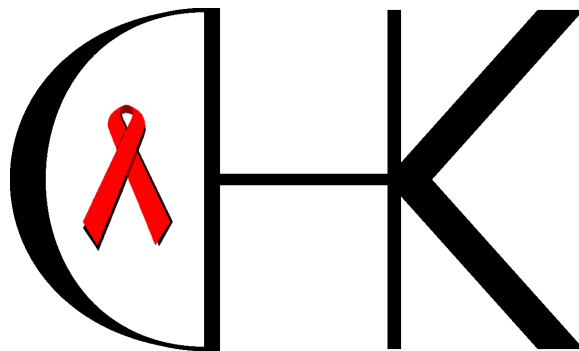


DEN DANSKE HIV KOHORTE



**Overlæge, dr. med. Niels Obel
Infektionsmedicinsk Sektion
Medicinsk afdeling C
Odense Universitetshospital**

August 2006

Forord

Nærværende rapport er en status over Den Danske HIV Kohortes arbejde frem til sommeren 2006. Rapporten fokuser på overordnede resultater. Af hensyn til ønsker fra industrien er der dog til slut i den udvidede rapport medtaget mere specifikke beregninger over de enkelte præparaters anvendelsesmønstre i Danmark. Visse præparater og forhold, som stort set ikke har ændret sig det sidste år, er ikke medtaget, og der henvises i stedet til rapporter for 2004 og 2005.

Data er baseret på de tilgængelige opdateringer i august 2006. Epidemiologiske opgørelser er ikke virkeligheden, men et spejlbillede heraf. Resultaterne i nærværende rapport er derfor heller ikke bedre end de indgåede data. Databasen inkluderede de sidste østdanske data i januar/februar 2004. Vi har nu haft et par år til at ”rydde op”, og monitorering af data har givet anledning til optimisme, hvad angår datakvaliteten..

Jeg vil benytte lejligheden til at takke DHKs styregruppe, de altid venlige og arbejdsomme forskningssygeplejersker og de enkelte centre og deres afdelingsledelser for et også gennem det sidste år aldeles uproblematisk samarbejde.

Den Danske HIV Kohorte er helt afhængig af ekstern støtte. I den forbindelse vil jeg specielt takke AIDS Fondet, Patientcenter Blå - Odense Universitets Hospital, Klinisk Institut – Syddansk Universitet, Apotekerfonden, Fyns Amts Forskningspulje og Preben and Anna Simonsens Fond. Følgende firmaer har gjort aktuelle årsrapport mulig: GlaxoSmithKline, Roche A/S, Bristol Myers Squibb, Merck-Sharp-Dohme, Boeringer Ingelheim, Janssen-Cilag og Swedish Orphan.

Tallene i rapporten er ikke kvalitetssikrede i samme grad som for de videnskabelige publikationer, som udgår fra databasen. Der tages derfor forbehold for eventuelle regnefejl i rapporten.

Rapporten foreligger i to udgaver. En koncentreret form og en udvidet rapport, som inkluderer data om de enkelte antivirale præparater. I den udvidede udgave er i sidste sektion inkluderet udvalgte publikationer fra Den Danske HIV Kohorte.

Niels Obel

Indholdsfortegnelse

Forord	3
Den danske HIV Kohortes opbygning	4
Arbejder fra DHK	5
Demografi	8
Behandlingsdata	13
Kvalitetskontrol	20
De enkelte antiretrovirale præparater	25
Zidovudin	26
Lamivudin	29
Stavudin	32
Didanosin	35
Abacavir	38
Trizivir	41
Tenofovir	43
Emtricitabin	46
Nevirapin	49
Efavirenz	52
Non-boosted Saquinavir	55
Boosted Saquinavir	58
Non-boosted Indinavir	61
Boosted Indinavir	64
Nelfinavir	67
Kaletra	70
Amprenavir	73
Tipranavir	76
Atazanavir	79

Den Danske HIV Kohortes opbygning.

Tilknyttede videnskabelige medarbejdere

Læge Nicolai Lohse, Infektionsmedicinsk forskningsenhed, Odense Universitetshospital

Læge Ann-Brit Eg Hansen, Infektionsmedicinsk forskningsenhed, Odense Universitetshospital

Læge Søren Jensen-Fangel, Medicinsk afdeling C, Odense Universitetshospital

Læge Toke Barfod, Epidemiafdelingen, Rigshospitalet

Øvrigt personale ved DHK

Forskningssygeplejerske Nete Bülow

Sekretær Susanne Wulff

Ansvarlig for de enkelte centre

Overlæge, dr. med Jan Gerstoft, Rigshospitalet

Afdelingslæge, dr. med Gitte Kronborg, Hvidovre Hospital

Professor, overlæge dr. med. Court Pedersen, Odense Universitetshospital

Overlæge, dr. med. Carsten Schade Larsen, Skejby Sygehus

Overlæge, ph.d. Gitte Pedersen, Ålborg Sygehus

Overlæge, ph.d. Birgit Kvinesdal, Helsingør Sygehus

Overlæge, dr. med. Alex Lund Laursen, Herning Sygehus

Overlæge Axel Møller, Kolding Sygehus

Tilknyttede forskningssygeplejersker:

Sygeplejerskerne Bente Baadegaard og Lene Pors Jensen, Rigshospitalet

Sygeplejerskerne Kirsten Bødker, Philippa Collins og Dorthe Petersen, Hvidovre Hospital

Sygeplejerskerne Lene Hergens og Anita Nymark, Odense Universitetshospital

Sygeplejerskerne Iben Rose Loftheim og Lotte Rodkjær, Skejby Sygehus

Arbejder udgået fra Den Danske HIV Kohorte

Jensen-Fangel S, Kirk O, Larsen L, Blaxhult A, Gerstoft J, Pedersen C, Black FT, Lundgren JD, Obel N. Saquinavir hard gel suppresses viral load insufficiently in hiv-infected patients naive to anti-retroviral therapy: a retrospective cohort study. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 489-493.

Jensen-Fangel S, Kirk O, Blaxhult A, Gerstoft J, Pedersen C, Black F, Lundgren JD, Obel N. The insufficient suppression of viral load by saquinavir hard gel is reversible: a retrospective cohort study. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 122-127.

Jensen-Fangel S, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Møller A, Obel N. Changing demographics in an HIV-infected population: Results from an observational cohort study in Western Denmark. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 765-770.

Jensen-Fangel S, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Møller A, Obel N. HIV i Vestdanmark. *Ugeskrift for Læger* 2002; 164: 3964-3967.

Jensen-Fangel S, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Møller A, Obel N. Trends in the use of HAART in Western Denmark 1995-2000. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 460-465.

Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Møller A, Sørensen HT & Obel N. The Effect of Race/ethnicity on the outcome of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-1 Infected Patients in West Denmark. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1541-1548.

Jensen-Fangel S, Pedersen C, Nielsen H, Tauris P, Møller A, Sørensen HT, Obel N. The use of saquinavir hard gel as protease inhibitor in HIV-infected patients in the early HAART-period: does it affect long-term treatment outcome? *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 743-749.

Jensen-Fangel S, Pedersen L, Pedersen C, Larsen CS, Tauris P, Møller A, Sørensen HT, Obel N. Low Mortality in HIV-Infected Patients Starting HAART in Advance of Immunological Deterioration: A Comparison with the General Population. *AIDS* 2004; 18: 89-97.

Lohse N, Ladefoged K, Pedersen L, Jensen-Fangel S, Sørensen HT, Obel N. Low effectiveness of highly active antiretroviral therapy and high mortality in the Greenlandic HIV-infected population. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 738-42.

Jensen-Fangel S. The effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients. *Disputats. Lægeforeningens Forlag*. 2004.

Barfod T, Gerstoft J, Rodkjær L, Pedersen C, Nielsen H, Møller A, Kristensen LH, Sørensen HT, Obel N. Patients answers to simple questions about treatment satisfaction and adherence and depression are associated with failure of HAART; A cross-sectional survey. *AIDS patient care and STD's* 2005; 19: 317-25.

Lohse N, Hansen ABE, Jensen-Fangel Søren, Kronborg G, Kvinesdal B, Pedersen C, Larsen CS, Møller A, Willumsen L and Obel N. Demographics of HIV-1 infection in Denmark: Results from The Danish HIV Cohort Study. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 338-343.

Schmid J, Jensen-Fangel S, Valerius NH, Nielsen VR, Obel N, Herlin T, Christensen HO, Nielsen H, Obel N. Demographics in HIV-infected children in Denmark: Results from the Danish Paediatric HIV Cohort Study. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 344-349.

Lohse N, Obel N, Kronborg G, Laursen A, Pedersen C, Larsen CS, Kvinesdal B, Sørensen HT, Gerstoft J. Declining risk of triple-class antiretroviral drug failure in Danish HIV-infected. *AIDS* 2005; 20: 815-22.

Hansen ABE, Lindegaard B, Obel N, Andersen O, Nielsen H, Gerstoft J. Pronounced lipoatrophy in HIV-infected men on more than six years of HAART compared with background population. *HIV Medicine* 2006; 7: 38-45.

Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Sørensen HT, Obel N. 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 years follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 136-144.

Barfod T, Sørensen TS, Nielsen H, Rodkjær L, Obel N. “Simply forgot” is HT the most frequently stated reason for missed doses of HAART irrespective of degree of adherence. HIV medicine (In press).

Weis N, Lindhardt BØ, Kronborg G, Hansen ABE, Laursen AL, Christensen PB, Nielsen H, Møller A, Sørensen HT, Obel N. Impact of HCV Co-infection on Response to HAART and Outcome in HIV-Infected Individuals: A nationwide cohort study. Clin Infect Dis 2006, 42: 1481-87.

Lohse N, Obel N, Kronborg G, Jørgensen LB, Pedersen C, Larsen CS, Kvinesdal B, Sørensen HT, Gerstoft J. Declining prevalence of HIV infected individuals at risk of transmitting resistant HIV in Denmark during the period 1995-2003. Antiviral Therapy 2006; 11: 591-600.

Hansen ABE, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen G, Sørensen HT, Obel N. Mortality in siblings of patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. J Infect Dis (In press).

Demografi

Antal patienter i Den Danske HIV Kohorte **4.826**

Heraf indgår følgende i:

Den grønlandske kohorte **112**

Den Danske Børne HIV Kohorte (positiv HIV test før 16 år) **106**

Antal patienter, som er startet på HAART **2.876**

Antal virologiske målinger i DHK **85.288**

Antal CD4 målinger i DHK **98.785**

Antal initieringer af antiretroviral behandling og behandlingsskift registreret i DHK **13.865**

Tidspunkt for første HIV positiv (ikke grønlandske patienter)

Årstal	Antal patienter	Heraf sat i behandling indenfor et år
1994 eller tidligere	2053	0 (0,0%)
1995	270	18 (6,7%)
1996	233	96 (41,2%)
1997	246	130 (52,8%)
1998	206	109 (52,9%)
1999	246	139 (56,5%)
2000	231	138 (59,7%)
2001	284	175 (61,6%)
2002	232	134 (57,8%)
2003	206	121 (58,7%)
2004	253	120 (47,4%)
2005	186	*
Ukendt	32	

*Danner først mening ved udgangen af 2006.

Dødsfald blandt HIV positive fordelt på år

Årstal	Antal patienter
1995	251
1996	167
1997	88
1998	62
1999	84
2000	52
2001	73
2002	61
2003	75
2004	81
2005	51
I alt (efter 31/12-1994)	1045

Samlede antal HIV positive patienter set ved centrene

Centre	Antal patienter	Procentvis fordeling
Uden center/andre centre*	11	0,2 %
Herning	83	1,8 %
Helsingør	65	1,4 %
Hvidovre	1764	37,4 %
Hvidovre børneafdelingen	42	0,9 %
Kolding	66	1,4 %
Odense	402	8,5 %
Odense-børneafd.	8	0,2 %
Rigshospitalet	1554	33,0 %
Skejby børneafdelingen	14	0,3 %
Skejby voksenafdelingen	518	11,0 %
Aalborg	188	4,0 %
I alt	4537	100 %

Antal HIV positive patienter set ved centrene med sidste ambulant kontrol efter 1. januar 2003

Centre	Antal patienter	Procentvis fordeling
Andre centre	9	0,3 %
Herning	74	2,0 %
Helsingør	63	1,7 %
Hvidovre	1290	35,6 %
Hvidovre børneafdelingen	36	1,0 %
Kolding	59	1,6 %
Odense	314	8,7 %
Odense –børneafd.	6	0,2 %
Rigshospitalet	1189	32,8 %
Skejby børneafdelingen	14	0,4 %
Skejby voksenafdelingen	414	11,4 %
Aalborg	161	4,4 %
I alt	3624	100 %

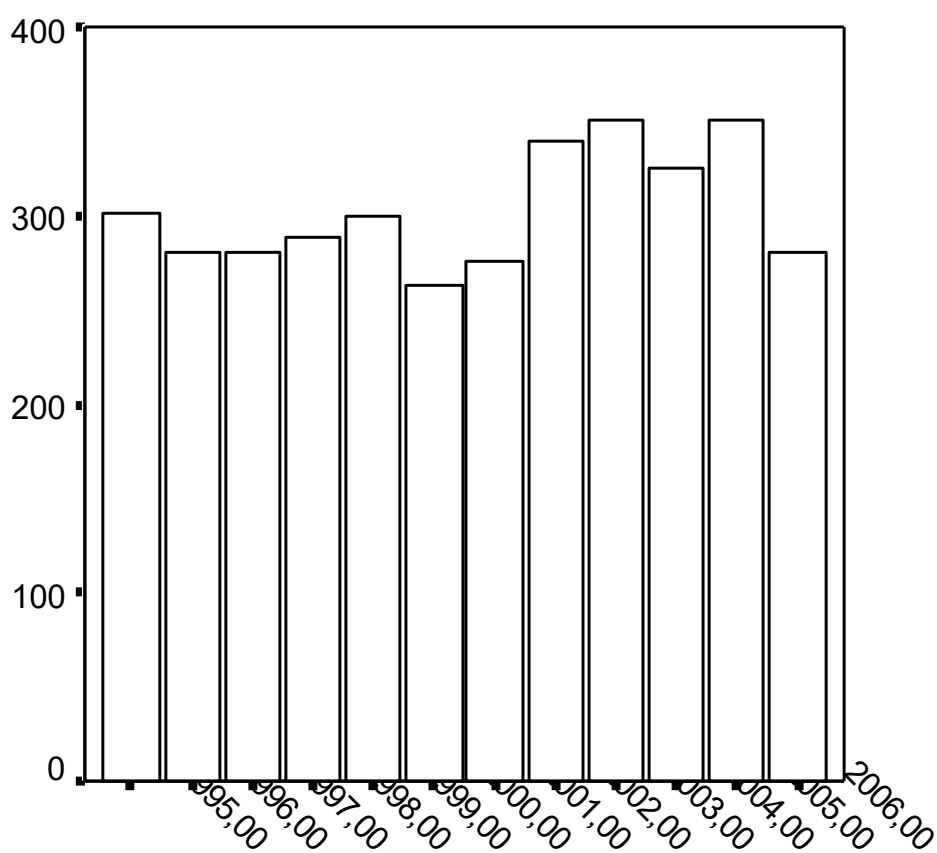
Første HIV positiv fordelt på køn og år for HIV positiv

År for HIV positiv	Mænd	%	Kvinder	%
1994 eller tidligere	1647	80,3	405	19,7
1995	202	74,8	68	25,2
1996	172	73,8	61	26,2
1997	182	74,0	64	26,0
1998	149	72,3	57	27,7
1999	154	62,6	92	37,4
2000	151	65,4	80	34,6
2001	187	65,8	97	34,2
2002	153	65,9	79	34,1
2003	155	75,2	51	24,8
2004	188	74,3	65	25,7
2005	139	76,0	44	24,0

Smitemåde fordelt på år for HIV positiv

	Homoseksuel	Heteroseksuel	I.V stofmisbrug	Hæmofili og blodtransfusion	Perinatalt	Andet/ukendt
1994 eller tidligere	1083 (52,9%)	494 (24,1%)	318 (15,5%)	59 (2,8%)	28 (1,4%)	66 (3,2%)
1995	111 (41,1%)	113 (41,9%)	23 (8,5%)	3 (1,1%)	3 (1,1%)	17 (6,3%)
1996	89 (38,2%)	101 (43,3%)	21 (9,0%)	3 (1,3%)	4 (1,7%)	15 (6,5%)
1997	92 (37,6%)	113 (46,1%)	20 (8,2%)	2 (0,8%)	5 (2,0%)	13 (5,3%)
1998	76 (36,9%)	92 (44,7%)	19 (9,2%)	1 (0,5%)	6 (2,9%)	12 (4,8%)
1999	78 (31,8%)	128 (52,2%)	18 (7,3%)	3 (1,2%)	1 (0,4%)	17 (6,9%)
2000	69 (29,9%)	127 (55,0%)	16 (6,9%)	4 (1,7%)	5 (2,2%)	10 (4,3%)
2001	86 (30,5%)	146 (51,8%)	27 (9,6%)	0 (0,0%)	9 (3,2%)	14 (5,0%)
2002	75 (32,3%)	117 (50,4%)	21 (9,1%)	3 (1,3%)	5 (2,2%)	11 (4,7%)
2003	81 (39,7%)	83 (40,7%)	22 (10,8%)	0 (0,0%)	2 (1,0%)	16 (7,9%)
2004	122 (48,2%)	101 (39,9%)	14 (4,5%)	2 (0,8%)	4 (1,6%)	10 (4,0%)
2005	88 (48,4%)	72 (39,6%)	12 (6,6%)	1 (0,5%)	3 (1,6%)	6 (3,2%)

Første CD4 efter diagnose



År for første HIV pos.

Behandlingsdata

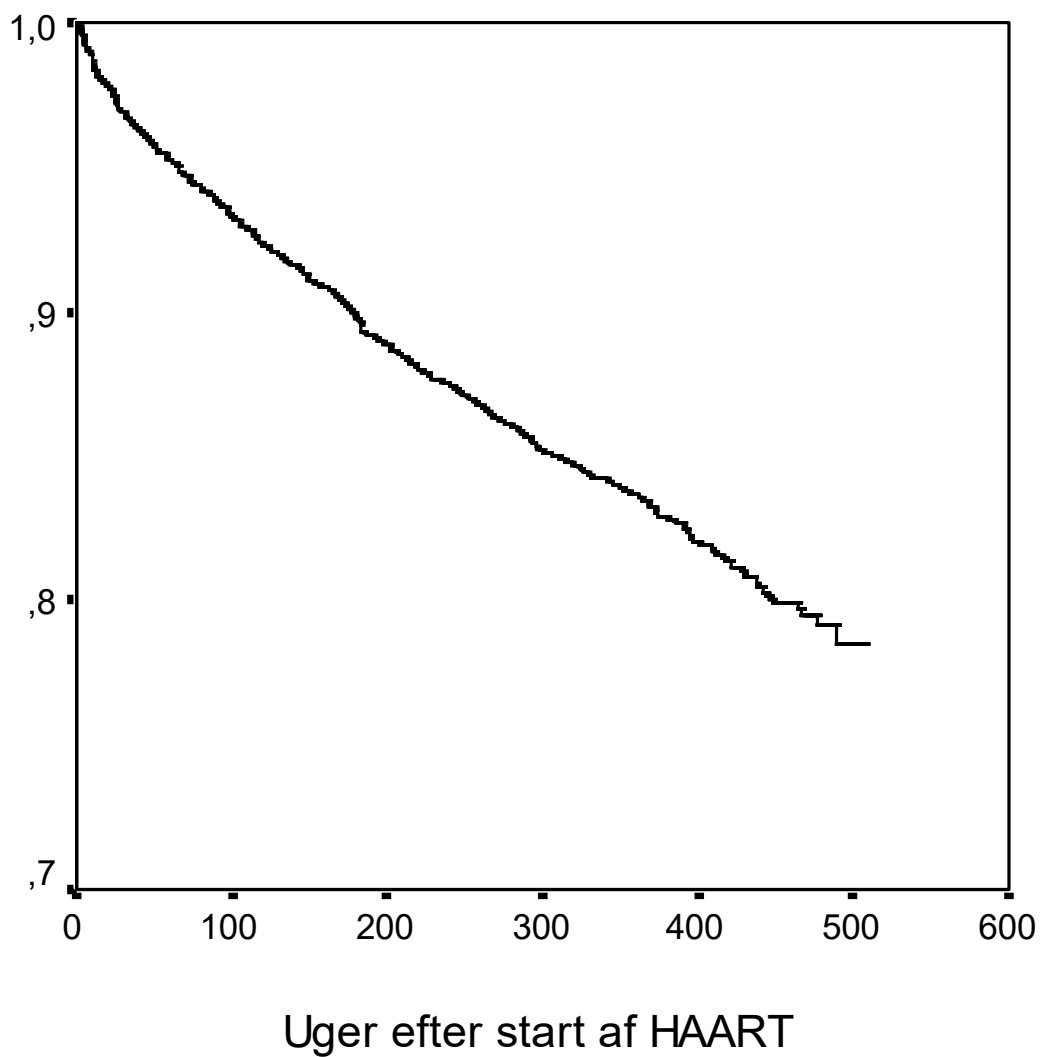
Antal patienter, som starter HAART fordelt på årstal

Årstal	Antal
1994	6
1995	34
1996	495
1997	752
1998	312
1999	301
2000	264
2001	297
2002	233
2003	217
2004	229
2005	150

Antal patienter som årligt skifter behandling

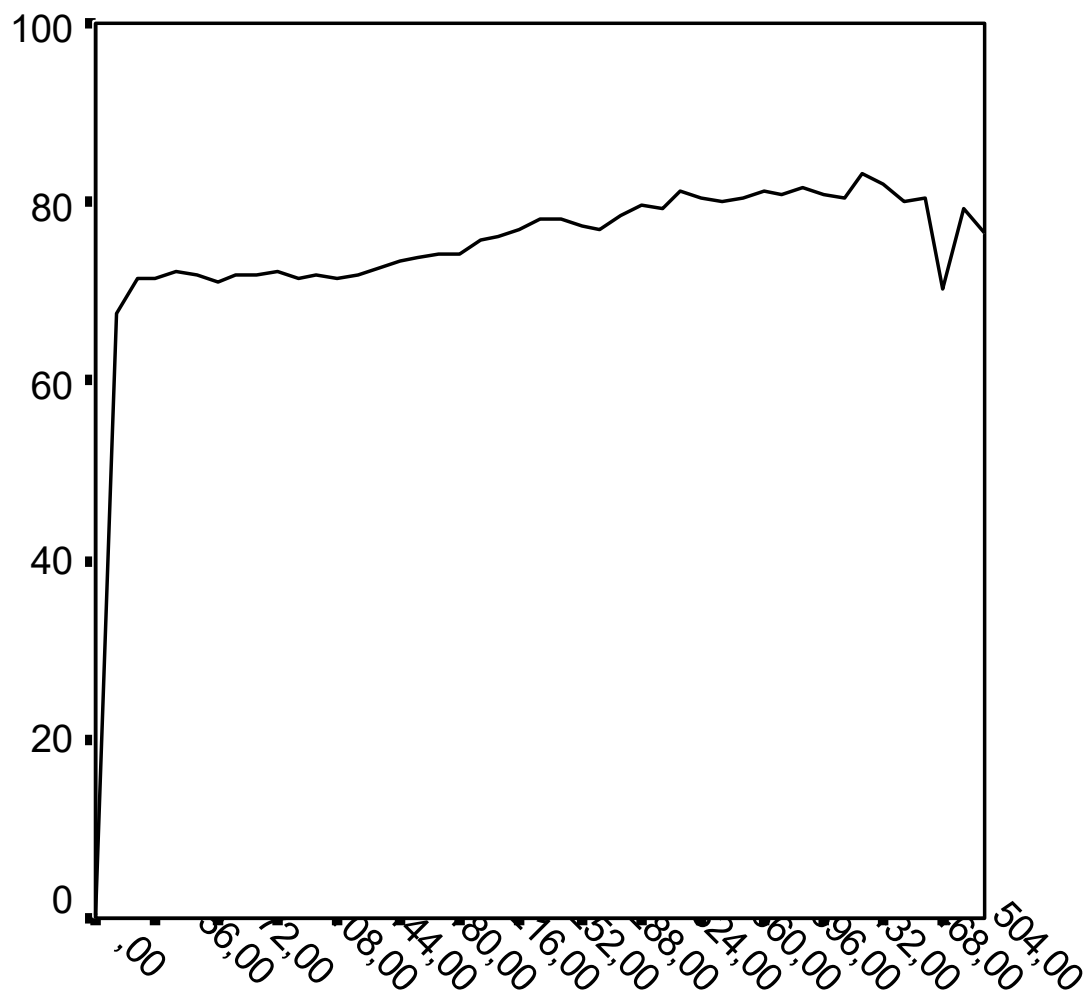
Årstal	Antal
1995	3
1996	171
1997	529
1998	627
1999	792
2000	729
2001	803
2002	759
2003	818
2004	748
2005	860

Tid fra HAART til død



Kaplan Meier kurve for tid fra start af HAART til død.

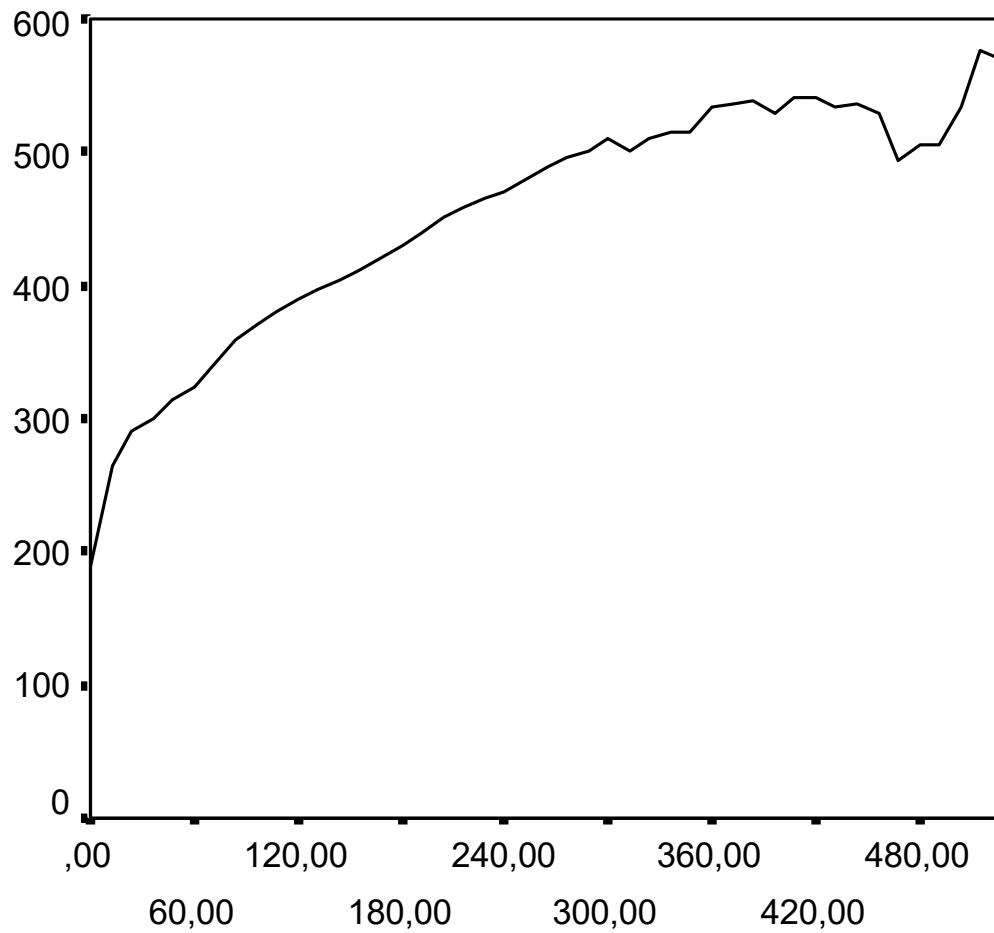
Fraktion med $vl < 500$



Uger efter start på HAART

Viser fraktionen af patienter, som har et viral load < 500 fordelt på uger efter start af HAART.

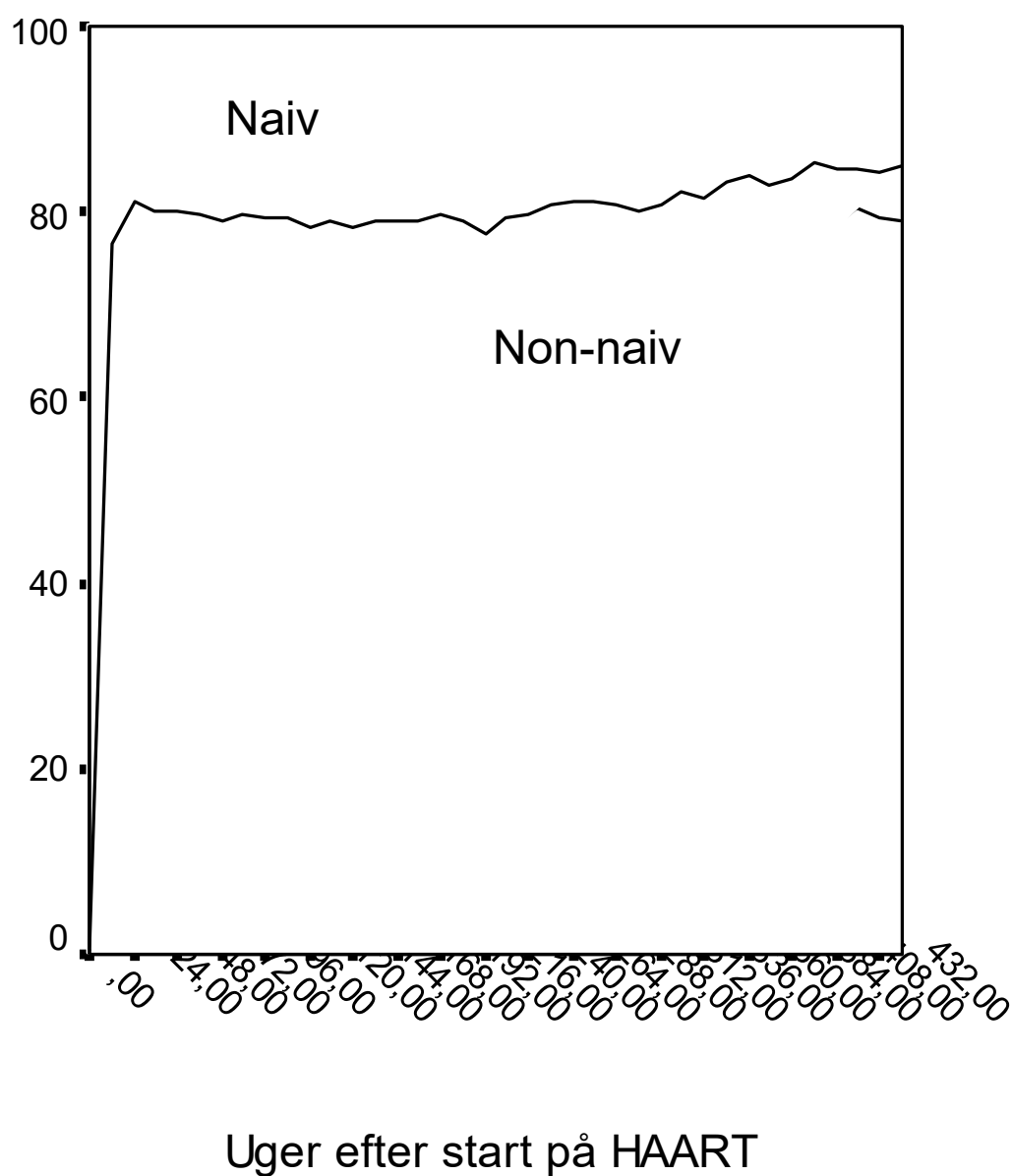
Mediane CD4



Uger efter start på haart

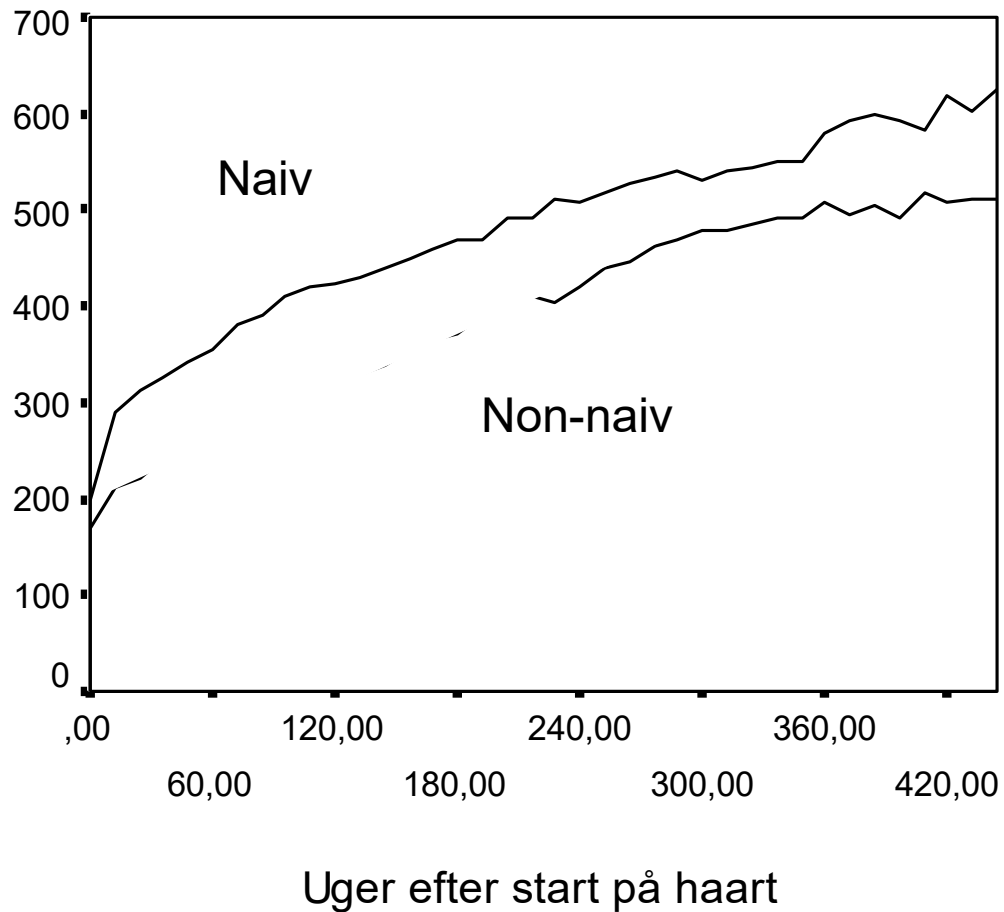
Viser mediane CD4 tal fordelt på uger efter start af HAART.

Fraktion med viral load < 500 fordelt på naive (ingen antiretroviral behandling før HAART) og non-naive (behandling med ét eller to stoffer før HAART).



Mediane CD4

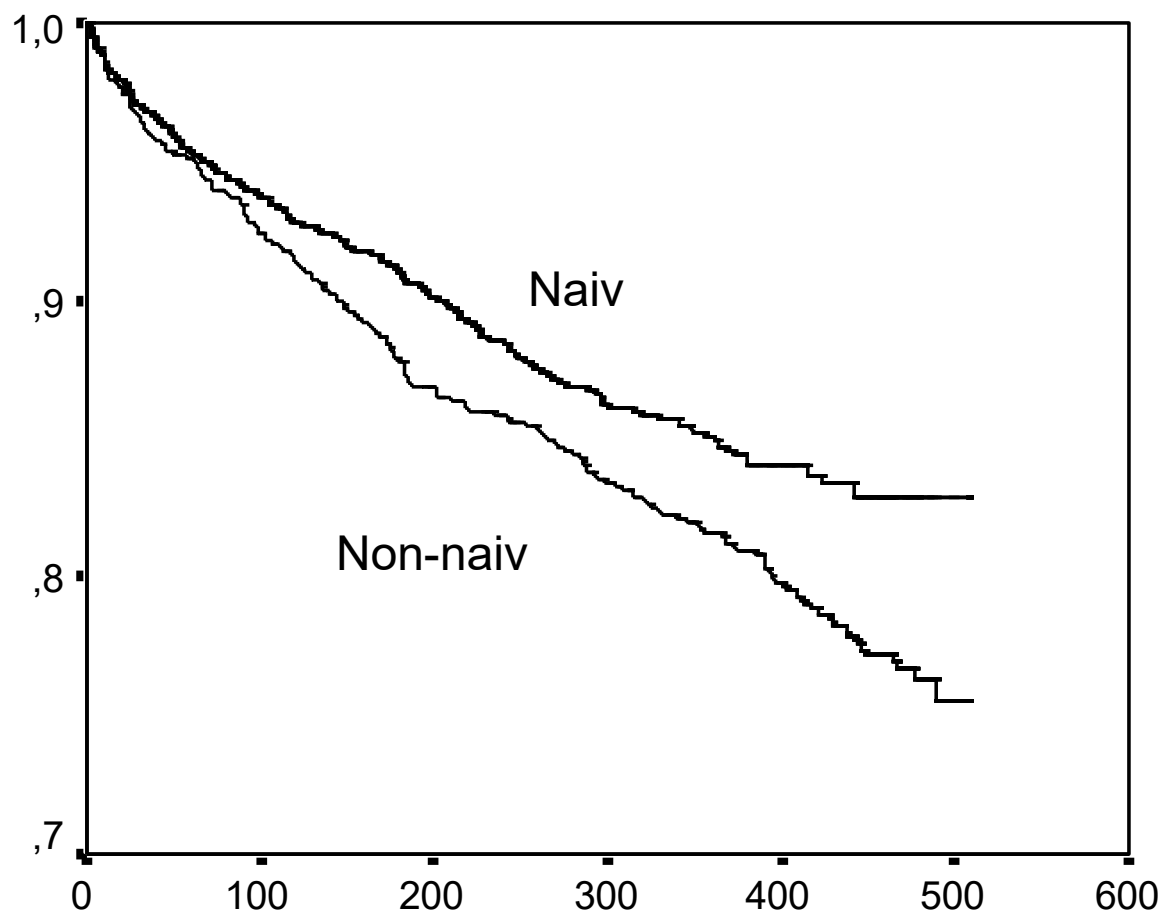
Fordelt på naiv og non-naiv



Viser mediane CD4 fordelt på behandlingsnaive og non-naive patienter.

Tid til død efter start på HAART

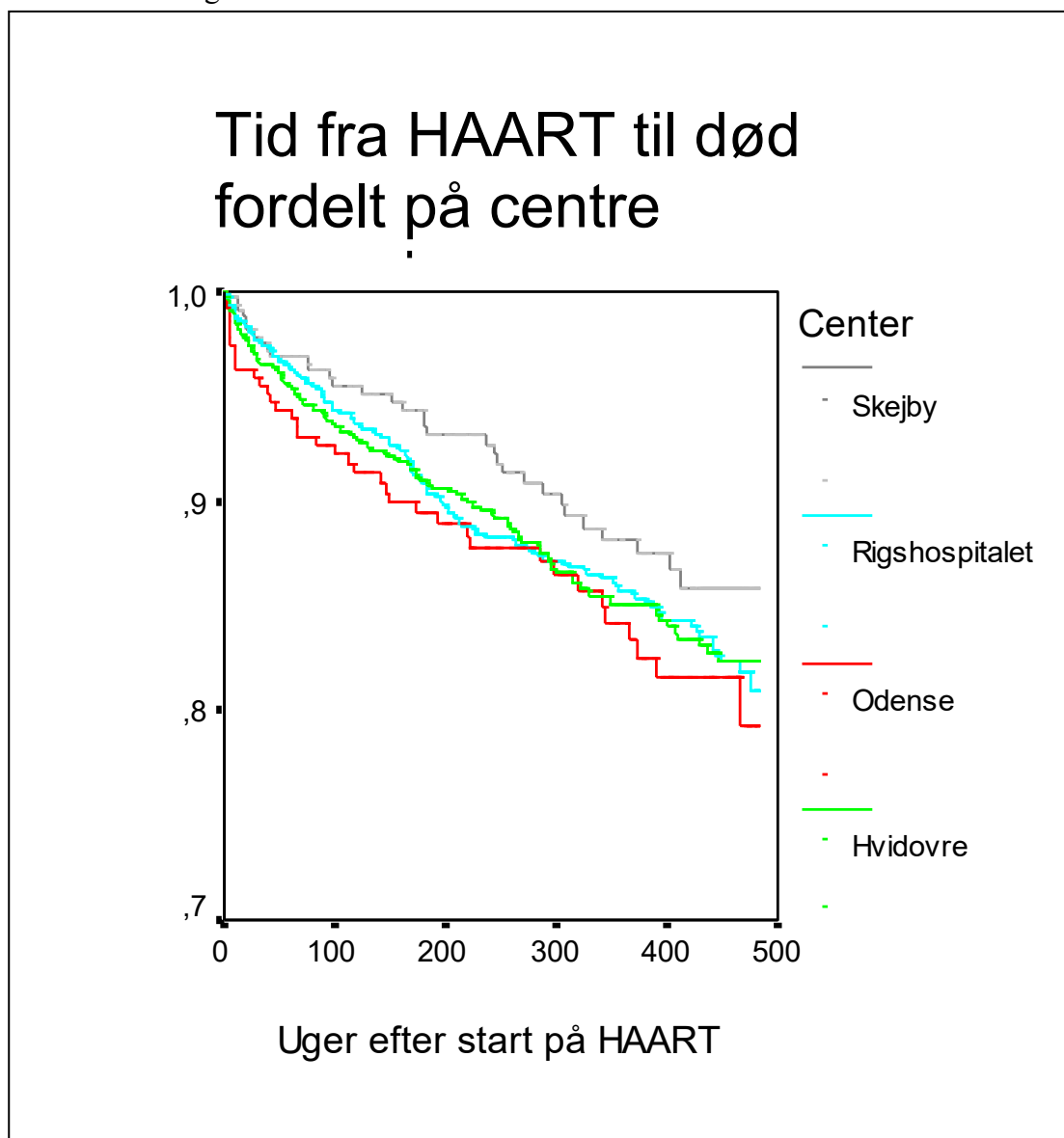
Fordelt på naiv og non-naiv



Uger efter start på HAART

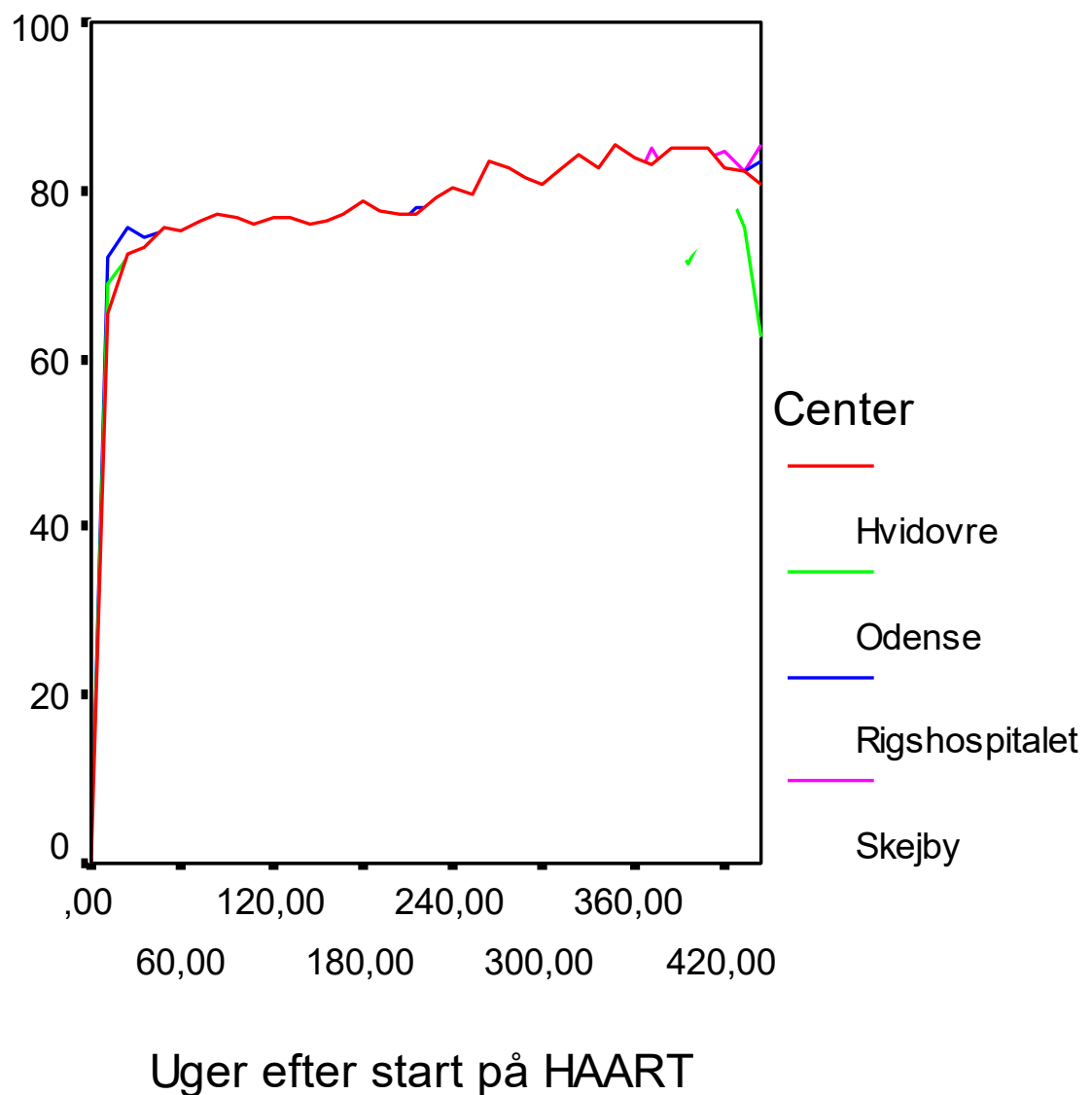
Kvalitetskontrol

Den Danske HIV Kohorte kan også anvendes til kvalitetskontrol. Data fordelt på centre er offentliggjort med tilladelse fra professor, overlæge dr. med. Jens Ole Nielsen, professor, overlæge dr. med. Peter Skinhøj, professor, overlæge dr. med. Court Pedersen og overlæge, dr. med. Lars Jørgen Østergaard, som er ansvarlige for de infektionsmedicinske afsnit i hhv. København (Hvidovre og Rigshospitalet), Odense og Århus (Skejby). Som det kan ses, er der ganske små forskelle på centrene, men disse er langt under, hvad der kan forventes ud fra tilfældig varians. De senere år har bl.a. STI (structured treatment interruptions) og studier som SMART medvirket til, at tidligere accepterede mål for behandlingssucces (undetactable viral load og CD4 tal) skal tolkes mere varsomt. Der er på ingen måde taget højde for den varians, der er mellem centrene i patientsammensætning. Der findes ikke i de center-relaterede data holdepunkter for reelle forskelle i behandlingsresultater, og de må ikke lede til overfortolkning af ”de små tals magi”.



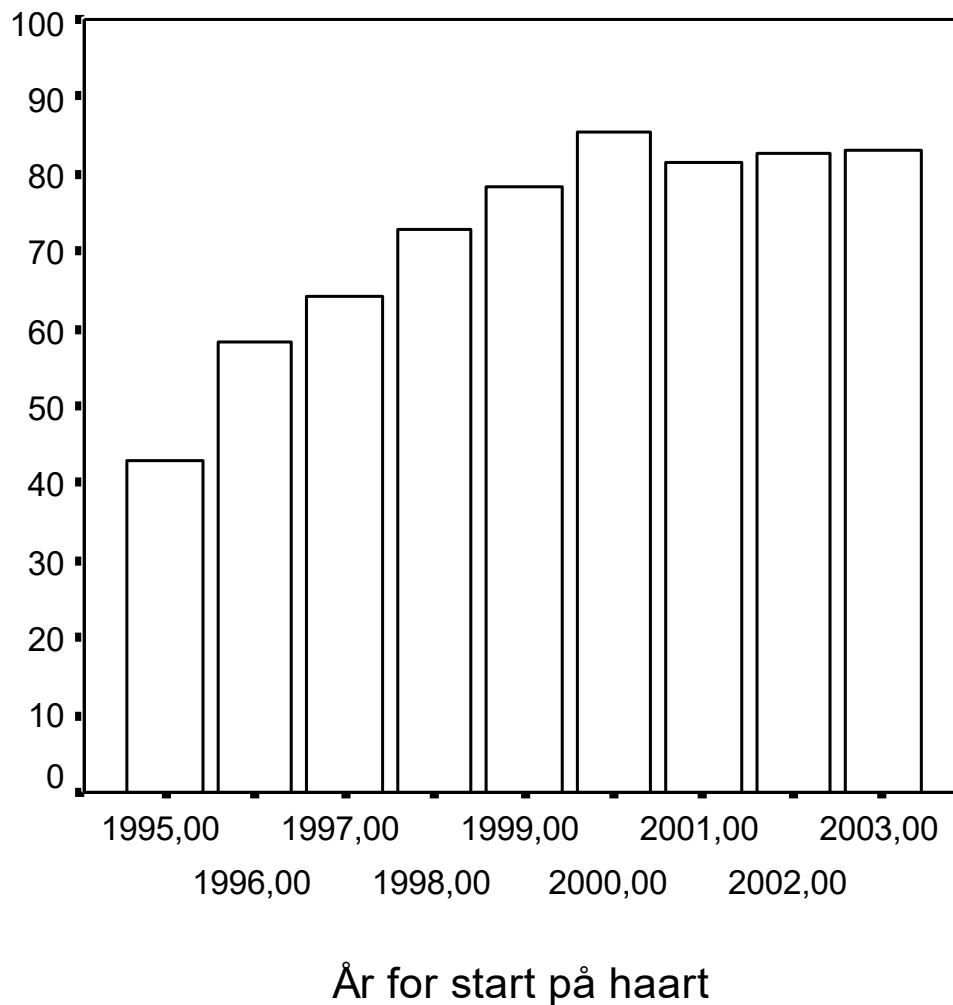
Viser Kaplan-Meier kurver for tid fra start af HAART til død for patienter ved de enkelte centre.

VL<500 fordelt på center

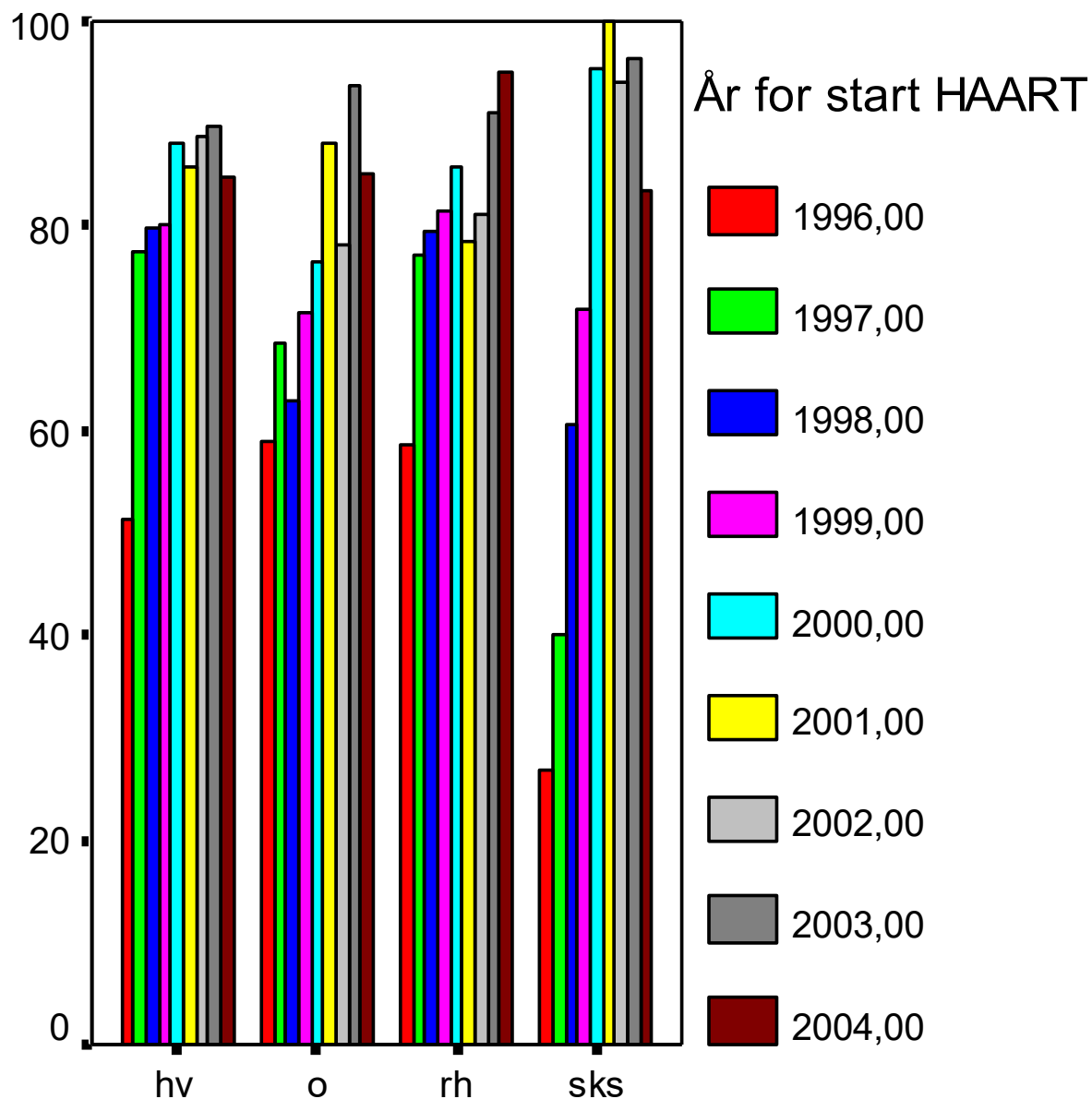


Viser fraktionen af patienter, som opnår et VL<500 fordelt på centre og uger efter start af HAART.

VL ved uge 120

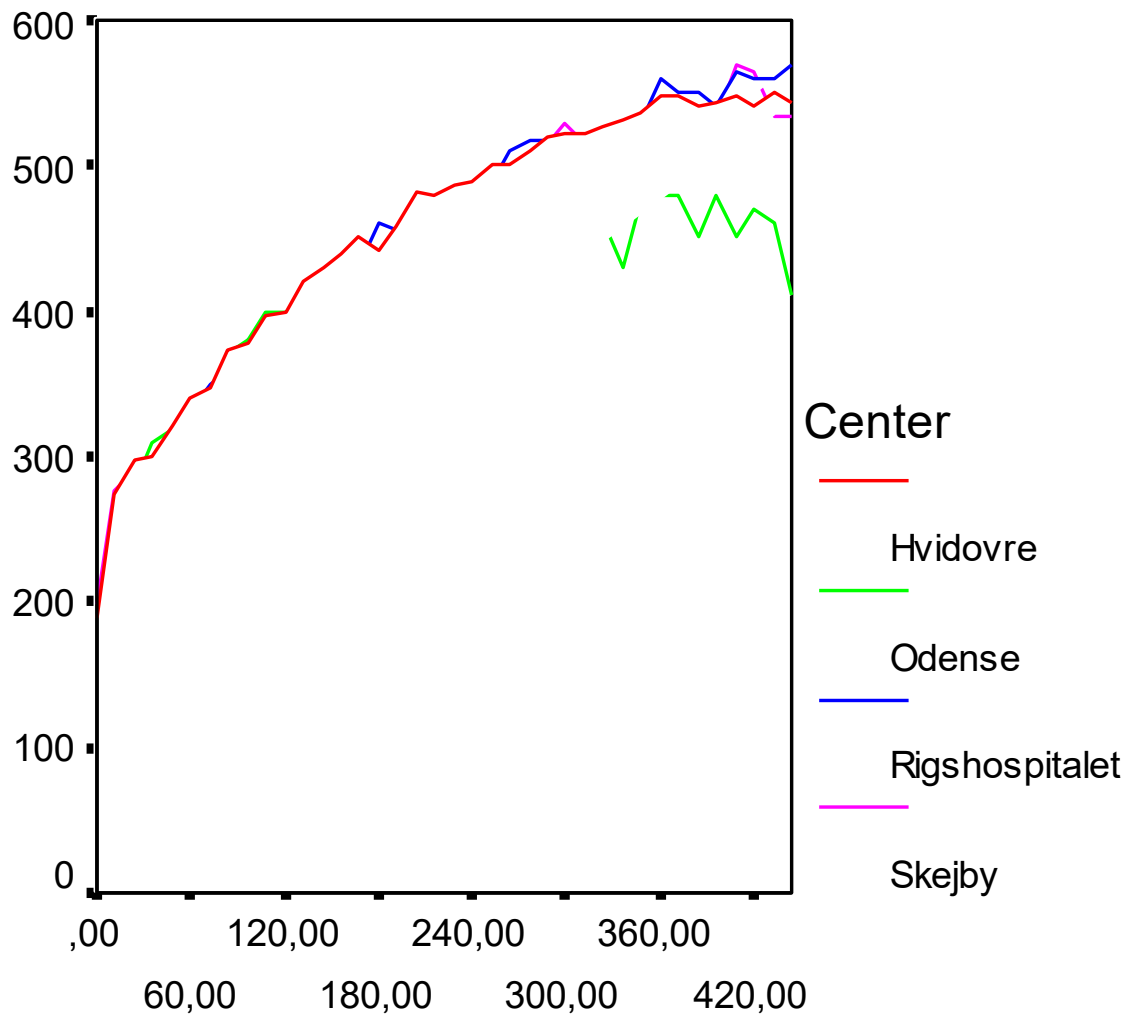


Viser hvor stor en del af patienterne der opnår et VL<500 til uge 120 (og som har overlevet til uge 120), fordelt på, hvilket år de starter HAART. De patienter, som er opført i søjlen ”2002”, er således startet HAART i 2002, mens værdien for VL til uge 120 er bestemt 120 uger senere, altså i 2004. Det danner derfor heller ikke mening at medtage 2004 patienterne, da de først får målt deres 120 ugers værdi i 2006.



Viser fraktionen af patienter, som til uge 48 opnår et VL<500. De mørkegrå søjler angiver således de patienter, som startede HAART i 2003 og som fik målt et VL til uge 48 i 2004. Som det ses af figuren, er eventuelle tidligere forskelle mellem centrene i fraktionen af patienter, som opnår viral load < 500 udlignet over tid.

CD4 fordelt på center



Uger efter start på haart

Viser median for CD4-tal fordelt på centre og uger efter start af HAART.