

HIV antiretrovirale resistentie bij therapie naïeve patiënten in de SHM databas e

Ard van Sighem

Stichting HIV Monitoring

Amsterdam, 1 december 2006

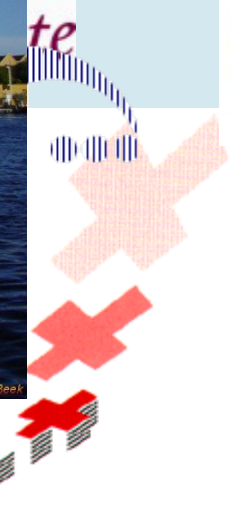
Overzicht

- Stichting HIV Monitoring (SHM)
- Moleculaire epidemiologie
- Resistentie tijdens therapie
- Transmissie van resistent HIV-virus

Stichting HIV Monitoring



agaZiekenhuis

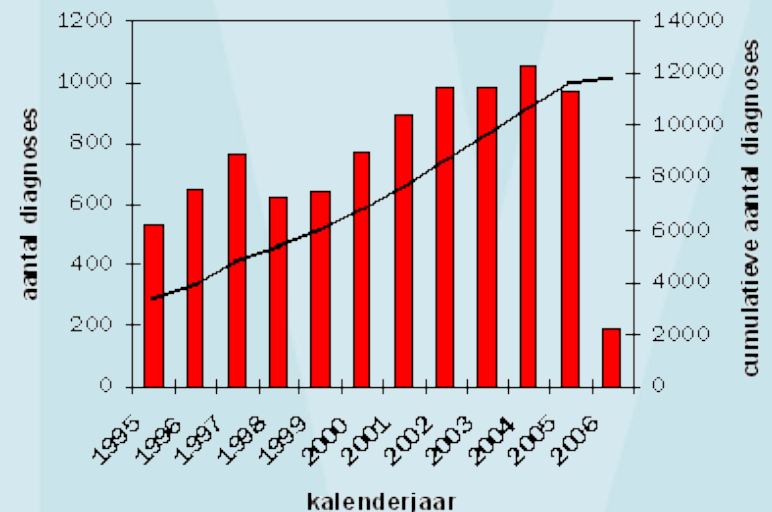


Stichting HIV Monitoring

- SHM verzamelt anoniem gegevens over HIV-geïnfecteerden die onder behandeling bij een van de 28 HIV-behandelcentra:
 - demografische gegevens
 - CD4-celaantallen, virale load
 - therapiegegevens
 - bijwerkingen, AIDS-definiërende ziektes
 - genotypische sequenties van het reverse transcriptase (RT) en proteasegen
- sequenties worden gebruikt voor
 - moleculaire epidemiologie
 - resistentie

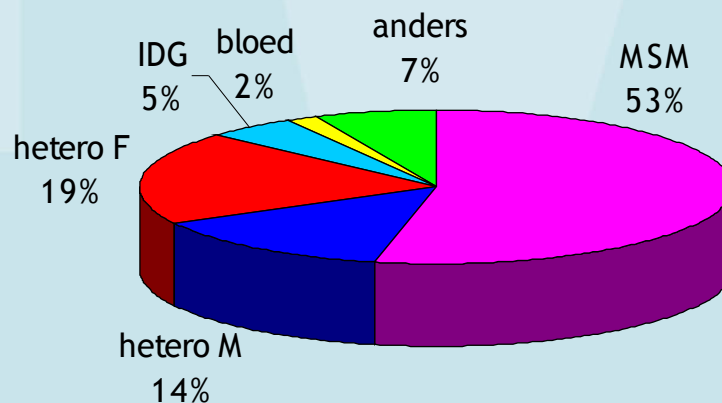
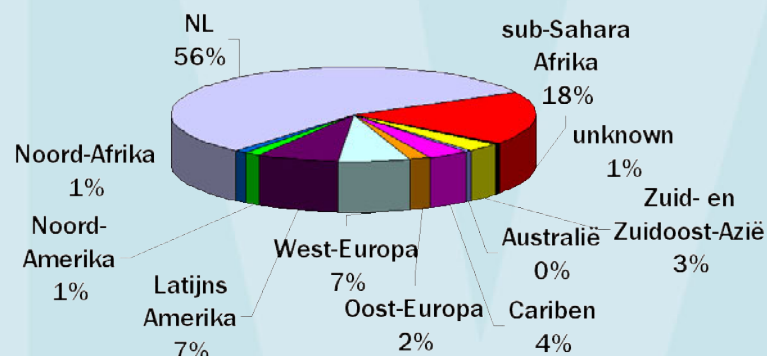
SHM patiëntpopulatie

- per 1 december 2006
13.167 patiënten
geregistreerd bij SHM.
- in principe alle bekende HIV-
positieven
- van 12.509 (95%) zijn data
beschikbaar voor analyse
- 80.764 persoonsjaren
follow-up vanaf HIV-diagnose

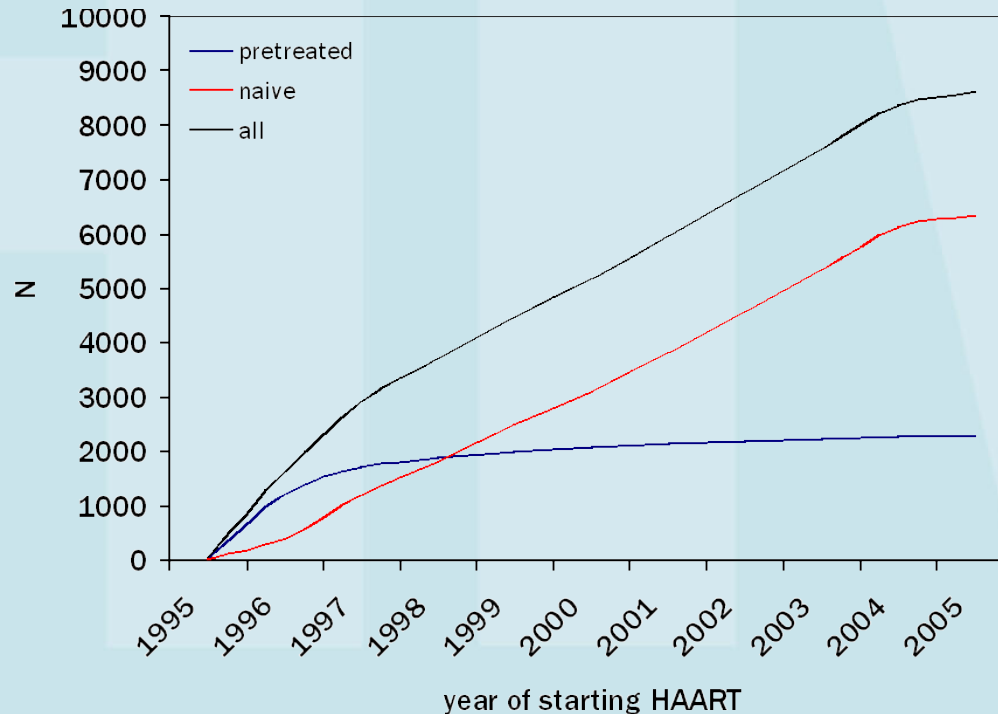


SHM patiëntpopulatie

- Nederlandse homoseksuele mannen vormen de grootste groep (39%).
- Jaarlijks aantal diagnoses is toegenomen van 621 in 1996 tot 950 in 2005.
- kleiner aandeel patiënten uit Afrika, waarschijnlijk door afgenomen immigratie.



Combinatietherapie (HAART)



- 80% van de populatie wordt met combinatietherapie behandeld
- 20% komt nog niet voor HAART in aanmerking

Moleculaire epidemiologie

Resistentie

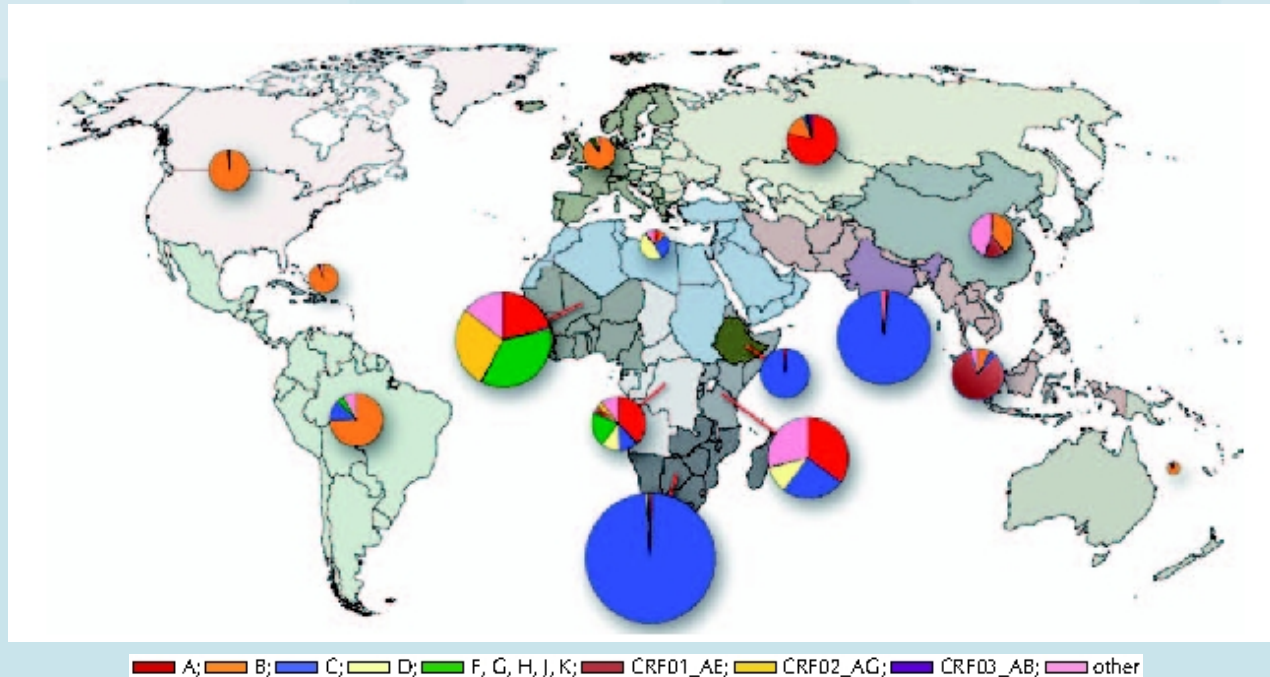
- Twee belangrijke factoren spelen een rol bij ontstaan van resistentie
 - HIV vermenigvuldigt snel en in grote hoeveelheden
 - HIV is RNA virus wat het foutgevoelig maakt bij replicatie
- Mutaties ontstaan snel, maar overleven vaak niet omdat ze het minder goed doen dan het originele virus.
- Mutaties kunnen wel overleven als de omgeving verandert door bijvoorbeeld medicatie.
- Medicatie verlaagt het aantal virusdeeltjes en dus is er minder replicatie en een kleinere kans op mutaties.
- Medicijnen moeten trouw ingenomen worden.

Moleculaire epidemiologie

- HIV kent twee verschillende types: HIV-1 en HIV-2
 - meeste patiënten in Nederland zijn geïnfecteerd met HIV-1
 - HIV-2 komt voor ca. 80 patiënten, voornamelijk afkomstig uit westelijk Afrika
- HIV-1 is onderverdeeld in drie groepen:
 - M (major), alle patiënten binnen SHM
 - O (outlier)
 - N (non-M, non-O).
- binnen M-groep worden 9 subtypes onderscheiden met 25-35% onderlinge genetische variatie: A, B, C, D, F, G, H, J, K
- 19 recombinaties van subtypes bekend
 - CRF01_AE en CRF02_AG belangrijke rol in epidemie

Moleculaire epidemiologie

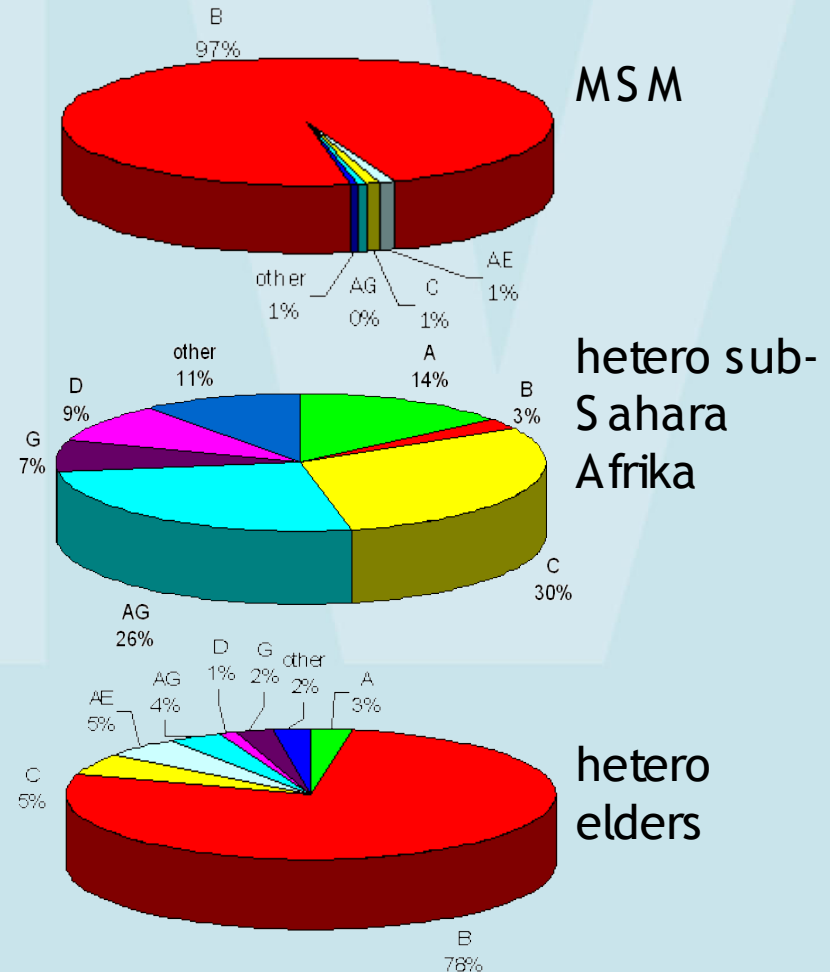
- Europa en Amerika meerderheid B
- Afrika heeft een grote verscheidenheid aan subtypes



Source: Hemelaar et al., AIDS 2006

Moleculaire epidemiologie

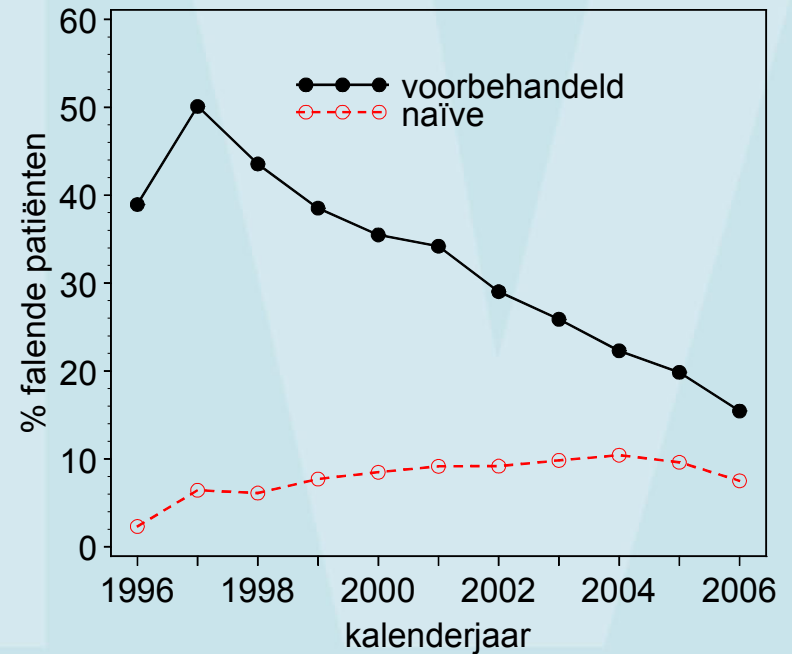
- Subtypes kunnen gebruikt worden om de ontwikkeling van de HIV-epidemie te bestuderen.
- MSM hebben voornamelijk B, dus voornamelijk infecties binnen de groep.
- Verdeling van subtypes binnen Afrikanen komt overeen met die in de landen van herkomst, dus infecties voornamelijk import of binnen de eigen groep.



Resistentie tijdens therapie

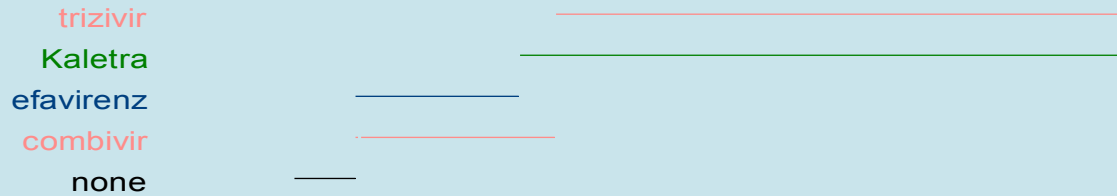
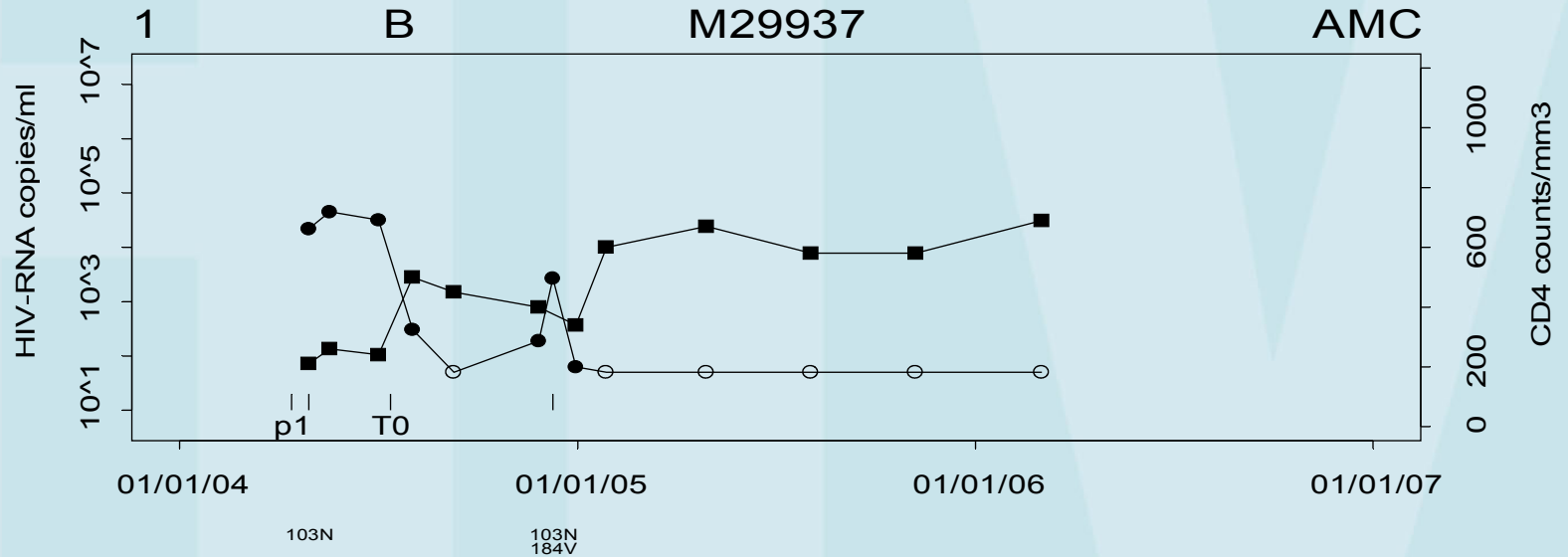
Virologisch falen

- Resistentie tegen medicatie verraadt zich door virologisch falen, een verminderde mate van onderdrukking van het virus.
- Wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door niet trouw innemen van medicatie.
- In 10-25% van de falende patiënten is resistentie bepaald.
- >80% van de patiënten ook daadwerkelijk resistent



voorbehandeld: voor start van combinatietherapie behandeld met suboptimale combinaties.

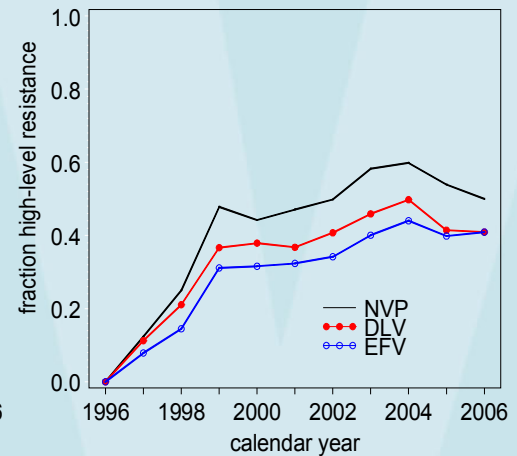
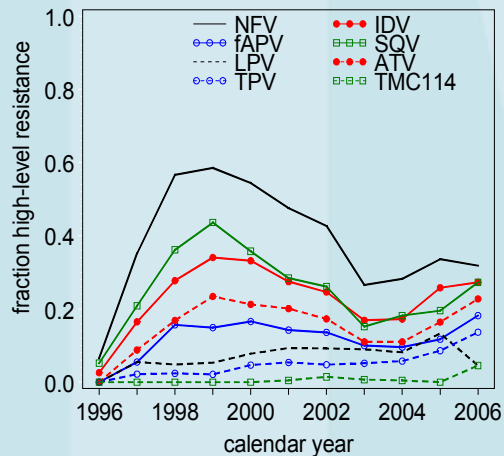
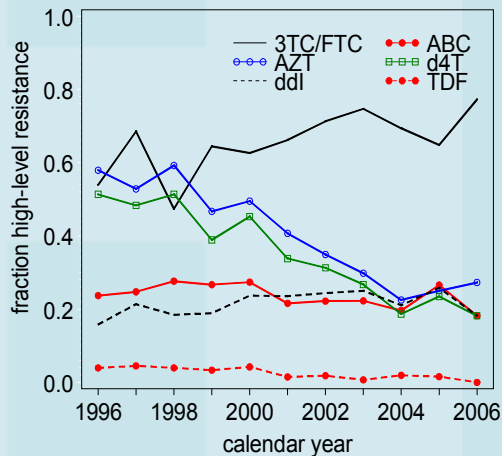
Voorbeeld van falen



Resistentie tijdens falen

- Mutaties in het RT- en/of proteasegen veroorzaken resistentie tegen medicaties.
- Niet elke mutatie is even belangrijk.
- Er zijn diverse algoritmes beschikbaar om combinaties van mutaties te vertalen in resistentieprofielen voor elk afzonderlijk medicijn uit elk van de drie klassen van medicijnen:
 - NRTI: nucleoside RT-remmers als AZT (Retrovir[®], Combivir[®]) en tenofovir (Viread[®])
 - nNRTI: non-nucleoside RT-remmers, efavirenz (Sustiva[®]) en nevirapine (Viramune[®])
 - PI: protease remmers, bv. Kaletra[®], atazanavir (Reyataz[®])

Aard van resistentie



- Aard van resistentie veranderde over de jaren:
 - minder NRTI resistentie, behalve 3TC (Epivir®)
 - toename PI resistentie tot 1999, daarna minder
 - toename nNRTI resistentie
- Verandering hangt samen met beschikbaarheid medicatie

Resistentie tijdens falen

- Resistentie komt voornamelijk voor in patiënten die zijn behandeld voor 1996 met mono- of duotherapie.
- in niet-voorbehandelde patiënten:
 - resistentie tegen PI en NRTI <20% , behalve 3TC
 - resistentie tegen nNRTI zelfde als in totale groep
- Stand juni 2006:
 - 10.053 patiënten in actieve follow-up, waarvan in 1032 (10.2%) ooit resistentie tegen minstens één middel gevonden is
 - resistentie tegen NRTI in 938 (91%)
 - resistentie tegen nNRTI in 584 (57%)
 - resistentie tegen PI in 354 (34%)

Transmissie van resistentie

Transmissie van resistentie

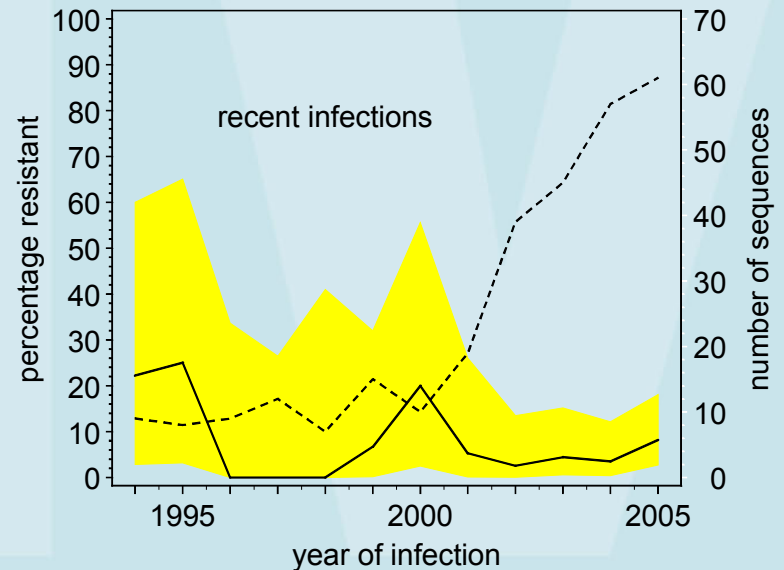
- Wanneer een patiënt resistent wordt, neemt de hoeveelheid virus toe.
- Bij onveilig vrijen betekent een grotere hoeveelheid virus een grotere kans op overdracht.
- Er is dus een kans op overdracht van HIV-virus dat al resistent is tegen bepaalde medicatie.
 - 5-25% van de nieuwe HIV-gevallen in Europa en Noord-Amerika
 - 6% in nieuwe infecties in Nederland (Bezemer et al, AIDS 2004)
- Sinds 2002 wordt een resistentiebepaling bij diagnose aanbevolen om “verkeerde” behandeling te voorkomen.

Transmissie van resistentie

- SHM heeft gekeken naar patiënten met een resistentiebepaling binnen 1 jaar na HIV-diagnose voordat met therapie gestart werd in patiënten met een
 - recente infectie (298 patiënten):
 - HIV-diagnose in de acute fase van de infectie
 - HIV-positief binnen 2 jaar na de laatste negatieve test
 - recente diagnose: alle andere patiënten (853)
- Tussen 2003 en 2005 waren er 732 patiënten met een sequentie, 25% van het totaal aantal gediagnosticeerde patiënten.

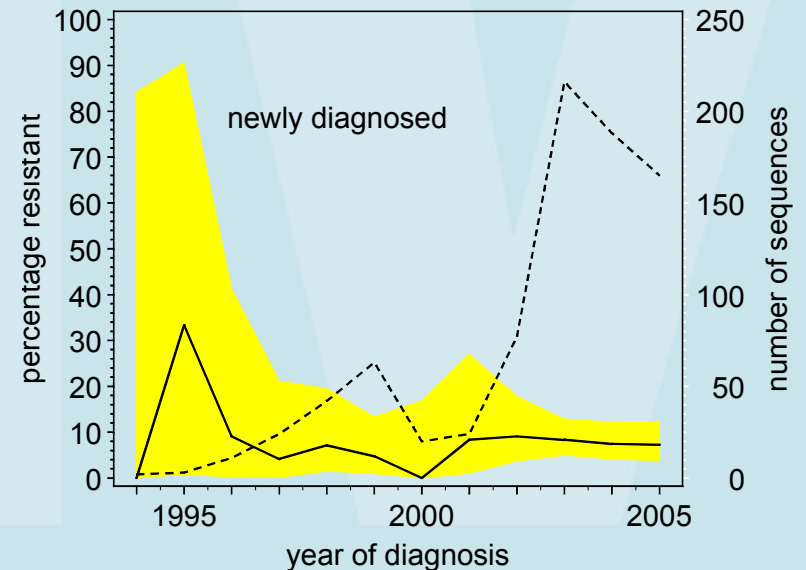
Resistentie in recent geïnficeerden

- 18/298 (6.0%) hadden een of meer mutaties die geassocieerd worden met resistentie.
- Na 2001 waren er 10 (4.8%) van 207 patiënten.
- 3 patiënten met “high-level” resistentie, waarvan 1 tegen alle drie medicatieklassen.
- Overdracht van resistentie is dus beperkt.



Resistentie in recente diagnoses

- Resistentiemutaties werden gevonden in 51 (7.7%) patiënten na 2001.
 - homoseksueel: 10.2%
heteroseksueel: 4.5% .
 - subtype B: 9.4%
non-B subtypes: 4.0%
 - 14 patiënten met high-level resistentie
-
- Resistentie dus voornamelijk bij homoseksuele mannen.



Conclusions

- Per jaar heeft ongeveer 10% van de niet-voorbehandelde patiënten een periode van virologisch falen.
- Als er getest wordt op resistentie, worden er bij 80% van de patiënten tekenen van resistentie gevonden.
- Testen op resistentie tijdens virologisch falen gebeurt maar in maximaal 25% van de gevallen
- Falen kan ook samenhangen met:
 - bijwerkingen van medicijnen
 - “drug holidays”
- Resistentie tegen de tegen HIV beschikbare antiretrovirale middelen verandert over de tijd en volgt (vanzelfsprekend) het voorschrijfgedrag van behandelaars.

Conclusions

- Resistentie is aanwezig in 10.2% van de patiënten in SHM, waarschijnlijk een onderschatting (VK, Canada ca. 25%).
- Transmissie van resistentie is vrij zeldzaam en komt vooral voor bij homoseksuele mannen.
- Dit kan twee dingen betekenen:
 - of patiënten worden goed behandeld
 - of transmissie vindt plaats voordat geïnfecteerden bekend zijn met hun infectie!
- In slechts 25% van de nieuwe patiënten wordt een resistentiebepaling gedaan!

Met dank aan...

- Virologische labs:
 - Nicole Back, Suzanne Jurriaans, Lia van der Hoek, Ben Berkhout (AMC)
 - Rob Schuurman, Charles Boucher (Utrecht)
 - Martin Schutten (Rotterdam)
 - Eric Claas, Louis Kroes (Leiden)
 - Annika Pettersson (VU)
- Analysegroep SHM: Daniela Bezemer, Luuk Gras, Colette Smit, Anouk Kesselring, Shuangjie Zhang, Frank de Wolf

en dank aan..

Treating physicians (* Site coordinating physicians) Dr. W. Bronsveld*, Drs. M.E. Hillebrand-Haverkort, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar; Dr. J.M. Prins*, Dr. J. Branger, Dr. J.K.M. Eeftinck Schattenkerk, Dr. S.E. Geerlings, Drs. J. Gisolf, Dr. M.H. Godfried, Prof.dr. J.M.A. Lange, Dr. K.D. Lettinga, Dr. J.T.M. van der Meer, Drs. F.J.B. Nellen, Dr. T. van der Poll, Prof dr. P. Reiss, Drs. Th.A. Ruys, Drs. R. Steingrover, Drs. G. van Twillert, Drs. J.N. Vermeulen, Drs. S.M.E. Vrouwenraets, Dr. M. van Vugt, Dr. F.W.M.N. Wit, Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; Prof. dr. T.W. Kuijpers, Drs. D. Pajkrt, Dr. H.J. Scherpbier, Emma Kinderziekenhuis, AMC, Amsterdam; Drs. A. van Eeden*, St. Medisch Centrum Jan van Goyen, Amsterdam; Prof. dr. K. Brinkman*, Drs. G.E.L. van den Berk, Dr. W.L. Blok, Dr. P.H.J. Frissen, Dr. J.C. Roos, Drs. W.E.M. Schouten, Dr. H.M. Weigel, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam; Dr. J.W. Mulder*, Dr. E.C.M. van Gorp, Dr. J. Wagenaar, Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam; Dr. J. Veenstra*, St. Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam; Prof. dr. S.A. Danner*, Dr. M.A. van Agtmael, Drs. F.A.P. Claessen, Dr. R.M. Perenboom, Drs. A. Rijkeboer, Dr. M.G.A. van Vonderen, VU Medisch Centrum, Amsterdam; Dr. C. Richter*, Drs. J. van der Berg, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem; Dr. R. Vriesendorp*, Dr. F.J.F. Jeurissen, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag; Dr. R.H. Kauffmann*, Drs. K. Pogány, Haga Ziekenhuis, locatie Leyenburg, Den Haag; Dr. B. Bravenboer*, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; Dr. C.H.H. ten Napel*, Dr. G.J. Kootstra, Medisch Spectrum Twente, Enschede; Dr. H.G. Sprenger*, Dr. W.M.A.J. Miesen, Dr. J.T.M. van Leeuwen, Universitair Medisch Centrum, Groningen; Dr. R. Doedens, Dr. E.H. Scholvinck, Universitair Medisch Centrum, Beatrix Kliniek, Groningen; Prof. dr. R.W. ten Kate*, Dr. R. Soetekouw, Kennemer Gasthuis, Haarlem; Dr. D. van Houte*, Dr. M.B. Polée, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden; Dr. F.P. Kroon*, Prof. dr. P.J. van den Broek, Prof. dr. J.T. van Dissel, Dr. E.F. Schippers, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; Dr. G. Schreijf*, Dr. S. van der Geest, Dr. S. Lowe, Dr. A. Verbon, Academisch Ziekenhuis Maastricht; Dr. P.P. Koopmans*, Dr. R. van Crevel, Prof. dr. R. de Groot, Dr. M. Keuter, Dr. F. Post, Dr. A.J.A.M. van der Ven, Dr. A. Warris, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen; Dr. M.E. van der Ende*, Dr. I.C. Gyssens, Drs. M. van der Feltz, Dr. J.L. Nouwen, Dr. B.J.A. Rijnders, Dr. T.E.M.S. de Vries, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; Dr. G. Driessen, Dr. M. van der Flier, Dr. N.G. Hartwig, Erasmus Medisch Centrum, Sophia, Rotterdam; Dr. J.R. Juttman*, Dr. C. van de Heul, Dr. M.E.E. van Kasteren, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg; Prof. dr. I.M. Hoepelman*, Dr. M.M.E. Schneider, Prof. dr. M.J.M. Bonten, Prof. dr. J.C.C. Borleffs, Dr. P.M. Ellerbroek, Drs. C.A.J.J. Jaspers, Dr. T. Mudrikova, Dr. C.A.M. Schurink, Dr. E.H. Gisolf, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; Dr. S.P.M. Geelen, Dr. T.F.W. Wolfs, Dr. T. Faber, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC, Utrecht; Dr. A.A. Tanis*, Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen; Dr. P.H.P. Groeneveld*, Isala Kliniek, Zwolle; Dr. J.G. den Hollander*, Medisch Centrum Rijnmond Zuid, locatie Clara, Rotterdam; Dr. A. J. Duits, Dr. K. Winkel, St. Elisabeth Hospitaal/Stichting Rode Kruis Bloedbank, Willemstad, Curaçao; **Virologists** Dr. N.K.T. Back, M.E.G. Bakker, Prof. dr. B. Berkhout, Dr. S. Jurriaans, Dr. H.L. Zaaijer, Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; Dr. Th. Cuijpers, CLB Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam; Dr. P.J.G.M. Rietra, Dr. K.J. Roozendaal, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam; Drs. W. Pauw, Dr. A.P. van Zanten, P.H.M. Smits, Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam; Dr. B.M.E. von Blomberg, Dr. P. Savelkoul, Dr. A. Pettersson, VU Medisch Centrum, Amsterdam; Dr. C.M.A. Swanink, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem; Dr. P.F.H. Franck, Dr. A.S. Lampe, HAGA ziekenhuis, locatie Leyenburg, Den Haag; C.L. Jansen, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag; Dr. R. Hendriks, Streeklaboratorium Twente, Enschede; C.A. Benne, Streeklaboratorium Groningen, Groningen; Dr. D. Veenendaal, Dr. J. Schirm, Streeklaboratorium Volksgezondheid Kennemerland, Haarlem; Dr. H. Storm, Drs. J. Weel, Drs. J.H. van Zeijl, Laboratorium voor de Volksgezondheid in Friesland, Leeuwarden; Prof. dr. A.C.M. Kroes, Dr. H.C.J. Claas, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; Prof. dr. C.A.M.V.A. Bruggeman, Drs. V.J. Goossens, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht; Prof. dr. J.M.D. Galama, Dr. W.J.G. Melchers, Y.A.G. Poort, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen; Dr. G.J.J. Doornum, Dr. H.G.M. Niesters, Prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus, Dr. M. Schutten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; Dr. A.G.M. Buiting, C.A.M. Swaans, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg; Dr. C.A.B. Boucher, Dr. R. Schuurman, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; Dr. E. Boel, Dr. A.F. Jansz, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; **Pharmacologists** Dr. A. Veldkamp, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar; Prof. dr. J.H. Beijnen, Dr. A.D.R. Huitema, Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam; Dr. D.M. Burger, Dr. P.W.H. Hugen, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen; Drs. H.J.M. van Kan, Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; **HIV Monitoring Foundation Governing Board 2006** Drs. M.A.J.M. Bos, treasurer (from July 2006), ZN; Prof. dr. R.A. Coutinho, observer, RIVM; Prof. dr. S.A. Danner, chairman, NVAB; Prof. dr. J. Goudsmit, member, AMC-UvA; Prof. dr. L.J. Gunning-Schepers, member, NFU; Dr. D.J. Hemrika, secretary, NVZ; Drs. J.G.M. Hendriks, treasurer (until July 2006), ZN; Drs. H. Polee, member, Dutch HIV Association; Drs. M.I. Verstappen, member, GGD; Dr. F. de Wolf, director, HMF; **Advisory Board** Prof. dr. R.M. Anderson, Imperial College, Faculty of Medicine, Dept. Infectious Diseases Epidemiology, London, United Kingdom; Prof. dr. J.H. Beijnen, Slotervaart Hospital, Dept. of Pharmacology, Amsterdam; Dr. M.E. van der Ende, Erasmus Medical Centre, Rotterdam; Dr. P.H.J. Frissen (until February 2006), Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam;

en aan...

Prof. dr. R. de Groot, Sophia Children's Hospital, Rotterdam; Prof. dr. I.M. Hoepelman, UMC Utrecht, Utrecht; Dr. R.H. Kauffmann, Leyenburg Hospital, Dept. of Internal Medicine, Den Haag; Prof. dr. A.C.M. Kroes, LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden; Dr. F.P. Kroon (vice chairman), LUMC, Dept. of Internal Medicine, Leiden; Dr. M.J.W. van de Laar, RIVM, Centre for Infectious Diseases Epidemiology, Bilthoven; Prof. dr. J.M.A. Lange (chairman), AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam; Prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus (until February 2006), Erasmus Medical Centre, Dept. of Virology, Rotterdam; Prof. dr. G. Pantaleo, Hôpital de Beaumont, Dept. of Virology, Lausanne, Switzerland; Dhr. C. Rümke, Dutch HIV Association, Amsterdam; Prof. dr. P. Speelman, AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam; **Working group Clinical Aspects** Dr. K. Boer, AMC, Dept. of Obstetrics / Gynaecology, Amsterdam; Prof. dr. K. Brinkman (vice chairman), OLVG, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam; Dr. D.M. Burger (subgr. Pharmacology), UMCN St. Radboud, Dept. of Clinical Pharmacy, Nijmegen; Dr. M.E. van der Ende (chairman), Erasmus Medical Centre, Dept. of Internal Medicine, Rotterdam; Dr. S.P.M. Geelen, UMCU-WKZ, Dept. of Paediatrics, Utrecht; Dr. J.R. Juttman, St. Elisabeth Hospital, Dept. of Internal Medicine, Tilburg; Dr. R.P. Koopmans, UMCN-St. Radboud, Dept. of Internal Medicine, Nijmegen; Prof. dr. T.W. Kuijpers, AMC, Dept. of Paediatrics, Amsterdam; Dr. W.M.C. Mulder, Dutch HIV Association, Amsterdam; Dr. C.H.H. ten Napel, Medisch Spectrum Twente, Dept. of Internal Medicine, Enschede; Dr. J.M. Prins, AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam; Prof. dr. P. Reiss (subgroup Toxicity), AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam; Dr. G. Schreij, Academic Hospital, Dept. of Internal Medicine, Maastricht; Drs. H.G. Sprenger, Academic Hospital, Dept. of Internal Medicine, Groningen; Dr. J.H. ten Veen, OLVG, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam; **Working group Virology** Dr. N.K.T. Back, AMC, Dept. of Human Retrovirology, Amsterdam; Dr. C.A.B. Boucher, UMCU, Eykman-Winkler Institute, Utrecht; Dr. H.C.J. Claas, LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden; Dr. G.J.J. Doornum, Erasmus Medical Centre, Dept. of Virology, Rotterdam; Prof. dr. J.M.D. Galama, UMCN- St. Radboud, Dept. of Medical Microbiology, Nijmegen; Dr. S. Jurriaans, AMC, Dept. of Human Retrovirology, Amsterdam; Prof. dr. A.C.M. Kroes (chairman), LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden; Dr. W.J.G. Melchers, UMCN St. Radboud, Dept. of Medical Microbiology, Nijmegen; Prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus, Erasmus Medical Centre, Dept. of Virology, Rotterdam; Dr. P. Savelkoul, VU Medical Centre, Dept. of Medical Microbiology, Amsterdam; Dr. R. Schuurman, UMCU, Dept. of Virology, Utrecht; Dr. A.I. van Sighem, HIV Monitoring Foundation, Amsterdam; **Data collectors** Y.M. Bakker, C.R.E. Lodewijk, Y.M.C. Ruijs-Tiggelman, D.P. Veenenbergh-Benschop, I. Farida, Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; C. Leenders, R. Vergoossens, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht; B. Korsten, S. de Munnik, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; M. Bendik, C. Kam-van de Berg, A. de Oude, T. Royaards, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; G. van der Hut, Haga Ziekenhuis, locatie Leyenburg, Den Haag; A. van den Berg, A.G.W. Hulzen, Isala Klinieken, Zwolle; P. Zonneveld, Kennemer Gasthuis, Haarlem; M.J. van Broekhoven-Kruijne, W. Dorama, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; D. Pronk, F.A. van Truijjen-Oud, Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar; S. Bilderbeek, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag; A. Balleman, S. Rotteveel, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden; J. Smit, J. den Hollander, Medisch Centrum Rijnmond Zuid, locatie Clara, Rotterdam; H. Heins, H. Wiggers, Medisch Spectrum Twente, Enschede; B.M. Peeck, E.M. Tuyn-de Bruin, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam; C.H.F. Kuiper, Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen, Amsterdam; E. Oudmaijer-Sanders, Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam; R. Santegoeds, B. van der Ven, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg; M. Spelbrink, St. Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam; M. Meeuwissen, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen; J. Huizinga, C.I. Nieuwenhout, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; M. Peters, C.S.A.M. van Rooijen, A.J. Spierenburg, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; C.J.H. Veldhuyzen, VU Medisch Centrum, Amsterdam; C.W.A.J. Deurloo-van Wanrooy, M. Gerritsen, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem; Y.M. Bakker, Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen; S. Meyer, B. de Medeiros, S. Simon, S. Dekker, Y.M.C. Ruijs-Tiggelman, St. Elisabeth Hospitaal/Stichting Rode Kruis Bloedbank, Willemstad, Curaçao; **Personnel HIV Monitoring Foundation Amsterdam** E.T.M. Bakker, assistant personnel (until September 2006); Y.M. Bakker, data collection AMC; R.F. Beard, registration & patient administration; Drs. D.O. Bezemer, data analysis; D. de Boer, financial controlling; I. de Boer, assistant personnel (from November 2006); M.J. van Broekhoven-Kruijne, data collection LUMC; S.H. Dijkink, assistant data monitor (from March 2006); I. Farida, data collection AMC; D.N. de Gouw, communication manager; Drs. L.A.J. Gras, data analysis; Drs. S. Grivell, data monitor; Drs. M.M. Hillebregt, data monitor; Drs. A.M. Kesselring, data analysis (from January 2006); Drs. B. Slieker, data monitoring; C.H.F. Kuiper, data collection St. Medisch Centrum Jan van Goyen; C.R.E. Lodewijk, data collection AMC; Drs. H.J.M. van Noort, assistant financial controlling; B.M. Peeck, data collection OLVG; Oosterpark; Dr. T. Rispen, data monitor (until April 2006); Y.M.C. Ruijs-Tiggelman, data collection AMC; Drs. G.E. Scholte, executive secretary; Dr. A.I. van Sighem, data analysis; Ir. C. Smit, data analysis; E.M. Tuyn-de Bruin, data collection OLVG Oosterpark; Drs. E.C.M. Verkerk, data monitoring (from June 2006); D.P. Veenenbergh-Benschop, data collection AMC; Y.T.L. Vijn, data collection OLVG Prinsengracht (until May 2006); C.W.A.J. Deurloo-van Wanrooy, data collection Rijnstate; Dr. F. de Wolf, director; Drs. S. Zaheri, data quality control; Drs. JA Zeijlmeaker, editor (until April 2006); Drs. S. Zhang, data analysis (from February 2006)