har højt VL, eller det kan skyldes ændret risikoadfærd, dvs. et øget antal kontakter. I flere studier er det samstemmende påvist, at risikoen for seksuel smitteoverførsel fra patienter med VL under 1.000 kopier pr. ml er meget lav [15-17]. Andelen af MSM, som havde et højt VL og dermed var potentielt smittefarlige, faldt parallelt med andelen i andre risikogrupper. Der er derfor ikke grund til at antage, at stigningen i CD4-tal på diagnosetidspunktet skyldes en øget risiko pr. kontakt med en kendt hiv-smittet. Det må dog formodes, at hovedparten af transmissionen finder sted fra hiv-inficerede, som ikke kender deres hiv-status, ikke er i behandling og derfor har et højt VL. I et nyligt publiceret studie har man påvist, at nysmittede har



Figur 3. Transmissionsrisiko blandt homoseksuelt smittede. Andel af det totale antal homoseksuelt smittede under opfølgning med viral load over 1.000 kopier pr. ml, 1997-2005. Langs kurverne er anført det respektive antal af potentielt smittefarlige patienter.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

den højeste risiko pr. kontakt [18], derfor kan et mindre antal nysmittede i en lille gruppe med mange indbyrdes kontakter, som f.eks. gruppen af yngre MSM, medføre en hurtig udvikling af epidemien. De tidsmæssigt sammenfaldende epidemier med andre seksuelt overførte sygdomme [2, 3] tyder på, at en øget risikoadfærd kan have ført til øget transmission. Dette understøttes af fund i udenlandske studier, hvori man også har rapporteret om ændret risikoadfærd med stigende forekomst af usikker sex og et stigende antal nydiagnosticerede hiv-smittede blandt MSM [19, 20]. Tendensen til bedre immunstatus blandt nydiagnosticerede hiv-smittede intravenøse stofmisbrugere kan skyldes, at denne gruppe, som er klar over deres forhøjede risiko, hyppigt er i kontakt med sundhedsvæsenet af andre årsager og som følge deraf lader sig teste hyppigt.

Udviklingen i epidemien er således ikke blot bestemt af risikoadfærd hos ikkesmittede, men også af adfærds- og behandlingsmæssige forhold hos hiv-patienterne. Vi har i to studier for nylig analyseret vores data med henblik på at undersøge tidsmæssige ændringer i størrelsen af den smittefarlige *pool* og andelen af patienter med behandlingssvigt over for både en og flere medicinklasser og herudfra estimeret udviklingen i antallet af patienter, som potentielt kunne smitte med medicinresistent virus [8, 10]. Vi fandt, at der blandt danske hiv-patienter var en faldende incidens af behandlingssvigt, en faldende prævalens af smittefarlige patienter og en faldende prævalens af patienter, der er i risiko for at kunne transmittere resistent hiv.

Vi fandt i indeværende studie et lavere antal af nydiagnosticerede hiv-patienter end i de officielle opgørelser fra SSI [21]. Dette kan dels skyldes en vis dobbeltregistrering hos SSI før indførelsen af Soundex-koder [14] i 2005, og dels at nogle patienter ikke bliver tilknyttet et hiv-center, enten fordi de ikke ønsker det, eller fordi de ikke er bosiddende i Danmark og dermed ikke registreres i DHK.

Nydiagnosticerede homoseksuelt smittede hiv-patienter har i dag et bedre bevaret immunforsvar, end tilsvarende patienter havde for 5-10 år siden, hvilket formodentlig skyldes en kombination af øget risikoadfærd blandt især yngre MSM og hyppig testning – også hos personer uden symptomer på hiv-smitte. For at forhindre stigende spredning skal der i Danmark rettes en øget forebyggelsesindsats mod MSM og andre kendte grupper, der er i risiko for hiv-smitte. En nylig publikation fra DHK tyder på, at en ung hiv-patient i gennemsnit vil få antiretroviral behandling i næsten 40 år [22]. Alene medicinomkostningerne i den periode vil løbe op i cirka 4 mio. kr., hvorfor der også ud fra økonomiske overvejelser er god fornuft i profylaktiske tiltag.

Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag og Swedish Orphan. *Jan Gerstoft* har modtaget forskningsstøtte fra Abbott, Roche, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Pharmasia, GlaxoSmithKline, Swedish Orphan og Boehringer Ingelheim.

Taksigelser: Tak til personalet på de infektionsmedicinske afdelinger i Danmark for deres engagement og store arbejdsindsats i Den Danske Hiv-Kohorte, forskningsygeplejerske *Nete Bülow* for et vedvarende stort arbejde med monitorering af datakvaliteten og Odense Universitetshospital, Preben and Anna Simonsens Fond, Apotekerfonden og AIDS-Fondet for støtte til gennemførelse af projektet.

Litteratur

- HIV og AIDS 2004. EPI-NYT 2005;34, Statens Serum Institut, København. www.ssi.dk/graphics/dk/nyheder/epinyt/2005/pdf/EPI_NYT_uge36_2005.pdf /okt 2006.
- Syfilis 2004. EPI-NYT 2005;16, Statens Serum Institut, København. www.ssi.dk/graphics/dk/nyheder/epinyt/2005/pdf/EPI_NYT_uge16_2005.pdf /okt 2006.
- Gonoré 2004. EPI-NYT 2005;6, Statens Serum Institut, København. www.ssi.dk/graphics/dk/nyheder/epinyt/2005/pdf/EPI_NYT_uge6_2005.pdf /okt 2006.
- Lohse N, Hansen A, 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.
- www.datatilsynet.dk/anmeld/index.html /juli 2006.
- Castro KG. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 1992;41:1-19.
- Ancelle-Park R, Klain JP, Stroobant A et al. Expanded European AIDS Case Definition. *Lancet* 1993;341:441.
- Lohse N, Obel N, Kronborg G et al. Declining prevalence of HIV-infected individuals at risk of transmitting drug-resistant HIV in Denmark during 1997-2004. *Antivir Ther* 2006;11:591-600.
- Danmarks Statistik. www.statistikbanken.dk /okt 2006.
- Lohse N, Obel N, Kronborg G et al. Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected individuals. *AIDS* 2005;19:815-22.
- Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C et al. Low mortality in HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a comparison with the general population. *AIDS* 2004;18:89-97.
- Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006;42:136-44.
- Egger M, May M, Chene G. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.
- HIV og AIDS 2005. EPI-NYT 2006;36, Statens Serum Institut, København www.ssi.dk/graphics/dk/nyheder/epinyt/2006/PDF/2006_EPI_NYT_36.pdf /okt 2006.
- Quinn T, Wawer M, Sewankambo N et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:921-9.
- Gray R, Wawer M, Brookmeyer R et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001;357:1149-53.
- Castilla J, Del Romero J, Hernando V et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:96-101.
- Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191:1403-9.
- High-risk sexual behavior by HIV-positive men – 16 sites, United States, 1996-2002. Center for Disease Control and prevention, *MMRW* 2004; 53. www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5338.pdf /okt 2006.
- UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update: December 2005. www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_en/epi-update2005_en.pdf /okt 2006.
- Cowan S, Smith E. Forekomst af hiv/aids i Danmark i perioden 1990-2005. *Ugeskr Læger* 2006;168:2247-52.
- Lohse N, Hansen A, Pedersen G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007;146:87-9.

Korrespondance: *Simon Høegh*, Kildevænget 11, DK-5700 Svendborg. E-mail: sfh@dadlnet.dk

Antaget: 23. juli 2007

Interessekonflikter: *Niels Obel* har modtaget forskningsmidler fra Roche, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline, Abbott,