

Indikatorsygdomme for hiv-infektion

Birgitte Rønne Hansen¹, Åse Bengård Andersen², Anders Koch^{2,5}, Pernille Ravn³, Carsten Schade Larsen^{4,5}, Nina Weis^{1,6} & Jan Gerstoft^{2,6,7}

STATUSARTIKEL

- 1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital
- 2) Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Infektionsmedicinsk Afdeling, Nordsjællands Hospital
- 4) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- 5) Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- 6) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 7) Antiretroviral terapigruppen, Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Ugeskr Læger
2015;177:V03150266

Effektiv antiretroviral behandling af humant immundefektvirus (hiv) har været tilgængelig siden midten af 1990'erne med et drastisk fald i den hiv-relaterede dødelighed til følge [1]. Specielt antallet af erhvervet immundefektsyndrom (aids)-relaterede dødsfald er faldet betydeligt, og livslængden hos velbehandlede hiv-smittede patienter, der ikke har alkoholmisbrug, stofmisbrug eller komorbiditet, er derfor sammenlignelig med baggrundsbefolkningens, specielt hvis hiv-infektionen diagnosticeres tidligt, inden der sker alvorlig påvirkning af immunforsvaret [1, 2]. Næsten halvdelen af de nykonstaterede hiv-smittede personer diagnosticeres sent [3-5] med dårligere behandlingsrespons, større omkostninger og højere risiko for transmission til andre personer til følge [6-8]. Også i Danmark diagnosticeres hiv-infektioner i halvdelen af tilfældene sent (dvs. når personen har et differentieringskompleks (CD)4-celletal < 350), selvom antallet af patienter, der diagnosticeres med fremskreden hiv (CD4-celletal < 200), har været faldende gennem de seneste 14 år [9].

I Europa har optimeringen af den antiretrovirale behandling kombineret med muligheden for at få denne behandling medført, at hiv-relateret morbiditet og mortalitet er koncentreret i den gruppe, der diagnosticeres sent [10]. Det er ligeledes påvist, at en stor andel (40%) af de patienter, der i Danmark har fremskreden hiv-infektion, har været undersøgt på et hospital i et interval på 1-3 år, inden hiv-diagnosen blev stillet, hvilket indebærer, at der har været en fortabt mulighed for hiv-testning hos de pågældende [9].

I Danmark har incidensen af hiv-smittede været konstant gennem mange år på 6,2/100.000 personer [9]. Dette til trods for at den andel af de hiv-diagnosticerede, der opnår succesfuld behandling (her defineret som hiv-RNA < 500 under antiretroviral behandling, eller hvor CD4-celletallet ifølge nationale kliniske retningslinjer ikke indikerer behandling) i en dansk-svensk kohorte i 2010 var steget til 83%, og andelen af patienter, der havde opnået viral suppression, var på 70% [11]. Den konstante smittespredning er bekymrende, især fordi vi ved, at transmission kan forebygges effektivt. F.eks. er smitte fra mor til barn elimineret efter indførelsen af antiretroviral behandling, og tilfældene af seksuel smitte fra velbehandlede patienter, der har hiv uden påviseligt virus i

blodet, er reduceret til stort set nul [9, 12]. Årsagerne til den vedvarende transmissionsion kan være såvel en stigning i frekvensen af ubeskyttet sex mellem serodiskordante par [13] som en stabil forekomst af hiv-transmission under en primær hiv-infektion [9]. Imidlertid må en del af forklaringen være, at transmissionen ikke primært foregår blandt de behandlede, men netop blandt de udiagnosticerede og ubehandlede. Det skønnes, at ca. en tredjedel af personerne med hiv i Europa er udiagnosticerede, hvilket kan omregnes til 0,7-0,9 millioner udiagnosticerede af de i alt 2,3 millioner, der skønnes at være smittet [14, 15]. I Danmark skønnes det, at ca. 1.000 personer er udiagnosticerede, heraf er halvdelen mænd, der har sex med mænd. Antallet skønnes at være stort set uændret over tid [16]. Andre steder skønnes det, at omtrent halvdelen af alle hiv-smittede er smittet af udiagnosticerede hiv-smittede personer [8, 17]. I review af strategier til at kontrollere hiv-epidemien har man konkluderet, at smitteforebyggende behandling sandsynligvis ikke alene kan eliminere hiv [18, 19].

En tidlig diagnosticering er derfor værdifuld. Der kræves en innovativ strategi for at forbedre hiv-testning blandt de personer, der mest sandsynligt kunne være hiv-smittede og mest sandsynligt ellers ville blive diagnosticeret sent i forløbet. Det paneuropæiske initiativ »HIV in Europe« har tidligere udgivet en vejledning i indikatorstilstandsbaseret hiv-testning med det formål at mindske niveauet af udiagnosticerede personer ved at målrette hiv-testning til personer, som har størst sandsynlighed for smitte og ellers ville blive diagnosticeret sent i forløbet [20]. Denne europæiske vejledning er til dels funderet på HIV Indicator Diseases Across Europe Study (HIDES-studiet), hvor man har undersøgt prævalensen af hiv inden for forskellige indikatorstilstande i Europa og har fundet, at en række medicinske tilstande er associeret med en høj prævalens af hiv-infektion [21, 22]. Mens man i HIDES-studiet har undersøgt prævalensen af hiv-smitte, støtter resultaterne af et dansk studie, hvor man tidligere har undersøgt oddsratio for at blive konstateret hiv-smittet op til fem år efter en hospitalsdiagnose, en del af de europæiske fund [23].

Dansk Selskab for Infektionsmedicin ønsker med denne artikel at øge opmærksomheden på de indikatorstilstande, der på europæisk plan anvendes ved hiv-

testning, og som vi også i Danmark bør implementere mere systematisk med henblik på tidlig diagnostik og behandling af hiv-infektion.

VALG AF TESTNINGSSTRATEGI

Princippet for indikatortilstandsbaseret hiv-testning er, at alle patienter, der har en række specificerede tilstande (indikatortilstande), rutinemæssigt tilrådes hiv-testning. Indikatortilstandsbaseret hiv-testning vil reducere behovet for individuel a priori-risikoestimering og derved, specielt for personer, som ikke selv opfatter sig som værende i risiko, være med til at normalisere og afstigmatisere hiv-testning [21]. Denne testningsstrategi ligger imellem princippet om at teste alle og princippet om at teste på patientens foranledning. Princippet om at teste alle finder f.eks. anvendelse ved fenylketonuriprøven hos nyfødte og ville være dyrt og svært gennemførligt, det er desuden blevet beskrevet som mindre velegnet i de fleste europæiske områder [24, 25]. Testning på patientens foranledning indebærer imidlertid mange problemer. Frem for alt den alt for lave testincidens pga. f.eks. for lav selvestimeret risiko, manglende lyst til test blandt risikopersoner, vanskelighed for personer ved at opsøge test, manglende lyst blandt læger til at anbefale test uden viden om underliggende risikofaktorer og manglende forsøg på at få informationer om disse [26, 27]. En tilgang, hvor man i stedet benytter visse tilstande, der er associeret med en øget prævalens af hiv, som en indikator for rutinemæssigt at anbefale hiv-testning (indikatortilstandsbaseret hiv-testning), kan i princippet give en tilstrækkelig høj cost-benefit-rate for både personen og ud fra et folkesundhedsperspektiv til at retfærdiggøre implementeringen heraf.

Det betyder, at patienter, der har en indikatortilstand, kan informeres om, at man som led i den almindelige udredning i denne situation rutinemæssigt anbefaler hiv-testning, og at en hiv-test derfor indgår i det panel af prøver, som man rekommanderer, hvilket accepteres af de fleste patienter. Patienterne bør ligeledes informeres om svarafgivelse, som typisk bedst lader sig gennemføre ved et planlagt opfølgende besøg. Dette princip kan finde anvendelse hos både patienter, der testes hos egen læge, og patienter, der får taget en hiv-test på en skadestue eller akutmodtagelse/FAM, og hvor man rutinemæssigt må aftale enten ambulant tid til svar eller, hvis det ikke er muligt, opfølgende besøg hos egen læge mhp. svar.

Om hiv-screening i det enkelte område er omkostningseffektivt afhænger i høj grad af prævalensen af hiv. Data fra udlandet tyder på, at en udiagnosticeret prævalens af hiv over 0,1% sikrer, at hiv-testning



FAKTABOKS

I vejledning af 13. marts 2013 om hiv, hepatitis B- og C-virus anbefaler Sundhedsstyrelsen forebyggelse af blodbåren smitte, diagnostik samt håndtering i sundhedsvæsenet og på andre arbejdspladser, at »patienter, med særlig risiko for smitte med hiv, rutinemæssigt tilbydes og aktivt opmuntres til at acceptere hiv-testning, når de er i kontakt med sundhedsvæsenet, og ikke kun, når patienterne selv anmoder om at blive testet. Formålet er at få identificeret så mange hiv-smittede som muligt. Dels for at kunne tilbyde behandling på det mest optimale tidspunkt, dels for at mindske smittetrykket ved den forebyggende effekt af rådgivning og antiretroviral behandling«.

Patienter med særlig risiko er:

Mænd, der har sex med mænd og ikke konsekvent dyrker sikker sex. De bør hiv-testes mindst én gang årligt.

Patienter, der testes for syfilis, gonorré, hepatitis B og C og undersøges for kondylomer. De bør samtidig hiv-testes.

Personer fra Afrika, Asien, Sydamerika og Østeuropa. De bør overvejes hiv-testet ved første kontakt med sundhedsvæsenet, uanset årsag til kontakten.

Partnere til hiv-smittede.

Tidligere og nuværende stofmisbrugere.

Alle patienter med tuberkulose og alle relevante patienter med hepatitis B eller C.

Alle, som har haft sex med personer fra områder med høj forekomst af hiv eller har været udstationeret der.

Patienter med symptomer, som ikke umiddelbart er diagnosticerbare. De bør hiv-testes, også selv om der ikke foreligger kendt hiv-eksposition.

Patienter med sygdomme, som indikerer underliggende hiv-infektion.

er omkostningseffektiv [28]. I Danmark er den estimerede prævalens af diagnosticeret hiv 0,09% i den voksne population; mens den udiagnosticerede ligger på ca. 0,02% [9]. I Danmark benyttes testning i situationer eller hos personer, hvor der skønnes at være høj risiko for transmission. Endvidere testes personer, der potentielt kan bringe smitte videre, som donorer og gravide, rutinemæssigt. Sundhedsstyrelsen vejledning om forebyggelse af hiv, hepatitis B og hepatitis C fra 2013 implementerer indikatortilstandsbaseret hiv-testning i anbefalingerne uden dog at specificere, hvilke indikatortilstande der er tale om. Herudover hiv-testes der i tiltagende grad med succes i højrisikomiljøer, ofte med hurtigtest. For en del patienter er denne testform mere acceptabel, idet de undgår en ubærlig ventetid, der ellers kan få dem til at fravælge testning [29].

OPBYGNING AF HIV-INDIKATORBASERET TESTNING

Tilstande, der regnes for at være indikatorer for at anbefale hiv-testning, inddeles af »HIV in Europe« i tre kategorier. Evidensen for anvendelsen af indikatortilstandene og styrken af anbefalingen om hiv-testning varierer med disse tre kategorier, der er gengivet i **Tabel 1** i let modificeret form.

Kategori 1 omfatter aids-definerende sygdomme,



TABEL 1

Definitioner på indikatoretilstande og rekommandationer for hiv-testning.

Bør stærkt tilrådes hiv-testning		Bør tilbydes hiv-testning	
kategori 1 ^a	kategori 2a ^b	kategori 2b ^c	kategori 3 ^d
Aids-definerende sygdom	Seksuelt overførte sygdomme ^e Malignt lymfom Analcancer/dysplasi Cervikal dysplasi ^e Herpes zoster Hepatitis B ^e og hepatitis C ^e (akut eller kronisk) Mononukleoselignende sygdom ^e Uforklaret leukocytopeni ^e /trombocytopeni > 4 uger Seborroisk dermatitis/eksantem ^e Invasiv pneumokoksygdom Uforklaret feber Visceral leishmaniasis	Primær lungecancer Lymfocytær meningitis Oral hairy leukoplaki Alvorlig eller atypisk psoriasis Guillain-Barrés syndrom Mononeuritis Subkortikal demens Multipel sklerose-lignende sygdom Perifer neuropati Uforklaret væggtab Uforklaret lymfadenopati ^e Uforklaret oral candidiasis Uforklaret kronisk diarré Uforklaret kronisk nyrepåvirkning Hepatitis A Samfundserhvervet pneumoni ^e Candidiasis	Tilstande med lav prævalens af hiv, men hvor manglende diagnosticering af hiv kan få betydning for den efterfølgende behandling af tilstandene

a) Cervikal cancer, non-Hodgkin-lymfom, Kaposi sarkom, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium* spp., tilbagevendende pneumoni (≥ 2 episoder på 12 mdr.), tilbagevendende *Salmonella*-septikæmi, *Cytomegalovirus*-retinitis, cytomegalovirus (undtagen lever, milt, glandler), herpes simplex ulcera > 1md./bronkitis/pneumoni, progressiv multifokal leukoencefalopati, cerebral toksoplasmose, kryptosporidiediarré, > 1 md., isosporiasis > 1 md., atypisk dissemineret leishmaniasis, reaktivering af amerikansk trypanosomiasis, *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, øsofageal candidiasis, candidiasis i bronkier/trachea/lunger, ekstrapulmonal kryptokokkose, dissemineret/ekstrapulmonal histoplasmose, dissemineret/ekstrapulmonal kokcidiodomykose, dissemineret penicilliose.

b) Omfatter alle tilstande, som er associeret med en udiagnosticeret prævalens af hiv på > 0,1%.

c) Omfatter alle tilstande, som sandsynligvis er associeret med en udiagnosticeret prævalens af hiv på > 0,1%.

d) Omfatter tilstande, hvor en manglende diagnostik af en hiv-infektion vil have alvorlige implikationer for patienten (cancer, transplantation, autoimmune sygdom behandlet med aggressiv immunsuppressiv terapi, primære cerebrale rumopfyldende processer, trombotisk og idiopatisk trombocytopenisk purpura.)

e) Må anses for de mest betydende iht. de nyeste nationale og internationale fund.

der er af relevans i Danmark. Alle personer, der har en af disse, bør hiv-testes, uanset prævalensen af hiv-infektion i baggrundsbefolkningen. Prævalensen af hiv vil oftest være meget høj, men ved enkelte diagnoser ved man, at prævalensen i Danmark er relativt lav og måske ikke forskellig fra prævalensen i baggrundsbefolkningen [22, 29]. En aids-definerende sygdom opstår først på et tidspunkt, hvor immunforsvaret er alvorligt påvirket, og hvis hiv-infektionen forbliver udiagnosticeret, og den aids-definerende sygdom behandles, vil andre aids-definerende sygdomme hurtigt opstå. For at hindre yderligere progression af hiv-infektionen og øge overlevelsen er det essentielt at indlede antiretroviral behandling inden for kort tid efter diagnosticering.

Kategori 2a omfatter tilstande, der er associeret med en udiagnosticeret prævalens af hiv på > 0,1%, primært vurderet ud fra kriterier fra »HIV in Europe«, men også med hensyntagen til de danske fund. Disse tilstande forekommer hyppigere hos hiv-smittede end hos ikke-hiv-smittede personer, fordi de deler transmissionsmåde, eller fordi de faciliteres af den karakteristiske immundefekt, der ses ved hiv-infektion.

Alle personer, der har en af disse tilstande, bør stærkt tilrådes hiv-testning.

Kategori 2b omfatter alle tilstande, som sandsynligvis er associeret med en udiagnosticeret prævalens af hiv på > 0,1%. Alle personer, der har en af disse tilstande, bør tilbydes hiv-testning. Herudover definerer »HIV in Europe« yderligere en kategori, der består af tilstande, der ganske vist har en lav prævalens af hiv, men hvor en manglende diagnosticering af hiv kan få betydning for den efterfølgende behandling af tilstandene.

Det er stor bredde og variation i de oplyste indikatoretilstande, og personer med en udiagnosticeret hiv-infektion kan potentielt være på ethvert hospital. Vi ved ikke meget om indikatorsygdomme i almen praksis, og der kan f.eks. være store forskelle på hiv-prævalensen blandt de patienter, der bliver henvist til et hospital for en herpes zoster-infektion, og de patienter, der kommer med gennemsnitlig lettere herpes zoster-tilfælde i almen praksis. Der er p.t. en undersøgelse i gang i Danmark af indikatorsygdomme

for hiv i almen praksis. Indikatortilstandene vil hyppigt foranledige udredning og behandling fra flere forskellige specialer. Imidlertid kan man opstille de indikatortilstande, der mest sandsynligt vil involvere enkelte specialer (Tabel 2). Heri er ikke medtaget hverken almen medicin, hvor enhver af de oplyste indikatortilstande vil være relevante, eller infektionsmedicin, der naturligt vil kunne blive involveret i behandlingen og udredningen af de fleste indikatortilstande. Den store variation i indikatortilstandene er en betydelig udfordring for klinikerens opmærksomhed, således at han/hun kan bidrage til en øget hiv-testning.

KONKLUSION

Udiagnosticeret hiv-infektion resulterer i øget dødelighed og øget risiko for transmission. Hiv-testning i forbindelse med indikatorsygdomme anbefales som supplement til eksisterende hiv-testningsstrategier for at forbedre mulighederne for tidligere diagnostisering og behandling af hiv i Danmark. I en stor dansk undersøgelse har man i 2012 påvist, at associationen mellem efterfølgende risiko for en hiv-diagnose og 22 større sygdomskategorier var stærkest for seksuelt overførte sygdomme og viral hepatitis, nedre luftvejs-infektioner, infektioner i centralnervesystemet, hudinfektioner, hæmatologiske sygdomme og stofmisbrug [23]. På europæisk plan har man senest i HIDES 2-studiet i 2014 påvist, at hiv-prævalensen var særdeles høj blandt voksne med hepatitis B og C, mononukleoselignende sygdom, lymfadenopati, leukocytopeni, pneumoni, dermatitis, cervikal dysplasi eller cancer [30]. Disse tilstande bør der derfor være øget fokus på ved implementering af systematisk indikatortilstandsbaseret hiv-testning i den kliniske hverdag.

SUMMARY

Birgitte Rønne Hansen, Åse Bengård Andersen, Anders Koch, Pernille Ravn, Carsten Schade Larsen, Nina Weis & Jan Gerstoff:

Indicator-based HIV testing

Ugeskr Læger 2015;177:V03150266

The mortality of HIV-infected patients in Denmark approaches that of the background population. Still, half of the HIV-infected patients are diagnosed late, resulting in poorer response to therapy, larger cost and greater transmission rate. A pan-European initiative, "HIV in Europe" has published a guideline on indicator-based HIV testing in order to improve early HIV diagnosis. The Danish Society of Infectious Diseases wishes to highlight the importance of indicator based HIV testing, in order to improve the possibility of early diagnose and therapy of HIV-infection.



TABEL 2

Indikatortilstande og involverede specialer.

Speciale	Bør stærkt tilrådes hiv-testning	Bør tilbydes hiv-testning
Lungesygdomme	Tuberkulose <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni Tilbagevendende pneumoni	Samfundserhvervet pneumoni
Neurologi og neurokirurgi	Cerebral toksoplasmose Ekstrapulmonal kryptokokinfektion Progressiv multifokal leukoencefalopati	Guillain-Barrés syndrom Mononeuritis Subkortikal demens Multipel sklerose-lignende sygdom Perifer polyneuropati Primær rumopfyldende proces i hjernen
Dermatologivenerologi	Kaposi sarkom Herpes simplex ulcera > 1 md. Atypisk dissemineret leishmaniasis Dissemineret penicilliose Seborisk dermatitis/eksantern Herpes zoster Seksuelt overførte sygdomme	Candidiasis Alvorlig psoriasis
Gastroenterologi og hepatologi	Kryptosporidiediarré > 1 md. Mikrosporidiose > 1 md. Isosporiasis > 1 md. Øsofageal candidiasis Hepatitis B og hepatitis C (akut eller kronisk)	Uforklaret kronisk diarré
Klinisk onkologi	Kaposi sarkom Analancer/dysplasi	Primær lungecancer
Gynækologi og obstetrik	Cervikal cancer Seksuelt overførte sygdomme Cervikal dysplasi	-
Hæmatologi	Non-Hodgkin-lymfom Malignt lymfom Uforklaret leukopeni/trombocytopeni > 4 uger	Uforklaret lymfadenopati Idiopatisk eller trombotisk trombocytopenisk purpura
Oftalmologi	<i>Cytomegalovirus</i> -retinitis	-
Oto-rhinolaryngologi	Øsofageal/trakeal candidiasis Mononukleoselignende sygdom	-
Nefrologi	Uforklaret kronisk nyreinsufficiens	-

KORRESPONDANCE: Birgitte Rønne Hansen. E-mail: brhansen@dadlnet.dk

ANTAGET: 20. maj 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. september 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Obel N, Omland LH, Kronborg G et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PloS One* 2011;6:e22698.
- Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS et al. Causes of death among Danish HIV patients compared with population controls in the period 1995-2008. *Infection* 2012;40:627-34.
- Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS Lond Engl* 2012;26:335-43.
- Fisher M. Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:1-3.
- Lazarus JV, Hoekstra M, Raben D et al. The case for indicator condition-guided HIV screening. *HIV Med* 2013;14:445-8.

6. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther* 2007;12:89-96.
7. Egger M, May M, Chêne G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.
8. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS Lond Engl* 2006;20:1447-50.
9. Helleberg M, Engsig FN, Kronborg G et al. Late presenters, repeated testing, and missed opportunities in a Danish nationwide HIV cohort. *Scand J Infect Dis* 2012;44:282-8.
10. Sterne JAC, May M, Costagliola D et al. When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373:1352-63.
11. Helleberg M, Häggbloom A, Sønnerborg A et al. HIV care in the Swedish-Danish HIV cohort 1995-2010, closing the gaps. *PLoS One* 2013;8:e72257.
12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
13. Muthulingam D, Chin J, Hsu L et al. Disparities in engagement in care and viral suppression among persons with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2013;63:112-9.
14. Adler A, Mounier-Jack S, Coker RJ. Late diagnosis of HIV in Europe: definitional and public health challenges. *AIDS Care* 2009;21:284-93.
15. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report UNAIDS: report on the global AIDS epidemic 2010. Geneva: UNAIDS, 2010. www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm (30. maj 2015).
16. Cowan SA, Gerstoft J, Haff J et al. Stable incidence of HIV diagnoses among Danish MSM despite increased engagement in unsafe sex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2012;61:106-11.
17. Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS Lond Engl* 2012;26:893-6.
18. Wilson DP, Hoare A, Regan DG et al. Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions: modelling the Australian HIV epidemic among men who have sex with men. *Sex Health* 2009;6:19-33.
19. Burns DN, Dieffenbach CW, Vermund SH. Rethinking prevention of HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2010;51:725-31.
20. HIV in Europe. Guidance document: HIV indicator conditions: guidance for implementing HIV testing in adults in health care settings. København: HIV in Europe Secretariat, 2012.
21. Sabin M, Lo Y-R. Progress in providing HIV testing and counselling in health facilities: WHO/UNAIDS guidance. *JAMA* 2010;304:342-3.
22. Sullivan AK, Raben D, Reekie J et al. Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study). *PLoS One* 2013;8:e52845.
23. Sjøgaard OS, Lohse N, Østergaard L et al. Morbidity and risk of subsequent diagnosis of HIV: a population based case control study identifying indicator diseases for HIV infection. *PLoS One* 2012;7:e32538.
24. Gazzard B, Clumeck N, d'Arminio Monforte A et al. Indicator disease-guided testing for HIV – the next step for Europe? *HIV Med* 2008;9(suppl 2):S34-S40.
25. WHO European Region. Scaling up HIV testing and counseling in the WHO European Region as an essential component of efforts to achieve universal access to HIV prevention, treatment, care and support: Policy framework. København: WHO European Region, 2010.
26. Mimiaga MJ, Johnson CV, Reisner SL et al. Barriers to routine HIV testing among Massachusetts community health center personnel. *Public Health Rep Wash DC* 1974 2011;126:643-52.
27. Christopoulos KA, Koester K, Weiser S et al. A comparative evaluation of the process of developing and implementing an emergency department HIV testing program. *Implement Sci* 2011;6:30.
28. Prabhu VS, Farnham PG, Hutchinson AB et al. Cost-effectiveness of HIV screening in STD clinics, emergency departments, and inpatient units: a model-based analysis. *PLoS One* 2011;6:e19936.
29. Qvist T, Cowan SA, Graugaard C et al. High linkage to care in a community-based rapid HIV testing and counseling project among men who have sex with men in Copenhagen. *Sex Transm Dis* 2014;41:209-14.
30. HIDES Study identifies new HIV indicator conditions; normalisation of HIV testing urgently needed to address the hidden epidemic. Barcelona: HIV in Europe, 2014. www.chip.dk/Portals/0/files/pressrelease_HIDES_v3_final.pdf (30. maj 2015).