

**JAARVERSLAG**  
**2 0 0 4**  
**ANNUAL**  
**REPORT**



**STICHTING HIV MONITORING**

# SHM

De Stichting HIV Monitoring (SHM) werd op 11 november 2001 opgericht en op 1 mei 2002 geactiveerd. Zij is gevestigd te Amsterdam (KvK nr. S3416053). De SHM is door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangewezen als de instantie die de registratie en monitoring van HIV-geïnfecteerden in de Nederlandse HIV-Behandelcentra uitvoert.

Het doel van de Stichting is 'een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van kennis over de epidemiologie en het beloop van zowel de behandelde als de onbehandelde infectie met HIV'. Om dit doel te bereiken ontplooit de Stichting een aantal activiteiten, zoals:

- Het verzamelen en beheren van geanonimiseerde gegevens van HIV-geïnfecteerde patiënten en hun antiretrovirale behandeling;
- Het bewerken van gegevens ten behoeve van rapportage aan overheid en andere instanties over het verloop en de behandeling van de HIV-infectie;
- Het beschikbaar stellen van gegevens aan HIV-geïnfecteerden en hun behandelaars;
- Het beschikbaar stellen van gegevens ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek en consensusvorming;
- Het beschikbaar stellen van gegevens ter informatie aan de media en aan andere belangstellenden.

The HIV Monitoring Foundation (HMF) was founded on November 11, 2001 and became operational on May 1, 2002. The HMF is based in Amsterdam (Chamber of Commerce # 34160453). The Dutch Minister of Health has appointed the HMF as the executive organisation for the registration and monitoring of HIV infected patients in follow-up in the Dutch Treatment Centres.

The mission of the HMF is to further the knowledge and understanding of the epidemiology and the course of the treated and untreated HIV infection. In order to achieve this mission, the HMF engages in the following activities:

- Collection and maintenance of anonymous data obtained from HIV infected patients and of their antiretroviral treatment;
- processing of data for the benefit of reporting to government and other organisations on the course and treatment of HIV infection;
- making data available to HIV infected individuals and their treating physicians;
- providing data for the benefit of scientific research and for consensus formation;
- making data available to the media and other interested parties for information purposes.

# Table of Contents

<b>Inleiding</b>	<b>2</b>
<b>Financieel verslag</b>	<b>6</b>
<b>Organisatieverslag</b>	<b>10</b>
<b>Tables and figures</b>	<b>24</b>
<b>Introduction</b>	<b>34</b>
<b>Financial report</b>	<b>38</b>
<b>Organisational report</b>	<b>42</b>
<b>Scientific output</b>	<b>54</b>
<b>The HIV Monitoring Foundation</b>	<b>66</b>
<b>Colophon</b>	<b>68</b>

## Inleiding

De behandeling van HIV en AIDS is sinds de introductie in 1996 van highly active antiretroviral therapy (HAART) veranderd. Het aantal antivirale middelen waaruit de HAART combinatie kan worden samengesteld is toegenomen, evenals de effectiviteit van de afzonderlijke antiretrovirale middelen. Bij de overgrote meerderheid van de met HAART behandelde HIV-geïnfecteerde populatie is de hoeveelheid HIV-RNA in bloed, de virale load, op enig moment beneden de limiet van 50 HIV-RNA kopieën per ml. Tegelijkertijd neemt het aantal patiënten waarbij HAART toch faalt geleidelijk toe. Bovendien wordt bij deze patiënten vaak HIV gevonden dat resistent is geworden tegen één of meerdere antiretrovirale middelen. De toxiciteit van antiretrovirale middelen is een belangrijk aandachtspunt geworden bij de behandeling met HAART, evenals de preventie en behandeling van de bijwerkingen van antiretrovirale middelen. AIDS komt minder vaak voor. Overlijden ten gevolge van de HIV-infectie is sinds introductie van HAART drastisch gedaald, hoewel deze daling sinds 2002 niet verder doorzet.

Het aantal in de registratie opgenomen HIV-geïnfecteerde patiënten in Nederland steeg in 2004 tot meer dan 10.000. De registratie van HIV-geïnfecteerde kinderen is in de loop van 2004 goed op gang gekomen, hoewel de monitoring van de follow-up van kinderen nog achterblijft. Voor de registratie en monitoring van kinderen worden additioneel gegevens verzameld, die het ook mogelijk maakt om niet besmette, maar wel aan HIV blootgestelde en kortdurend met antiretrovirale combinatietherapie behandelde kinderen over langere tijd te volgen. Het aantal geregistreerde HIV-geïnfecteerde zwangere vrouwen nam toe en ook voor deze groep worden additioneel gegevens verzameld over het beloop van de zwangerschap. Tenslotte werd in 2003/2004 een toename geconstateerd in het aantal HIV-geïnfecteerde patiënten van niet-Nederlandse herkomst.

Deze ontwikkelingen, waarover wij in ons wetenschappelijk rapport 2004 rapporteerden (Gras et al, 2004), vinden hun weerslag in de kwaliteit en omvang van de dataverzameling van de Stichting HIV Monitoring (SHM). Per patiënt per bezoek worden steeds meer en complexere gegevens verzameld, waaronder laboratoriumgegevens over resistentie (nucleotide sequenties van het RT en protease gen van HIV), toxiciteit (klinische, chemische en hematologische bepalingen) en co-infecties. Ook het verbinden van klinische gegevens over het beloop en de behandeling van de HIV-infectie bij een patiënt met diens laboratoriumgegevens maakt de dataverzameling complexer. Bovendien is er, als gevolg van de verandering in de morbiditeit en mortaliteit van HIV, steeds meer behoefte aan meer en kwalitatief betere registratie van HIV-gerelateerde en behandeling-gerelateerde events en van overlijden.

Mede om deze redenen werd de organisatie van de dataverzameling door de SHM in 2004 verder aangepast en verbeterd. Geautomatiseerde invoer van laboratoriumgegevens in de nationale registratie en monitoring database werd opgezet en getoetst en blijkt mogelijk. De omvang van de capaciteit voor de kwaliteitscontrole van de ingevoerde gegevens kwam in 2004 op de noodzakelijke sterkte voor het uitvoeren van de source-data verificatie van gegevens van 10% van de nieuwe en 10% van de reeds aangemelde patiënten. De eerder geschetste ontwikkelingen zullen echter zowel een inhoudelijke als kwantitatieve aanpassing van de kwaliteitscontrole nodig maken.

Het aantal aanvragen voor het mogen gebruiken van door de SHM verzamelde gegevens voor wetenschappelijk onderzoek nam in 2004 verder toe. Deze aanvragen zijn vooral afkomstig uit de aan de verzameling van gegevens deelnemende klinische groepen. Daarnaast worden gegevens van de SHM gebruikt in internationale samenwerkingsverbanden

voor de beantwoording van specifieke vragen waarvoor grote gegevensbestanden nodig zijn om voldoende onderscheidend vermogen te genereren. De analytische ondersteuning door de SHM van deelnemende klinische groepen neemt een steeds belangrijker plaats in.

Het nationale karakter van de registratie en monitoring van HIV-geïnfecteerde patiënten zoals dat in Nederland is georganiseerd is uniek. De samenwerking met de door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport erkende 23 HIV behandelcentra staat daarbij centraal. De gemeenschappelijke inspanning van dataverzamelaars, datamonitorers en HIV-behandelaars in deze centra heeft geresulteerd in een bijzondere

en omvangrijke schat aan gegevens over behandelde en niet-behandelde patiënten en over het beloop van de HIV-infectie in deze patiënten. Bovendien is in de behandelcentra ook bloedplasma van patiënten verzameld. Gegevens en materiaal dragen bij aan het verwerven van kennis over en inzicht in de veranderingen van de epidemie van een chronische virusinfectie die, zoals het er nu voorstaat, levenslang behandeld zal moeten worden.

*Amsterdam, 28 februari 2004*

*Dr. Frank de Wolf,  
directeur SHM*

## Overlijden Martijn Verbrugge

Op 11 november 2004 overleed Martijn Verbrugge, lid van het bestuur van de Stichting HIV Monitoring namens de HIV Vereniging Nederland. Hij werd 46 jaar. Martijn zette zich met al zijn

kracht in voor de strijd tegen HIV. Met de voor hem kenmerkende betrokkenheid, scherpte en humor leverde hij een belangrijke bijdrage aan de ontwikkelingen in de HIV en AIDS zorg. Martijn blijft in onze gedachten als een bron van inspiratie voor het werk van de Stichting.

# Financieel verslag

## Financieel verslag

### Inkomsten

De op 2 september 2003 door het bestuur van de Stichting HIV Monitoring (SHM) vastgestelde begroting voor 2004 werd op 7 oktober 2003 goedgekeurd door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Op dezelfde dag werd het College Tarieven Gezondheidszorg door de Minister verzocht om op basis van de begroting de relevante beleidsregel voor HIV monitoring van 2003 aan te passen voor het jaar 2004. De goedkeuring door de Minister van de begroting van de SHM 2004 liet overigens onverlet dat een incidentele korting van 1.6% en een structurele korting van 0.8% moesten worden verwerkt.

Na verwerking van de korting van in totaal 2,4% werd het budget voor 2004 begroot op € 1.971,124. Het variabele deel van het budget voor 2004 was gebaseerd op het per medio 2003 bij de SHM geregistreerde aantal van 7.683 patiënten dat op dat moment in follow-up was. Ten opzichte van de begroting 2003 steeg daarmee het aantal patiënten met 3.4%. Behalve deze toename en de indexering van personeels- en overige lasten waren er geen veranderingen ten opzichte van de begroting 2004. Gezien de op het moment van de opstelling van de begroting bestaande grote onzekerheid over de uitkomsten van de politieke besluitvorming in Den Haag, werd door de SHM in de begroting 2004 afgezien van nieuwe kosten genererende initiatieven.

De begroting 2004 vormde de basis voor het toekennen (via het College Tarieven Gezondheidszorg) van een bedrag van € 85.701 aan elk van de 22 HIV Behandelcentra. Dit bedrag werd vervolgens door de SHM bij de HIV Behandelcentra gedeclareerd. Door afrondingsverschillen werd € 10 meer ontvangen.

Andere inkomsten dan begroot werden verkregen uit de DAD studie (Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs), EuroSIDA en de ART-CC (Antiretro-

viral Therapy Cohort Collaboration). Voor de DAD studie worden extra data-items verzameld. DAD events worden voor 100% door de SHM gemonitord in plaats van de binnen de SHM gebruikelijke 10%.

### Uitgaven

De uitgaven hebben in grote lijnen de daarvoor begrote posten gevolgd. Ten behoeve van de decentrale data-verzameling en -invoer werd € 89 per patiënt aan de HIV Behandelcentra uitgekeerd, behalve aan de vier centra die de uitvoering van deze taken geheel hadden uitbesteed aan de SHM (AMC-UvA, OLVG, UMCL, en Ziekenhuis Walcheren). Ten behoeve van de verzameling en opslag van plasma van patiënten, van groot belang voor het kunnen volgen van de ontwikkeling van resistentie, werd in totaal € 92.249 uitgegeven. Begin 2005 is begonnen met het opzetten van een inventarissysteem voor de materiaalopslag.

De personeelskosten vormden, geheel volgens verwachting, de grootste uitgavenpost voor de SHM. In totaal was over heel 2004 een gemiddelde bezetting van 19,21 fte. Daarnaast zijn er de uitgaven voor licenties en onderhoud van de database en de overige bedrijfskosten waarin de uitgaven voor gedetacheerd en tijdelijk personeel zijn ondergebracht. De aanmerkelijke officekosten hangen samen met de productie van het jaarlijkse wetenschappelijke rapport en met de overige publicaties van de SHM.

Het bedrijfsresultaat over 2004 laat zien dat de activiteiten van de SHM binnen het begrote budget voor 2004 zijn gebleven.

### Reserve

De financiële reserve van de SHM komt per einde 2004 uit op € 300.505. Dit past in het streven naar een reserve waarbij de salarissen van het personeel voor een periode van zes maanden kunnen worden gegarandeerd.

## Balans per 31 december 2004 na bestemming resultaat

	2004 (€)	2003 (€)		2004 (€)	2003 (€)
<b>ACTIVA</b>			<b>PASSIVA</b>		
<b>Vaste activa</b>			<b>Eigen vermogen</b>		
Materiele vaste activa	13,351	0	Reserve aanvaardbare kosten	300,505	241,270
			Bestemmingsreserve investeringen	-	-
			Bestemmingsreserve DAD studie	72,610	92,340
	<b>13,351</b>	<b>0</b>		<b>373,115</b>	<b>333,610</b>
<b>Vlottende activa</b>			<b>Voorzieningen</b>		
Vorderingen en overlopende activa	52,345	8,476	Pensioenvoorziening	59,874	-
Liquide middelen	592,015	774,989		<b>59,874</b>	<b>-</b>
			<b>Kortlopende schulden en overlopende passiva</b>		
	<b>644,359</b>	<b>783,464</b>	Rekening-courant AMC	50,021	215,281
			Nog af te rekenen met HIV-Behandelcentra	16,081	-
			Crediteuren	45,636	114,550
			Overige kortlopende schulden en overlopende passiva	112,985	120,023
	<b>644,359</b>	<b>783,464</b>		<b>224,722</b>	<b>449,854</b>
<b>Totaal</b>	<b>657,711</b>	<b>783,464</b>	<b>Totaal</b>	<b>657,711</b>	<b>783,464</b>

## Resultatenrekening 2004

	Resultaat 2004 (€)	Begroting 2004 (€)	Resultaat 2003 (€)
Wettelijk budget voor aanvaardbare kosten	1,971,134	1,971,124	1,913,737
Subsidie DAD studie	-	-	102,412
Subsidie event-registratie DAD studie	16,081	-	7,905
Subsidie ART cohort collaboration	753	-	-
Subsidie EuroSIDA	4,555	-	-
<b>Som der bedrijfsopbrengsten</b>	<b>1,992,523</b>	<b>1,971,124</b>	<b>2,024,054</b>
Vergoeding materiaalopslag	92,249	91,403	86,649
Vergoeding dataverzameling	393,939	393,107	401,998
Vergoeding automatisering software	24,938	24,885	-
Vergoeding officekosten	10,552	10,530	-
Vergoeding event-registratie DAD-studie	16,081	-	7,905
Personeelskosten	1,074,183	1,128,786	986,441
Afschrijvingen materiële vaste activa	1,079	-	129,570
Overige bedrijfskosten	364,786	322,413	371,914
<b>Som der bedrijfslasten</b>	<b>1,977,807</b>	<b>1,971,124</b>	<b>1,984,477</b>
<b>Bedrijfsresultaat</b>	<b>14,716</b>	<b>0</b>	<b>39,577</b>
Financiële baten en lasten	22,220	-	22,552
Diverse baten en lasten	2,570	-	52,419
<b>Resultaat</b>	<b>39,505</b>	<b>0</b>	<b>114,548</b>

# Organisatieverslag

## Organisatie HIV Monitoring

### HIV Behandelcentra

Het aantal door de Minister van Volksgezondheid erkende HIV Behandelcentra bedroeg in 2004 21, plus twee subcentra. Het Medisch Centrum Rijnmond Zuid werd in het derde kwartaal van 2004 erkend als HIV behandelsubcentrum in samenwerking met het Erasmus Medisch Centrum Dijkzigt. Vier academische HIV Behandelcentra hebben behalve een erkenning voor volwassenen ook een erkenning voor de behandeling van paediatrische HIV en AIDS.

In totaal zijn er per 31 december 2004 25 ziekenhuislocaties betrokken:

Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden  
Academisch Ziekenhuis Maastricht  
Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen  
Universitair Medisch Centrum Utrecht  
VU Medisch Centrum, Amsterdam  
Erasmus Medisch Centrum Dijkzigt, Rotterdam  
St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg  
Kennemer Gasthuis Haarlem, locatie EG  
Medisch Centrum Alkmaar  
Medisch Spectrum Twente, Enschede  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Oosterpark, Amsterdam  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Prinsengracht, Amsterdam  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Jan van Goyen, Amsterdam  
Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam  
Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag  
Leyenburg Ziekenhuis, Den Haag  
Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem  
Medisch Centrum Leeuwarden  
Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen (subcentrum)  
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven  
Isala klinieken, locatie Sophia, Zwolle  
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam (subcentrum)  
Medisch Centrum Rijnmond Zuid (subcentrum)

Centra voor de behandeling van paediatrische HIV en AIDS:

Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU, Utrecht  
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam  
Sophia Kinderziekenhuis, EMC, Rotterdam  
Beatrix Kinderziekenhuis UMCG, Groningen

Met elk van de HIV Behandelcentra en hun subcentra heeft de SHM een overeenkomst, waarin de procedures zijn vastgelegd voor de verzameling van demografische, epidemiologische, klinische, immunologische, virologische en farmacologische gegevens van patiënten met een HIV-infectie die in één van deze ziekenhuizen worden gevolgd.

### Interne organisatie van de SHM

Het bureau van de SHM bestaat uit twee units, te weten de unit patiëntgegevens & kwaliteitscontrole (PG&QC) en een unit databewerking & -analyse (DBA). In de PG&QC unit zijn de dataverzamelaars in dienst van de SHM ondergebracht; van hieruit worden alle dataverzamelingsactiviteiten gecoördineerd. Daarnaast zijn de datamonitors en de patiëntadministratie in deze unit opgenomen. Ook wordt vanuit deze unit het datamanagement gecoördineerd, dat wordt uitgevoerd door Data Management Support (DMS) van afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek van het AMC. De PG&QC unit wordt geleid door mevrouw Sima Zaheri, manager PG&QC. De omvang van de PG&QC unit was per 31 december 2004 gemiddeld 4,89 fte voor de datamonitoring, administratie, QC en coördinatie, 6,67 fte dataverzameling door SHM en 0,51 fte voor tijdelijk ondersteuning vanuit de SHM van de decentrale dataverzameling.

De DBA unit bestaat uit 3.0 fte academici op het gebied van de epidemiologie, biostatistiek en mathematische en analytische modellering. Vanaf oktober 2004 is een aio voor de duur van een half jaar aan de DBA unit

toegevoegd voor het doen van onderzoek in het kader van het door het Aids Fonds gesubsidieerde project 'Transmission of antiretroviral drug resistant HIV-1 and HIV-1 subtypes in recently infected and therapy-naïve individuals in The Netherlands' (7014). De subsidie voor dit project werd samen met de GG&GD Amsterdam verkregen en wordt door de GG&GD beheerd. De DBA unit wordt geleid door de directeur van de SHM, Frank de Wolf.

Het secretariaat, de financiële en personele administratie & controlling en de communicatie & voorlichting zijn ondergebracht in het office van de SHM. Het office wordt geleid door de controller van de SHM, mevrouw Danielle de Boer. Per eind december 2004 was met het office in totaal 3,14 fte gemoeid.

## Database & datamanagement

Eind 2003 was de nieuwe SHM database op 20 locaties van 18 HIV Behandelcentra geïnstalleerd. De resterende locaties (Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; Universitair Medisch Centrum Utrecht; Medisch Spectrum Twente, Enschede; Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem) volgden begin 2004. In verband met deze migratie kregen alle dataverzamelaars een training op locatie door de datamonitors van de SHM. De data-invoer in de oude HIVREG database is stopgezet. De resterende locale bestanden zijn overgezet naar een centrale, onder verantwoordelijkheid van de SHM door de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek (KEB) van het AMC beheerde Microsoft Access database.

Voor het genereren van patiëntoverzichten en grafieken die in de HIV Behandelcentra gebruikt worden voor patiëntbesprekingen en presentaties werd in 2004 een nieuw systeem ontworpen en in gebruik genomen. Hierbij werden de data uit de oude database met de

data uit de nieuwe database voor elk behandelcentrum in één overzichtelijke dataset geïntegreerd. Deze datasets worden nu dagelijks geactualiseerd en kunnen vanaf een beveiligde website van de SHM worden gedownload.

De unieke datasets van de HIV Behandelcentra zijn alleen toegankelijk voor de dataverzamelaars en het behandelteam van het desbetreffende ziekenhuis. Voor ieder Behandelcentrum is geïnventariseerd welke overzichten, grafieken en rapportages gewenst waren. Aan de hand daarvan werden de datasets aangepast en uitgebreid met standaard rapportages die via een menu gekozen kunnen worden. Met behulp van Microsoft Access kunnen op locatie eenvoudige door de SHM voorgeprogrammeerde analyses worden uitgevoerd. Dit biedt dataverzamelaars en behandelaars de mogelijkheid om de eigen dataset van het Behandelcentrum direct voor patiëntenonderzoek en patiëntoverzichten te gebruiken.

Naast de bovengenoemde datasets heeft de KEB in 2004 van JavaScript Pages (JSP's) ontwikkeld om data-overzichten per patiënt in real time te genereren. Verschillende van deze overzichten worden op dit moment door de SHM getest en zullen naar verwachting begin 2005 in gebruik worden genomen in de Behandelcentra.

### Aanpassingen in dataverzameling

In 2004 is tussen de behandelaars uiteindelijk overeenstemming bereikt over de te verzamelen gegevens van HIV-geïnfecteerde kinderen en zijn de invoerschermen voor de dataverzameling gebouwd. Na afronden van de besprekingen over de te verzamelen kindergegevens is snel die over HIV-geïnfecteerde zwangere vrouwen afgerond. Het draaiboek van de dataverzameling is herzien en aangepast. De dataverzameling van HIV-geïnfecteerde kinderen is in september 2004 van start gegaan. De aanpassingen voor de zwangeren zullen in 2005 hun beslag krijgen.



### **Kwantiteit van dataverzameling**

Gegevens van patiënten worden verzameld als onderdeel van hun reguliere behandeling en/of follow-up. De dataverzameling in de HIV Behandelcentra is zo georganiseerd dat de follow-up data direct na elk bezoek van de patiënt aan de HIV behandelaar door de dataverzamelaar in de SHM database kunnen worden ingevoerd. Aan de hand van het aantal in de database geregistreerde bezoeken kan per patiënt worden uitgerekend of de dataverzameling up-to-date is.

Tabel 1 geeft het gemiddelde aantal dagen achterstand in dataverzameling per patiënt weer per HIV Behandelcentrum. Bij de berekening is rekening gehouden met de bezoekfrequentie van de patiënt en aan de hand daarvan is de datum van het meest recente bezoek voorspeld. Het verschil tussen het geregistreerde laatste bezoek in de database en de voorspelde laatste bezoekdatum geeft aan met hoeveel dagen de dataverzameling is vertraagd. De data zijn gecorrigeerd voor “lost to follow-up” en voor overleden patiënten.

De omvang van de achterstand bij de dataverzameling en data-invoer blijkt ook in 2004 samen te hangen met de beschikbaarheid van de dataverzamelaars. Wanneer de dataverzameling door dataverzamelaars in dienst van de SHM wordt gedaan, is er geen invoerachterstand.

### **Kwaliteitscontrole (QC)**

Op 1 januari 2004 werd de steekproef voor 2004 genomen van 10% van de al aangemelde patiënten en 10% van de nieuw aangemelde patiënten. Voor de steekproef 2004 is uitgegaan van 8.430 patiënten met data. Gedurende 2004 werden 418 van deze patiënten gemonitord, inclusief 117 patiënten die ook in het kader van de DAD studie werden gemonitord in verband met een cardiovasculair accident (61) of in verband met overlijden (56). In totaal 186 nieuw aangemelde patiënten werden in 2004 voor het eerst gemonitord.

Source-data verificatie werd in totaal bij 294 patiënten prospectief en 124 patiënten retrospectief uitgevoerd. Gemiddeld werden de centra 5,2 keer bezocht door hun vaste SHM monitor. Tijdens de prospectieve monitoring van de reeds aangemelde patiënten bleek dat soms ook retrospectieve monitoring nodig was, dit vanwege de in sommige gevallen suboptimale kwaliteit van oudere data. De kwaliteit van de dataverzameling en data-invoer bleek samen te hangen met de inhoudelijke kennis van de dataverzamelaar: HIV/AIDS-consulenten en bij voor de SHM monitoring specifiek aangestelde medewerkers hebben over het algemeen een hoger kennisniveau dan medewerkers die het verzamelen van data niet als hoofdtak hebben, maar het naast hun niet direct HIV-gerelateerde, in omvang vaak grotere, hoofdtaken moeten doen.

De hogere bezoekfrequentie van de HIV Behandelcentra van de datamonitors in 2004 was ook het gevolg van de intensievere begeleiding van dataverzamelaars als gevolg van de upgrade van de oude naar de nieuwe database. Deze trainingen werden zoveel mogelijk op locatie uitgevoerd.

Om de kwaliteit van de data te meten zijn er in 2004 verschillende nieuwe procedures opgezet. De kwaliteit van de data-invoer werd gemeten met behulp van de gegevens over invoerdiscrepancies, die via de in de database ingebouwde invoercontroles automatisch worden gegenereerd. Zodoende kon dynamisch worden gemeten waar de meeste invoerfouten worden gemaakt. In 2004 waren in totaal 2.186.286 datapunten ingevoerd in de nieuwe database. In totaal waren er 51.099 discrepanties ontstaan. De meeste discrepanties konden direct door de dataverzamelaar worden opgelost. Slechts 130 discrepanties die niet onmiddellijk door de dataverzamelaars opgelost konden worden, werden doorgestuurd naar de datamonitors. Per 31 december 2004 waren nog slechts 961 discrepanties open. Figuur 1 geeft aan in welke invoerschermen de meeste invoerdiscrepanties zijn ontstaan.

De resultaten van source-data verificatie van de datamonitors zijn kenmerkend voor de kwaliteit van de data. Al tijdens het ATHENA project vulden de datamonitors gedurende het monitoren formulieren in, waarop per item van dataverzameling werd aangegeven hoeveel fouten door de dataverzamelaar waren gemaakt. Deze data zijn in 2004 in een database ingevoerd en geanalyseerd. Figuur 2 geeft per jaar van monitoring aan bij welke items de meeste fouten worden gemaakt.

Uit Figuur 2 blijkt dat er in 2004 meer fouten tijdens het monitoren konden worden opgespoord en gecorrigeerd dan in de voorgaande jaren. Dit heeft deels met het groeiende aantal gemonitorde patiënten per jaar en deels met de toegenomen nauwkeurigheid van de monitoring te maken. Eind 2003 werd een monitoringprotocol geïntroduceerd waarin de wijze van scoren van fouten werd beschreven. Bij het scoren van fouten tijdens het monitoren is er uitgegaan van een 100% match. De analyses voor Figuur 2 zijn gebaseerd op het jaar van monitoring en niet op het jaar van dataverzameling. De kwaliteit van de dataverzameling in een bepaald jaar kan daarom hiermee niet aangeduid worden. Het patroon van fouten per item van dataverzameling is echter over de jaren wel vergelijkbaar gebleven. De meeste fouten werden gemaakt in de dataverzameling van gegevens over de ARV therapie, HIV-voorgeschiedenis, overige aandoeningen, co-medicatie, virologie en klinische chemie. Voor het analyseren van de kwaliteit van dataverzameling per jaar zullen de gegevens van foutenscores van datamonitors gekoppeld worden aan de invoerdata.

Voor het verbeteren en instandhouden van de kwaliteit van data zijn er in 2004 een aantal lange-termijnplannen opgezet:

- a. Het realiseren van een automatische lablink in verschillende ziekenhuizen, waardoor de gegevens van de gecomputeriseerde laboratoriumdata direct in de SHM database worden opgenomen. Hiermee

worden de invoerfouten omzeild. In 2004 is deze procedure voor de AMC-data voorbereid.

- b. Het samenstellen en via internet beschikbaar stellen van item-specifieke protocollen en hulplijsten voor de dataverzameling van verschillende items. Voor ARV therapie, co-medicatie en studies zijn de lijsten in 2004 via het internet beschikbaar gesteld en er is begonnen met het samenstellen van protocollen voor het verzamelen van gegevens over de HIV voorgeschiedenis, CDC events en overige aandoeningen.

### **Onderwijs**

Gedurende 2004 werden regionaal opgezette Microsoft Access cursussen aangeboden aan dataverzamelaars, HIV consulenten, artsen, virologen en andere belangstellenden in de verschillende HIV Behandelcentra. Het doel van deze cursussen was het beter leren analyseren van de eigen data in de SHM Access datasets. Voorts zijn gedurende 2004 in elk van de vijf regio's waarin de HIV Behandelcentra werden onderverdeeld 2 regionale bijeenkomsten gehouden voor de AIDS behandelaars, virologen, microbiologen, HIV-consulenten en dataverzamelaars. Het doel van deze bijeenkomsten was het terugkoppelen van de monitoringresultaten in de betreffende HIV behandelcentra en deze te spiegelen aan het landelijke resultaat. Bovendien konden problemen bij de dataverzameling en -monitoring worden besproken en werden afspraken gemaakt voor de verdere verbetering van de lokale monitoring in de HIV Behandelcentra.

### **Monitoringverslag**

Tot en met 31 december 2004 zijn in totaal cumulatief 10.583 patiënten bij de SHM geregistreerd (Tabel 2), een toename van 17,6% ten opzichte van 2003. Van deze patiënten zijn op dat moment 9747 (92,1%) geregistreerd als in leven en 836 (7,9%) als overleden.

Per 31 december 2004 worden van 8573 (80.7%) patiënten de gegevens gemonitord, waaronder 121 patiënten die in 2004 overleden. Van 1332 (12.5%) patiënten zijn na 31 december 2003 geen gegevens geregistreerd. In totaal 714 (6.7%) patiënten zijn vóór 31 december 2003 overleden.

Patiënten van wie gedurende 2004 geen gegevens zijn geregistreerd, zijn niet per definitie 'lost to follow-up'. Tabel 2 laat zien dat er aanmerkelijke discrepanties zijn tussen de HIV Behandelcentra. Deze verschillen kunnen worden verklaard uit significante achterstanden bij het invoeren van patiëntgegevens in enkele behandelcentra. Bij drie centra (EMR, VUMC en UMCG) zijn van meer dan 20% van de volwassen patiënten gedurende 2004 helemaal geen gegevens ingevoerd. Deze HIV Behandelcentra krijgen om die reden inmiddels directe ondersteuning door medewerkers van de SHM. Bij de paediatrische HIV Behandelcentra is het invoeren van gegevens over de follow-up van patiëntjes pas in het laatste kwartaal van 2004 gestart door een speciaal daartoe getrainde medewerker van het SHM bureau.

In totaal werden 1.328 nieuwe patiënten in 2004 geregistreerd (Tabel 3). Daarvan zijn er 21 (1.6%) overleden en werd bij 196 (14.8%) de diagnose AIDS gesteld. Van 209 nieuwe patiënten (15.8%) zijn (nog) geen follow-up gegevens gemonitord. Ook hier zijn verschillen per ziekenhuislocatie zichtbaar en wordt de invoerachterstand bij het UMCG opnieuw bevestigd.

In totaal 171 (1.6%) patiënten hebben bezwaar aangekend tegen de inclusie van hun gegevens in de SHM database. Per HIV Behandelcentrum zijn er geen grote verschillen in de percentages patiënten die hiertegen bezwaar hebben aangetekend, behoudens die instellingen waar in plaats van een opt-out een informed consent procedure wordt gebruikt bij de inclusie van patiënten in de registratie.

#### **Registratie van HIV-geïnfecteerde volwassen patiënten**

In 2004 (Tabel 3) werden 1304 volwassen (345 vrouwen en 959 mannen) geïncludeerd.

Van het totale aantal in de HIV monitoring opgenomen patiënten zijn er 10.452 (98.8%) ouder dan 12 jaar, waarvan 2.387 vrouw en 8.065 man; 835 (8.0%) patiënten zijn overleden (Tabel 2). In 3.143 (30.1%) patiënten werd de diagnose AIDS gesteld. Van de geregistreerde volwassenen zijn 8.554 (80.9%) in 2004 nog actief in follow-up, waaronder 1.928 vrouwen en 6.526 mannen. De mediane leeftijd van HIV-geïnfecteerden in 2004 bedroeg 42 (IQR: 35-48) jaar.

#### **Registratie van HIV-geïnfecteerde kinderen**

De registratie en monitoring van gegevens van kinderen via de SHM is eind 2004 op gang gekomen, maar het aantal patiëntjes waarvan de follow-up data zijn verwerkt is nog beperkt. Tabel 2 geeft een overzicht van de geïncludeerd kinderen per HIV kinderbehandelcentrum. Per 31 december 2004 zijn 131 kinderen, 59 meisjes en 71 jongens geregistreerd met een HIV-infectie, die allemaal nog in leven zijn. Van één kind is het geslacht niet geregistreerd. De mediane leeftijd in 2004 was 9 jaar (IQR: 5-12 jaar). Van de kinderen is 58% geboren in Nederland en 27% in sub-Sahara Afrika. Moeder-kind transmissie is de meest voorkomende vorm van overdracht.

#### **Registratie HIV-geïnfecteerde zwangere vrouwen**

Bij 608 HIV-geïnfecteerde vrouwen werd een zwangerschap geregistreerd (zie Tabel 4). In 481 (79%) van deze vrouwen betrof het een eerste zwangerschap, in 104 (17%) gaat het om vrouwen die twee keer zwanger zijn geweest en bij de resterende 23 (4%) om vrouwen die meer dan twee keer zwanger waren. In 2004 werden 104 HIV-geïnfecteerde zwangeren geregistreerd, waarvan bij 83 (80%) de HIV diagnose voor en bij 21 (20%) tijdens de zwangerschap werd gesteld. Van alle zwangeren in 2004 zijn 87 (84%) afkomstig uit een ander land dan Nederland en

62 (60%) uit sub-Sahara Afrika. Minder dan de helft (45%) van de zwangeren wordt in 2004 al met HAART behandeld voor de zwangerschap; 17 vrouwen (16%) starten met behandeling tijdens de zwangerschap. De zwangerschapsduur in deze groep (2004) is in 11% korter en in 13% langer dan 26 weken. In 70% van de vrouwen is het einde van de zwangerschap (nog) niet geregistreerd en in 6% kon de duur niet worden berekend door het onbekend zijn van het exacte tijdstip van het begin of einde van de zwangerschap.

#### **Monitoring van HIV-geïnfecteerde volwassenen**

Bij 93.2% van de geregistreerde patiënten is sprake van een HIV type 1 infectie; 0.5% heeft een HIV-2 infectie. Van 6.3% is niet bekend of sprake is van een type 1, type 2 of type 1 en 2 infectie, of zijn deze gegevens nog niet geregistreerd.

De mediane follow-up van de geregistreerde patiënten is 5.5 jaar (IQR 2.4-9.5); 6.0 (2.3-9.9) jaar voor de mannen en 4.3 (1.9-8.3) jaar voor de vrouwen. De mediane leeftijd voor het gehele cohort op het moment van de HIV-diagnose bedroeg 35 jaar (29-41). HIV-geïnfecteerde vrouwen zijn op het moment van de HIV diagnose mediaan 6 jaar jonger dan mannen. Het aantal nieuwe HIV diagnoses per jaar daalt licht tot 765 in 2004, waarbij aangetekend moet worden dat een aantal nieuwe infecties in 2004 nog niet is verwerkt. Het aandeel vrouwen in de met HIV geïnfecteerde populatie is in 2004 gestabiliseerd op 29%.

De samenstelling van de HIV geïnfecteerde populatie die door de SHM wordt geregistreerd in Nederland verandert. Nog steeds is de meerderheid van de patiënten mannelijk en geïnfecteerd via homoseksueel contact. De relatieve bijdrage van deze groep aan de nieuw gediagnosticeerde infecties is de afgelopen jaren echter afgenomen.

Bij heteroseksuele transmissie is er sprake van een gestadig dalend aandeel van patiënten met Nederland als geboorteland en een omgekeerd evenredig stijgend aandeel van patiënten afkomstig uit sub-Sahara Afrika, een trend die overigens wordt waargenomen in geheel West-Europa. In de groep afkomstig uit sub-Sahara Afrika is het aandeel vrouwen met een HIV-infectie groter dan het aandeel mannen.

Op 1 januari 2004 was van 9.016 patiënten die nog actief in follow-up waren ook de geboorteregio geregistreerd. Het merendeel (56.5%) van deze patiënten is geboren in Nederland. De grootste niet in Nederland geboren groep HIV-geïnfecteerde patiënten is afkomstig uit sub-Sahara Afrika (18%), gevolgd door Suriname (4.2%) en de Nederlandse Antillen (3.1%). In tegenstelling tot in de autochtone populatie is in de niet-Nederlandse populatie heteroseksueel contact de belangrijkste transmissieroute. Dit verschil wordt verklaard door het grotere relatieve aandeel vrouwen onder niet-Nederlandse HIV-geïnfecteerden, maar eveneens door het hogere percentage heteroseksuele transmissie onder mannen.

Niet-Nederlandse patiënten zijn gemiddeld jonger en zij worden in een later stadium van de infectie gediagnosticeerd. Er werden geen grote klinische verschillen gevonden tussen Nederlanders en niet-Nederlanders op het moment van diagnose, hoewel het mediane aantal CD4 cellen aanmerkelijk lager lag in de groep niet-Nederlanders. De HIV-concentratie in bloed verschilt nauwelijks tussen de groepen. Op het moment van de start van HAART is bij alle groepen het CD4 cel aantal nog verder gedaald, maar zijn er geen grote verschillen meer tussen de groepen. De CD4 response op HAART is in alle groepen in grote lijnen gelijk.

De bezoekfrequentie bij de behandelend internist neemt geleidelijk af van gemiddeld 4.2 (SD 2.1) per jaar in 2000 tot 2.9 (2.0) in 2004 (Tabel 5). De bezoek-

frequentie voor 2004 kan nog veranderen, aangezien er bij een aantal instellingen een achterstand bij de gegevensinvoer bestaat van een jaar of meer. De in 2003 gesignaleerde daling zet echter door, ondanks de verwerking van de spreekuurbezoeken bij de AIDS consulenten in 2004. In 1999 werd gemiddeld 3.4 (2.0) keer het CD4 cel aantal in perifeer bloed gemeten, in 2004 was dit 2.3 (1.7) keer. Voor de bepaling van de HIV-RNA spiegels waren deze getallen 3.6 (2.1) en 2.3 (1.6). In 2005 zullen de gevolgen van deze frequentieveranderingen voor de interpretatie van gegevens nader worden bestudeerd. Op basis hiervan zullen wij voorstellen doen om de ontwikkelingen in het beloop van de behandelde HIV-infectie in geprotocoliseerde prospectieve deelstudies optimaal te kunnen blijven volgen.

Veranderingen in de populatie van de concentratie HIV-RNA in bloed sinds de introductie van HAART zijn weergegeven in Figuur 3A. In de niet met antiretrovirale middelen voorbehandelde groep patiënten heeft 80 tot 90% een virale load <500 kopieën/ml. De wél voorbehandelde groep lijkt in de loop der tijd beter af en bereikt in 2004 waarden tussen de 70 en 80%. In de onbehandelde groep varieert het percentage patiënten met een viral load <500 tussen 20 en 40, terwijl in de groep die met een non-HAART regiem wordt behandeld bij slechts 10 tot 20% waarden <500 worden bereikt (Figuur 3B). Er is geen onderscheid tussen mannen en vrouwen.

Het aantal CD4 cellen in perifeer bloed stijgt per kalenderjaar in de gehele populatie onder zowel voorbehandelde als niet voorbehandelde patiënten op HAART (Figuur 4A); vanaf 2001 lijkt een stabiel niveau van mediaan 450 cellen per mm<sup>3</sup> te zijn bereikt. Opvallend is ook de stijging in de groep patiënten die behandeld worden met een alternatief (non-HAART) regiem. Het aantal CD4 cellen in de niet behandelde groep is mediaan eveneens 450/mm<sup>3</sup> (Figuur 4B).

Van de totale populatie die in 2004 nog in follow-up is, is 79.8% behandeld met highly active antiretrovirale therapy (HAART); 60.1% is gestart met HAART zonder te zijn voorbehandeld met antiretrovirale middelen, en 19.7% is voorbehandeld met een non-HAART combinatie van antiretrovirale middelen. 0.9 Procent van de patiënten wordt in 2004 nog steeds behandeld met een non-HAART combinatie, terwijl 19.3% helemaal niet met antiretrovirale middelen wordt behandeld. De meest populaire combinaties van middelen zijn opgenomen in Tabel 6.

Hoewel AZT+3TC nog steeds de meest gebruikte (bij 48% van de behandelde patiënten) backbone in de HAART combinatie was, nam het gebruik van TDF+3TC als backbone sterk toe. Deze werd bij 31% van alle patiënten voorgeschreven die in 2004 met HAART startten. Lopinavir+ritonavir werd door 29% van de patiënten die in 2004 met HAART startten gebruikt. Het gebruik van nevirapine en efavirenz als onderdeel van de initiële HAART combinaties lag in 2004 bij respectievelijk 18% en 38%.

De morbiditeit (Figuur 5) is sinds de introductie van HAART in 1996 onder de met antiretrovirale middelen behandelde patiënten gestadig gedaald en is in 2004 iets lager dan in 2003 (van 1.58 naar 1.47 per 100 persoonsjaren). De HIV-gerelateerde mortaliteit bereikte in 2002 vooralsnog het laagste punt (1.37 per 100 persoonsjaren) en stijgt sindsdien weer licht tot 1.84 in 2004 (Figuur 6).

#### **Monitoring van resistentie**

De resistentie van HIV tegen antivirale middelen wordt door middel van sequencing van het HIV RT- en protease gen geleidelijk aan bij meer patiënten bepaald, hoewel in Nederland nog geen consensus is bereikt over de noodzaak en wenselijkheid van een dergelijke bepaling bij de start van de antivirale behandeling en evenmin bij het falen ervan. Dit leidde

tot relatief grote verschillen tussen de individuele HIV Behandelcentra ten aanzien van het aantal uitgevoerde resistentiebepalingen.

Naast de 4 sinds de start van het ATHENA project betrokken virologische laboratoria (in het AMC, het UMCU, het LUMC en het EMC Dijkzigt) worden resistentiebepalingen ook aangeboden door de virologische laboratoria van het VUMC, het MCN St. Radboud en Sanquin. Van deze drie laatste laboratoria werden geen gegevens ontvangen over de resultaten van de bepalingen. Per einde 2004 zijn in totaal 3106 resistentiebepalingen geregistreerd, waarvan er 464 zijn gedaan in 2004 (Tabel 7). Sinds 1994 zijn van 490 (7.0%) van de in totaal 7042 bekende nieuwe, met HIV gediagnosticeerde personen en van 201 (29.6%) van de in totaal 679 patiënten, waarbij het infectiemoment bekend is, resistentie bepalingen uitgevoerd. Het overall percentage resistentie bleek 6.9, respectievelijk 9.0%. Sinds de introductie van HAART en vooral sinds 1999/2000 daalt de overdracht van resistente HIV stammen.

### **Registratieprogramma**

Omdat verschillen in follow-up frequentie tussen groepen patiënten de resultaten van een analyse kunnen beïnvloeden is in 2004 begonnen met een studie waarin voorspellers van het aantal dagen tussen achtereenvolgende twee bezoeken, tussen twee CD4 cel- en HIV-RNA metingen, worden onderzocht. Voor deze studie werd een selectie gemaakt van behandelde en onbehandelde volwassen HIV-geïnfecteerde patiënten uit het SHM bestand, vanaf een jaar na start van deelname aan de registratie en monitoring en het aantal dagen tussen twee bezoeken of laboratorium metingen gemodelleerd met behulp van log-logistische ‘accelerated failure time’ modellen. Mogelijke voorspellers waren de

demografische karakteristieken van patiënten, het jaar van bezoek of meting, het jaar van registratie en het jaar waarin met HAART werd gestart. Bovendien werden CD4 cel aantal, plasma HIV-RNA concentratie bij het voorafgaande bezoek, CDC status, eventuele deelname aan een klinische trial, therapiestatus, de tijd sinds de HIV diagnose en het HIV Behandelcentrum in de analyse meegenomen.

De mediane tijd tussen twee bezoeken bleek 90 dagen en 0.65 keer korter wanneer werd deelgenomen aan een trial. De tijd tussen twee bezoeken bleek 1.07 maal langer voor mannen dan voor vrouwen. Geen verschillen werden gevonden voor leeftijd of geboorteregio. Een laag CD4 cel aantal en een hoge HIV-RNA concentratie bleken geassocieerd met een hogere follow-up frequentie. Daarentegen bleek een asymptomatische infectie geassocieerd met een lagere follow-up frequentie. Verandering van behandelregiem was geassocieerd met een kortere en therapie-interruptie met een langere mediane tijd tussen twee bezoeken, hoewel de frequentie van CD4 cel metingen tijdens therapie-interrupties steeg. Kalenderjaar en jaar van registratie waren onafhankelijk van elkaar geassocieerd met een lagere frequentie in de meer recente jaren. Bovendien zijn er verschillen tussen de afzonderlijke HIV Behandelcentra. Deze bevindingen benadrukken opnieuw dat interval censoring belangrijk is wanneer frequentieafhankelijke eindpunten worden gebruikt in observationele studies.

Een dergelijke studie was het onderzoek naar episodes van beperkte vermenigvuldiging van HIV tijdens de behandeling met HAART in patiënten die replicatie goed hadden onderdrukt. Het effect van dergelijke episodes of blips werd bestudeerd in een subset patiënten die in de periode 1997-2003 met HAART waren begonnen en een follow-up hadden van tenminste een jaar en een follow-up frequentie van tenminste 3 bezoeken en metingen per jaar. Blips

werden gedefinieerd als 1 tot 2 HIV-RNA waarden tussen 500 en 1000 kopieën/ml plasma voorafgegaan door tenminste twee metingen en gevolgd door tenminste een meting met waarden <50 kopieën/ml plasma.

Data van 87 patiënten werden vergeleken met 134 patiënten met gedurende drie jaar HIV-RNA plasmaspiegels <50 kopieën/ml. Blips bleken 6.3 maal per 110 persoonsjaren follow-up tijdens behandeling met HAART voor te komen en het vaakst in de twee jaar volgend op de start met HAART. Het doormaken van deze blips bleek in de vergelijking tussen de twee groepen geen effect te hebben op de uitkomst van de behandeling.

Wanneer HIV-RNA over langere tijd kan worden gemeten in met HAART behandelde patiënten wordt in 65 tot 76% van de patiënten HIV gevonden dat resistent is tegen één of meer van de antivirale middelen. In 2004 is gekeken naar de prevalentie van geneesmiddelenresistentie en therapiefalen in de met HAART behandelde patiënten in het nationale observationele SHM cohort. Als definitie van falen werd een HIV-RNA spiegel >500 kopieën/ml genomen, gemeten op tenminste twee achtereenvolgende bezoeken. Van patiënten die faalden werden 1.012 HIV RT en protease sequenties verkregen en geanalyseerd op de aanwezigheid van resistentie geassocieerde mutaties.

Therapiefalen bleek in de groep patiënten die in het pre-HAART tijdperk (voor 1996) monotherapie of duocombinaties van antivirale middelen hadden geslikt, geleidelijk aan minder vaak voor te komen. In therapienaïeve patiënten steeg het percentage falers daarentegen geleidelijk van 7% in 1996 tot 18% in 2003. Resistentie-geassocieerde mutaties werden gevonden bij 92% van de voorbehandelde en 71% van de therapienaïeve patiënten. Therapiefalen komt op dit moment nog relatief weinig voor, maar vaak wordt tegelijkertijd resistentie van HIV tegen antivirale

middelen gevonden. Bovendien lijkt therapiefalen vooral in de groep naïeve patiënten geleidelijk toe te nemen. Aangenomen moet worden dat resistentie een groeiend probleem zal worden, waarbij een geleidelijk groeiend reservoir van patiënten met resistente varianten van HIV meer gaan bijdragen aan de transmissie van (resistente) HIV.

Ultimo 2004 besloot de werkgroep HIV en AIDS van het Verbond van Verzekeraars op basis van een door de SHM ontwikkeld prognostisch model voor overleving en ziekteprogressie naar AIDS, te adviseren het afsluiten van levensverzekeringen voor HIV-geïnfectedeerden die worden behandeld met HAART onder strikte condities mogelijk te maken. Met steun vanuit de ART cohort collaboratie werden in 2004 de uitkomsten van ons prognostische model gevalideerd in een ander cohort, het Zwitserse HIV cohort. Het door de SHM ontwikkelde model voorspelde overleving in het Zwitserse cohort net zo goed als in het SHM cohort, maar overschatte daarentegen de kans op ziekteprogressie naar AIDS. Naar een verklaring voor deze overschatting wordt op dit moment nader onderzoek gedaan.

## Nationale samenwerking

*RIVM (Dr M. van der Laar)*

Aan het RIVM worden gegevens verstrekt in verband met de registratie van nieuwe HIV-infecties als onderdeel van het nationale HIV registratie en surveillance programma dat door het RIVM wordt gecoördineerd.

*De Amsterdamse cohort studies (Prof Dr RA Coutinho, GG&GD, Prof Dr F Miedema, CLB-Sanquin; Prof Dr B. Berkhout, afdeling Humane Retrovirologie, AMC; Prof Dr JMA Lange, afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC)*

De SHM verzorgt de verzameling van klinische follow-up-gegevens van met name de deelnemers aan de cohortstudie onder homoseksuele mannen.

*Nederlandse Bond van Verzekeraars*

De samenwerking met de werkgroep HIV/AIDS van de Nederlandse Bond van Verzekeraars (Den Haag) heeft geresulteerd in een model voor de schatting van de kans op overleven indien HIV geïnfectedeerde personen worden behandeld met HAART. Resultaten uit dat model zijn door het Nederlands Verbond van Verzekeraars in de loop van 2004 gebruikt in een nadere uitwerking van actuariële modellen voor het verstrekken van levensverzekeringen aan HIV-geïnfectedeerden. Deze samenwerking is eind 2004 beëindigd.

*GG&GD Amsterdam (Prof Dr RA Coutinho, Dr M Prins)*

Met de GG&GD wordt in het kader van een via het Aids Fonds verkregen, door de GG&GD beheerde subsidie samengewerkt aan onderzoek naar de veranderingen in de transmissie van HIV sinds de invoering van HAART, de introductie van andere subtypen dan HIV-1 subtype B in Nederland en naar de transmissie van tegen antivirale middelen resistente HIV stammen.

## Internationale samenwerking

*DIDE: Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE), Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK (Prof Dr Roy Anderson). Tussen DIDE en SHM bestaat sinds 2002 een wetenschappelijke samenwerkingsovereenkomst. Deze is gericht op enerzijds statistische en mathematische ondersteuning van DIDE aan SHM bij de analyse van observationele cohortdata en de uitvoering van het HIV registratieprogramma anderzijds. Een belangrijk doel van het DIDE-onderzoeksprogramma is het verkrijgen van*

meer inzicht in het samenspel van variabelen die het typische beloop van een infectie in een individuele gastheer en het beloop van een infectie in een bevolkingsgroep bepalen. Voor het beantwoorden van dergelijke onderzoeksvragen zijn technieken nodig als de bestudering van de eigenschappen van non-lineaire differentiaalvergelijkingen, de organisatie en het management van grootschalige veldstudies naar transmissie en beheersing van een infectie in bevolkingsgroepen alsmede de bewerking en analyse van grote datasets. Binnen dit samenwerkingsverband zijn studies gedaan naar de invloed van bezoekfrequentie op uitkomsten van observationele studies, naar verschillen in therapie-effect tussen HAART regiems, naar het effect van co-infectie met HCV op het beloop van de behandelde HIV-infectie en naar cardiovasculaire bijwerkingen van verschillende HAART regiems.

*ART-CC: De Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC, gecoördineerd door Prof Matthias Egger, Department of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland) is een internationale samenwerking tussen op dit moment 13 cohortstudies uit Europa en Noord-Amerika. ART-CC werd begonnen om de prognose te kunnen berekenen van therapie-naïeve patiënten die met HAART beginnen. In Tabel 8 zijn de cohorten opgenomen die per oktober 2002 onderdeel zijn van deze samenwerking. Frank de Wolf is de principal investigator vanuit SHM voor deze samenwerking. Binnen ART-CC is gedurende 2004 samen met DAD gewerkt aan een uitgebreid en gestandaardiseerd systeem van mortaliteitsregistratie (CoDe), van groot belang voor het doen van gezamenlijke studies met HIV-gerelateerde dood als eindpunt.*

*DAD: Deze samenwerking tussen een aantal observationele klinische cohorten richt zich op de vroege herkenning van cardiovasculaire problemen die het*

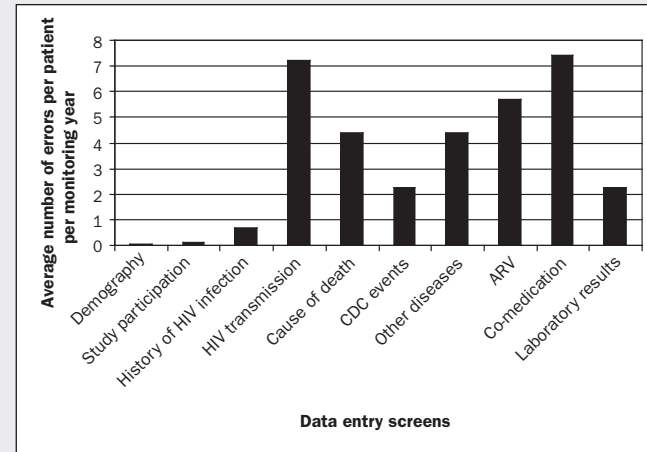
gevolg zouden kunnen zijn van de behandeling van HIV met antiretrovirale middelen, met name HIV proteaseremmers. Inmiddels is besloten ook enkele andere bijwerkingen in studie te nemen. Dr DJ Lundgren (Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark) coördineert de studie; Dr Peter Reiss (afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam) is de principal investigator voor ATHENA/SHM bij deze studie.

*AFEW:* AIDS Foundation East-West richt zich op het introduceren van antivirale behandeling van HIV-geïnfecteerden, met name in Rusland. AFEW heeft hiertoe een substantiële subsidie verkregen van het Global Fund to Fight AIDS. Eerste stappen op weg naar kennisoverdracht van en ervaring in de monitoring van HIV en de behandeling van de HIV-infectie zijn in 2004 besproken. Begin 2005 komt de eventuele verdere ondersteuning door de SHM van de monitoring van HIV in Rusland aan de orde.

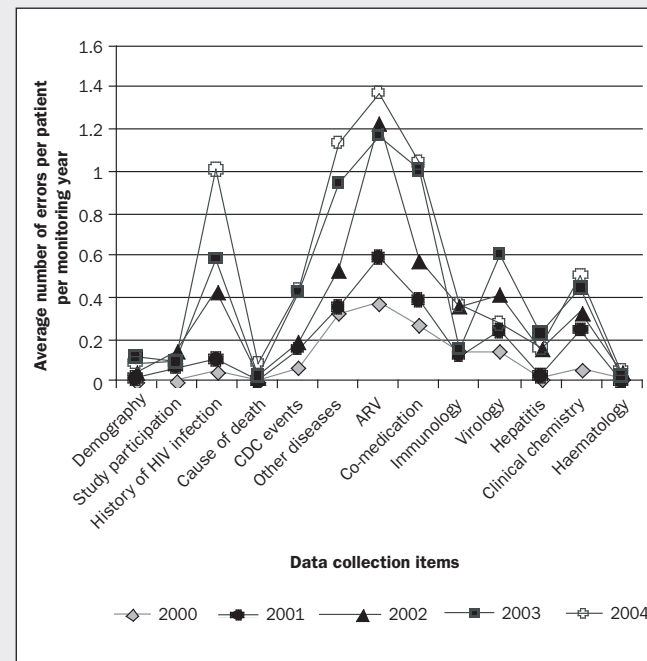
# Tables and figures

HIV Treatment Centre	Days
AMC Amsterdam	23
AZG Groningen	255
LUMC Leiden	-19
AZM Maastricht	66
UMC St. Radboud Nijmegen	42
UMCU Utrecht	88
VUMC Amsterdam	262
EMC Rotterdam	54
St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	17
Kennemer Gasthuis/EG Haarlem	77
MCA Alkmaar	72
MST Enschede	16
OLVG Oosterpark Amsterdam	-13
Slotervaart Amsterdam	129
MCH Westeinde Den Haag	100
Leyenburg Den Haag	12
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	123
OLVG Prinsengracht Amsterdam	-15
MCL Leeuwarden	26
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	36
OLVG JvG Amsterdam	-10
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	5
Isala Klinieken Sophia Zwolle	-24
St. Lucas Andreas Amsterdam	-16

**Table 1:** Average data collection backlog in days per HIV Treatment Centre in 2004



**Figure 1:** Percentage of discrepancies in different data entry screens related to the number of data points in each screen



**Figure 2:** Average number of errors per patient per year per data collection item

HIV Treatment Centre	Included N	Alive		Dead		AIDS		Follow-up (incl. dead)		No follow-up in 2004		Dead before 01-01-2004	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AMC Amsterdam	1727	1587	91.9	140	8.1	560	32.4	1496	86.6	105	6.1	126	7.3
UMCG Groningen	425	402	94.6	23	5.4	136	32	240	56.5	164	38.6	21	4.9
LUMC Leiden	319	298	93.4	21	6.6	89	27.9	287	90	15	4.7	17	5.3
AZM Maastricht	380	332	87.4	48	12.6	98	25.8	294	77.4	45	11.8	41	10.8
UMC St. Radboud Nijmegen	302	267	88.4	35	11.6	107	35.4	251	83.1	21	7	30	9.9
UMCU Utrecht	717	660	92.1	57	7.9	206	28.7	617	86.1	54	7.5	46	6.4
VU Amsterdam	277	242	87.4	35	12.6	103	37.2	155	56	90	32.5	32	11.6
AZR Rotterdam	1205	1134	94.1	71	5.9	324	26.9	896	74.4	248	20.6	61	5.1
St Elisabeth Tilburg	461	444	96.3	17	3.7	122	26.5	413	89.6	35	7.6	13	2.8
Kennemer Gasthuis Haarlem	192	169	88	23	12	60	31.3	149	77.6	23	12	20	10.4
MC Alkmaar	118	112	94.9	6	5.1	29	24.6	96	81.4	16	13.6	6	5.1
MST Enschede	225	199	88.4	26	11.6	68	30.2	189	84	13	5.8	23	10.2
OLVG Amsterdam	1080	978	90.6	102	9.4	394	36.5	894	82.8	102	9.4	84	7.8
Slotervaart Amsterdam	654	588	89.9	66	10.1	217	33.2	492	75.2	103	15.7	59	9
Westeinde Den Haag	371	347	93.5	24	6.5	89	24	307	82.7	45	12.1	19	5.1
Leyenburg Den Haag	392	364	92.9	28	7.1	128	32.7	317	80.9	55	14	20	5.1
Rijnstate Arnhem	288	259	89.9	29	10.1	83	28.8	233	80.9	30	10.4	25	8.7
Prinsengracht Amsterdam	405	364	89.9	41	10.1	121	29.9	330	81.5	38	9.4	37	9.1
MCL Leeuwarden	116	110	94.8	6	5.2	27	23.3	100	86.2	12	10.3	4	3.4
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	70	65	92.9	5	7.1	24	34.3	61	87.1	4	5.7	5	7.1
Jan van Gooyen Kliniek Amsterdam	296	282	95.3	14	4.7	49	16.6	264	89.2	19	6.4	13	4.4
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	197	193	98	4	2	39	19.8	174	88.3	21	10.7	2	1
Isala klinieken locatie Sophia Zwolle	122	118	96.7	4	3.3	27	22.1	109	89.3	9	7.4	4	3.3
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis	89	78	87.6	11	12.4	42	47.2	77	86.5	6	6.7	6	6.7
Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU	41	41	100	0	0	3	7.3	5	12.2	36	87.8	0	0
Emma Kinderziekenhuis AMC	53	53	100	0	0	16	30.2	49	92.5	4	7.5	0	0
Erasmus MC Sophia	43	43	100	0	0	1	2.3	24	55.8	19	44.2	0	0
Medisch Centrum Rijnmond Rotterdam	18	18	100	0	0	4	22.2	18	100	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>10583</b>	<b>9747</b>		<b>836</b>		<b>3166</b>		<b>8537</b>		<b>1332</b>		<b>714</b>	

**Table 2:** Total number of HIV infected adults and children registered by the HMF as per 31 December 2004

HIV Treatment Centre	Included		Alive		Dead		AIDS		Follow-up		No follow-up	
	N		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AMC Amsterdam	229		227	99.1	2	0.9	44	19.2	206	99.1	23	10
UMCG Groningen	43		42	97.7	1	2.3	6	14	20	97.7	23	53.5
LUMC Leiden	25		24	96	1	4	3	12	25	96	0	0
AZM Maastricht	35		34	97.1	1	2.9	3	8.6	28	97.1	7	20
UMC St. Radboud Nijmegen	31		31	100	0	0	5	16.1	28	100	3	9.7
UMCU Utrecht	127		126	99.2	1	0.8	13	10.2	117	99.2	10	7.9
VU Amsterdam	28		28	100	0	0	3	10.7	18	100	10	35.7
AZR Rotterdam	189		185	97.9	4	2.1	29	15.3	156	97.9	33	17.5
St Elisabeth Tilburg	44		44	100	0	0	6	13.6	41	100	3	6.8
Kennemer Gasthuis Haarlem	25		24	96	1	4	3	12	20	96	5	20
MC Alkmaar	26		26	100	0	0	4	15.4	21	100	5	19.2
MST Enschede	35		34	97.1	1	2.9	6	17.1	34	97.1	1	2.9
OLVG Amsterdam	115		113	98.3	2	1.7	23	20	102	98.3	13	11.3
Slotervaart Amsterdam	33		33	100	0	0	0	0	32	100	1	3
Westeinde Den Haag	66		64	97	2	3	9	13.6	49	97	17	25.8
Leyenburg Den Haag	51		50	98	1	2	16	31.4	47	98	4	7.8
Rijnstate Arnhem	37		36	97.3	1	2.7	1	2.7	24	97.3	13	35.1
Prinsengracht Amsterdam	16		15	93.8	1	6.3	3	18.8	16	93.8	0	0
MCL Leeuwarden	15		14	93.3	1	6.7	3	20	15	93.3	0	0
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	5		5	100	0	0	0	0	5	100	0	0
Jan van Gooyen Kliniek Amsterdam	21		21	100	0	0	2	9.5	21	100	0	0
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	46		46	100	0	0	5	10.9	44	100	2	4.3
Isala klinieken locatie Sophia Zwolle	18		18	100	0	0	1	5.6	18	100	0	0
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis	23		22	95.7	1	4.3	5	21.7	23	95.7	0	0
Erasmus MC Sophia	8		8	100	0	0	0	0	0	100	8	100
Medisch Centrum Rijnmond Rotterdam	13		13	100	0	0	3	23.1	7	100	6	46.2
<b>Total</b>	<b>1304</b>		<b>1283</b>		<b>21</b>		<b>196</b>		<b>1117</b>		<b>187</b>	

**Table 3:** Total number of HIV infected adults registered by the HMF as per 31 December 2004

HIV Treatment Centre	Total		In 2004	
	N	%	N	%
AMC Amsterdam	152	25.0	25	24.0
AZG Groningen	37	6.1	4	3.8
AZL Leiden	27	4.4	8	7.7
AZM Maastricht	16	2.6	2	1.9
AZN Nijmegen	23	3.8	2	1.9
AZU Utrecht	45	7.4	5	4.8
VU Amsterdam	4	0.7	0	0.0
AZR Rotterdam	112	18.4	20	19.2
St Elisabeth Tilburg	32	5.3	8	7.7
Kennemer Gasthuis Haarlem	10	1.6	2	1.9
MC Alkmaar	6	1.0	0	0.0
MST Enschede	9	1.5	2	1.9
OLVG Amsterdam	20	3.3	2	1.9
Slotervaart Amsterdam	5	0.8	0	0.0
Westeinde Den Haag	23	3.8	2	1.9
Leyenburg Den Haag	31	5.1	7	6.7
Rijnstate Arnhem	15	2.5	2	1.9
Prinsengracht Amsterdam	2	0.3	0	0.0
MCL Leeuwarden	7	1.2	2	1.9
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	2	0.3	1	1.0
Jan van Gooien Kliniek Amsterdam	2	0.3	0	0.0
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	13	2.1	3	2.9
Isala klinieken locatie Sophia Zwolle	12	1.9	7	6.7
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis	2	0.3	0	0.0
Erasmus MC Sophia	1	0.1	0	0.0
Erasmus MC Sophia	1	0.1	0	0.0
<b>Total</b>	<b>608</b>	<b>100.0</b>	<b>104</b>	<b>100.0</b>

**Table 4:** Total number of HIV infected pregnant women and number registered in the year 2004

Combination of antiretroviral agents	Percentage in	
	2003	2004
TDF 3TC EFV	11.8	19.5
AZT 3TC LOP/r	18.8	16.3
AZT 3TC EFV	11.4	10.9
AZT 3TC NVP	13.1	9.7
AZT 3TC NFV	6.3	7.5
TDF 3TC NVP	5.8	6.9
AZT 3TC ABC LOP/r	6.3	6.7
AZT 3TC LOP/r EFV	2.2	3.1
ddl 3TC EFV	2.1	2.5
TDF 3TC LOP/r	1.4	2.5
AZT 3TC ABC EFV	3.0	1.5
TDF ddl EFV	1.3	1.2
AZT 3TC ABC	6.0	1.0
d4T 3TC LOP/r	1.5	0.4
	<b>84.9</b>	<b>91.7</b>

**Table 6:** Most frequently used initial HAART combinations in 2003 and 2004 (in percentages of the total number of patients started on HAART per year)

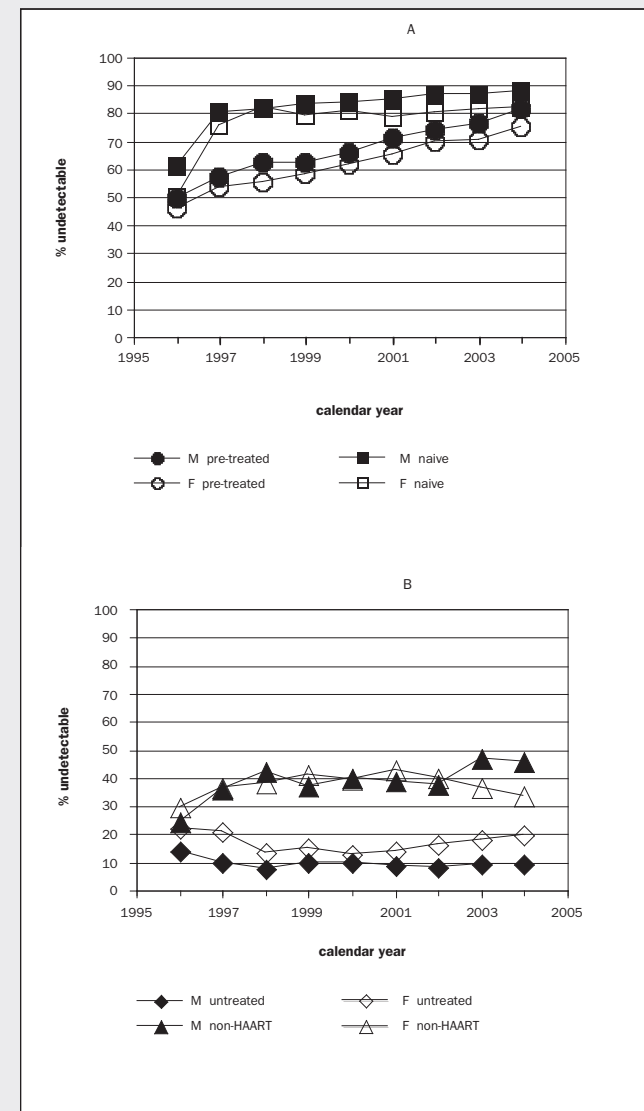
	Up until 2003	In 2004	Total
AMC	1223	173	1396
LUMC	224	87	311
UMCU	965	*200	1165
EMC Dijkzigt	230	4	234
EMC Dijkzigt	230	4	234
<b>Totaal</b>	<b>2642</b>	<b>464</b>	<b>3106</b>

**Table 7:** Number of HIV RT and/or protease sequences generated per HIV sequence laboratory. \*Results from the UMCU are estimated.

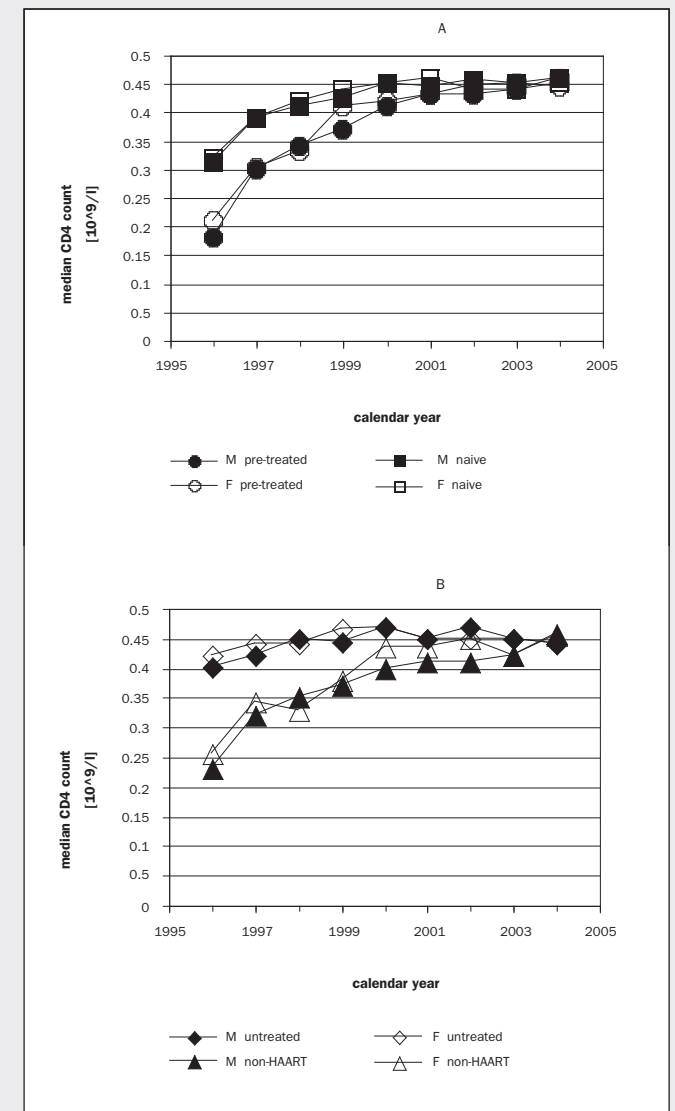


HIV Treatment Centre	Frequency of visits ( $\pm$ SD)									
	2000		2001		2002		2003		2004	
AMC Amsterdam	4.7	(2.2)	4.6	(2.6)	4.1	(2.2)	3.9	(2.1)	3.5	(2.1)
AZG Groningen	4.8	(2.3)	4.9	(2.6)	4.8	(2.5)	4.5	(2.6)	1.8	(2.2)
LUMC Leiden	4.6	(2.4)	4.2	(2.4)	3.5	(2.0)	3.5	(1.8)	3.6	(2.2)
AZM Maastricht	4.6	(1.9)	4.7	(2.5)	4.4	(2.1)	3.6	(2.0)	2.9	(1.9)
UMC St Radboud Nijmegen	5.2	(2.7)	5.5	(3.6)	5.3	(3.7)	4.8	(2.8)	4.5	(2.9)
UMCU Utrecht	4.3	(2.0)	4.1	(2.4)	3.6	(2.0)	3.4	(2.1)	2.6	(2.0)
VUMC Amsterdam	5.0	(2.6)	4.3	(2.0)	4.0	(1.8)	4.2	(2.2)	1.4	(1.7)
EMC Rotterdam	4.0	(1.5)	3.5	(1.6)	2.9	(1.5)	2.7	(1.5)	2.1	(1.8)
St Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	3.2	(1.1)	3.3	(1.2)	3.1	(1.4)	3.0	(1.3)	3.0	(1.5)
Kenemer Gasthuis / EG Haarlem	4.7	(2.3)	4.5	(2.6)	3.8	(2.1)	3.5	(2.2)	3.1	(2.7)
MCA Alkmaar	3.7	(2.0)	3.5	(2.1)	3.3	(1.4)	3.4	(1.6)	2.1	(1.5)
MST Enschede	4.9	(2.6)	5.3	(2.6)	5.3	(2.8)	5.2	(2.3)	4.3	(1.8)
OLVG locatie Oosterpark	4.1	(1.9)	3.6	(1.9)	3.2	(1.5)	3.1	(1.7)	2.9	(1.6)
Slotervaart Amsterdam	3.3	(1.5)	3.0	(1.6)	3.1	(1.6)	2.9	(1.5)	2.3	(1.7)
MCH Westeinde Den Haag	4.0	(2.0)	3.8	(2.0)	3.2	(1.6)	2.7	(1.6)	2.1	(1.7)
Leyenburg Ziekenhuis Den Haag	4.1	(1.8)	3.7	(1.6)	3.3	(1.5)	3.2	(1.8)	3.1	(1.9)
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	4.6	(1.7)	4.6	(1.9)	3.9	(2.0)	3.8	(1.8)	2.5	(1.8)
OLVG Prinsengracht Amsterdam	4.3	(2.3)	3.8	(1.7)	3.5	(1.9)	3.2	(1.8)	3.0	(1.5)
MCL Leeuwarden	3.9	(0.9)	4.3	(2.2)	4.1	(1.8)	3.3	(1.6)	3.7	(2.1)
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	4.1	(2.4)	4.0	(2.1)	4.8	(2.3)	4.5	(2.2)	3.2	(1.6)
OLVG locatie JvG Amsterdam	4.0	(1.8)	3.8	(1.4)	3.3	(1.8)	3.1	(1.3)	2.9	(1.2)
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	3.7	(1.8)	3.4	(1.5)	4.1	(2.1)	4.4	(2.1)	3.7	(1.9)
Isala klinieken / Sophia Zwolle	6.0	(2.6)	5.6	(2.5)	5.3	(2.1)	3.9	(2.0)	3.1	(2.0)
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis			2.5	(0.7)	3.0	(4.2)	4.5	(1.8)	4.8	(3.2)
Rijnmond Zuid									3.4	(3.1)
<b>Total</b>	<b>4.2</b>	<b>(2.1)</b>	<b>4.0</b>	<b>(2.2)</b>	<b>3.7</b>	<b>(2.1)</b>	<b>3.5</b>	<b>(2.0)</b>	<b>2.9</b>	<b>(2.0)</b>

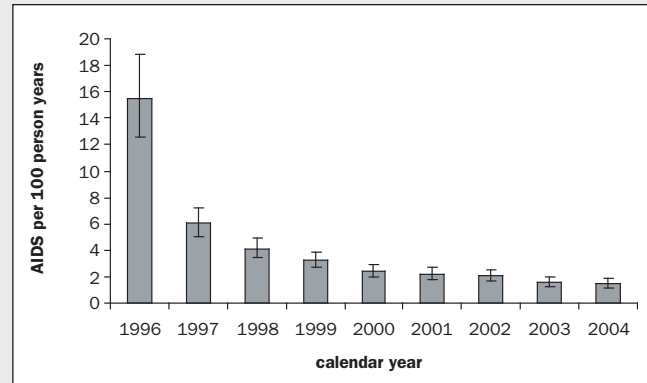
**Table 5:** Average (SD) visiting frequency per year with treating physician (from 2004 including visits to HIV nurse consultant)



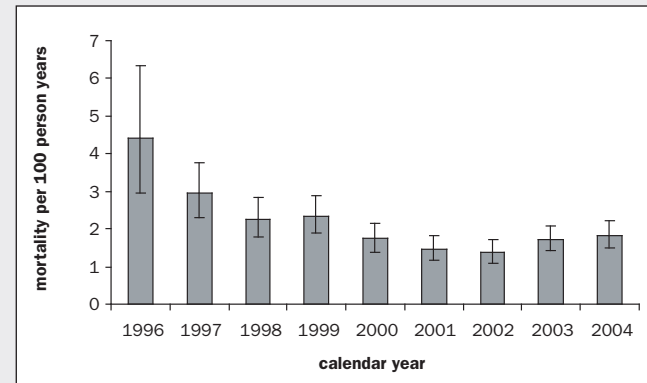
**Figure 3:** Percentage per year of HIV infected men (M) and women (F) with undetectable HIV RNA concentrations in plasma A) during HAART treatment and B) during non-HAART treatment (ART) or when untreated



**Figure 4:** Median CD4 cell counts in blood per year of HIV infected men (M) and women (F) A) during HAART and B) during a non-HAART treatment or when untreated



**Figure 5:** Morbidity per calendar year since the introduction of HAART in patients on HAART



**Figure 6:** Mortality per calendar year since the introduction of HAART in patients on HAART

Cohort	Country
French Hospital Database on HIV (FHDH)	France
Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients (ICONA)	Italy
Swiss HIV Cohort Study (SHCS)	Switzerland
AIDS Therapy Evaluation Project Netherlands (ATHENA)	The Netherlands
EuroSIDA	20 in Europe
Collaborations in HIV Outcomes Research US (CHORUS)	USA
Frankfurt HIV Cohort	Germany
Antiprotease Cohort (APROCO)	France
Aquitaine Cohort	France
British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS	Canada
Royal Free Hospital Cohort	UK
South Alberta Clinic	Canada
Köln/Bonn Cohort	Germany

**Table 8:** Cohort studies that participate in the ART Cohort Collaboration

English

## Introduction

Since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in 1996, the treatment of HIV and AIDS has changed. The number of antiviral agents from which a HAART combination can be chosen has increased, as well as the effectiveness of individual antiretroviral agents. In a vast majority of the HIV infected population, the HIV RNA level in blood or viral load is at any given moment below the limit of 50 HIV RNA copies per ml. At the same time, the number of patients that experience HAART failure gradually increases. Moreover, HIV that has become resistant to one or multiple antiretroviral drugs is often found in these patients. Toxicity of antiretroviral agents has become a major issue in the treatment of HAART, as well as prevention and treatment of the side effects. AIDS occurs less often. Mortality as a result of HIV infection has declined dramatically since the introduction of HAART, although this decline has levelled off since 2002.

The total number of registered HIV infected patients in the Netherlands increased to over 10.000 in 2004. Registration of HIV infected children has progressed well during 2004 although monitoring of the children's follow-up is still lagging behind. For the registration and monitoring of children additional data were collected enabling longer-term monitoring of uninfected yet HIV exposed children that were briefly treated with antiretroviral combination therapy. The number of registered HIV infected pregnant women increased. For this group, additional data are collected on the course of pregnancy. Finally, an increase was found in the number of HIV infected patients of non-Dutch origin.

These developments, which we already reported in our scientific report 2004 (Gras et al, 2004) have consequences for the quality and quantity of the HIV Monitoring Foundation (HMF) data collection. More

and more complex data are being collected per patient visit, including laboratory data on resistance (nucleotide sequences of RT and HIV protease gene), toxicity and co-infections. Another complicating factor is the connection of clinical data on the course and treatment of HIV infection in patients with their laboratory data. Moreover, as a result of changes in HIV-related morbidity and mortality there is an increasing need for additional and more sophisticated registration of HIV- and HIV treatment related events and death.

In response to these developments, the HMF data collection process was further adapted and improved during 2004. Automated entry of laboratory data in the national registration and monitoring database was implemented and assessed and has proven to be feasible. The capacity for quality control of entered data reached the required volume for performing source-data verification on 10% of all newly registered patients and 10% of already registered patients. These developments will however require further adaptations of quality control procedures as regards content and quantity.

The number of requests for using data collected by the HMF for scientific research increased further in 2004. Such research proposals are often filed by clinical groups that actively participate in the HMF data collection. In addition, HMF data are being used in international collaborations for answering specific research questions for which large datasets are needed in order to be able to achieve sufficient statistical power. Analytical support of participating clinical groups by HMF staff is becoming increasingly important.

The national character of registration and monitoring of HIV infected patients and the way it is organised in the Netherlands is unique. Central in the national registration and monitoring system is the collaboration with the 23 Dutch HIV Treatment Centres appointed by the Dutch Minister of Health. The joint effort of data

collectors, data monitors and HIV treating physicians in these Treatment Centres has resulted in a singular and extensive source of data on treated and non-treated patients and on the course of the HIV infection in these patients.

In addition, patient plasma is being stored in the HIV Treatment Centres. Data and material contribute to the acquisition of knowledge about and insight into

the changes in the epidemic chronic virus infection which, according to current knowledge, will have to be treated for life.

*Amsterdam, February 28, 2004*

*Frank de Wolf, MD, PhD  
Director HMF*

## Im Memoriam Martijn Verbrugge

Martijn Verbrugge, member of the HIV Monitoring Foundation Board of Directors on behalf of the HIV Vereniging Nederland, passed away on November 11, 2004 at the age of 46. Using all his power,

Martijn was dedicated to fighting the battle against HIV. Never without his trademark involvement, sharpness and wit, he made an important contribution to the development of HIV and AIDS care. Martijn will remain in our thoughts as a source of inspiration for the work of our Foundation.

# Financial report

## Financial report

### Income

Established on September 2, 2003 by the Board of Governors, the HIV Monitoring Foundation (HMF) budget for 2004 was approved on October 7, 2003 by the Dutch Minister of Health. On the same day the Health Tariff Board (CTG) was asked by the Minister to adapt the relevant policy-rule for HIV monitoring for the year 2004 on the basis of this budget. Despite the Minister of Health's approval of the HMF budget, both a 0.8% recurring and a 1.6% non-recurring budget cut were applied.

After processing of the total reduction of 2.4%, the budget for 2004 was established at € 1.971,124. The variable part of the budget for 2004 was based on the total number of 7.683 registered patients in follow-up per mid-2003. Compared to the budget for 2003, the number of patients increased by 3.4%. Apart from this increase and the indexing of personnel and other costs no other changes were accepted for the 2004 budget. In view of the existing insecurity as regards to the outcome of political processes in the government, the HMF refrained from listing additional cost-generating activities in its 2004 budget.

The 2004 budget also formed the basis for the allowance – by means of the Health Tariff Board (CTG) – of € 85.701 to each of the 22 HIV Treatment Centres. This sum was subsequently accounted for by the HMF, and as a result of rounding off, € 10 more was received. Additional income was obtained from the DAD study (Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs), EuroSIDA and the ART-CC (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration). For the DAD study, additional data items were collected. DAD events are being monitored for the full 100% by the HMF, instead of the usual 10%.

### Expenditures

Expenditures have generally followed the estimated budget. For the benefit of decentral data collection and subsequent data entry, € 89 per patient was transferred to the HIV Treatment Centres, with an exception for those HIV Treatment Centres which had outsourced these activities to the HMF (AMC-UvA, OLVG, UMCL and Ziekenhuis Walcheren). For the collection and subsequent storage of patient material, vital for our mission of monitoring resistance and changes in the HIV epidemic, a total of € 92.249 was spent. In early 2005, setup of a new inventory system for material storage was initiated.

In line with our expectations, personnel costs were the largest expenditures for the HMF. In total, the average HMF workforce throughout 2004 consisted of 19,21 full time equivalents (FTE). Next to that, there were expenditures for licensing and maintenance of the database and additional operating costs, including expenditures for detached and temporary staff. The substantial office costs are related to the production of the annual scientific report along with other HMF publications.

### Reserves

By the end of 2004 the financial reserves of the HMF amounted to € 300.505. The gradual increase of our reserves are part of a schedule that guarantees salary payment for a period of six months.

## Balance sheet as of 31 December after allocation of results

	2004 (€)	2003 (€)		2004 (€)	2003 (€)
<b>ASSETS</b>			<b>LIABILITIES</b>		
<b>Fixed assets</b>			<b>Capital and reserves</b>		
Tangible fixed assets	13,351	0	General reserves	300,505	241,270
			Earmarked reserves for investments	-	-
			Earmarked reserves for DAD study	72,610	92,340
	<b>13,351</b>	<b>0</b>		<b>373,115</b>	<b>333,610</b>
<b>Current assets</b>			<b>Provisions</b>		
Debtors and a accrued assets	52,345	8,476	Pension provision	59,874	-
Cash	592,015	774,989		<b>59,874</b>	<b>-</b>
			<b>Short term liabilities</b>		
			Current account AMC	50,021	215,281
			Current accounts HIV Treatment Centres Creditors	16,081	-
			Creditors	45,636	114,550
			Other short term liabilities and accrued expenses	112,985	120,023
	<b>644,359</b>	<b>783,464</b>		<b>224,722</b>	<b>449,854</b>
<b>Total assets</b>	<b>657,711</b>	<b>783,464</b>	<b>Total liabilities</b>	<b>657,711</b>	<b>783,464</b>

## Profit and Loss Account 2004

	Result 2004 (€)	Budget 2004 (€)	Result 2003 (€)
Subsidy	1,971,134	1,971,124	1,913,737
Subsidy DAD study	-	-	102,412
Subsidy event registration DAD study	16,081	-	7,905
Subsidy ART cohort collaboration	753	-	-
Subsidy EuroSIDA	4,555	-	-
<b>Total net revenue</b>	<b>1,992,523</b>	<b>1,971,124</b>	<b>2,024,054</b>
Expenses material storage	92,249	91,403	86,649
Expenses data collection	393,939	393,107	401,998
Expenses software	24,938	24,885	-
Expenses office costs	10,552	10,530	-
Expenses event registration DAD study	16,081	-	7,905
Personnel expenses	1,074,183	1,128,786	986,441
Depreciation on tangible fixed assets	1,079	-	129,570
Other operating charges	364,786	322,413	371,914
<b>Total operating costs</b>	<b>1,977,807</b>	<b>1,971,124</b>	<b>1,984,477</b>
<b>Operating result</b>	<b>14,716</b>	<b>0</b>	<b>39,577</b>
Financial income and expenses	22,220	-	22,552
Miscellaneous income and expenses	2,570	-	52,419
<b>Result</b>	<b>39,505</b>	<b>0</b>	<b>114,548</b>

# Organisational report

## Execution of HIV Monitoring

### HIV Treatment Centres

The total number of HIV Treatment Centres that are acknowledged by the Minister of Health was 23 in 2004, including two sub centres. Medisch Centrum Rijnmond Zuid, which collaborates with Erasmus Medisch Centrum Dijkzigt, was acknowledged as an HIV Treatment Centre in the third quarter of 2004. In addition, four academic hospitals are acknowledged also as treatment centre for paediatric HIV and AIDS.

In total, 25 hospital locations are involved as per 31 December 2004:

Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam  
Universitair Medisch Centrum Groningen  
Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden  
Academisch Ziekenhuis Maastricht  
Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen  
Universitair Medisch Centrum Utrecht  
VU Medisch Centrum, Amsterdam  
Erasmus Medisch Centrum Dijkzigt, Rotterdam  
St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg  
Kennemer Gasthuis Haarlem, locatie EG  
Medisch Centrum Alkmaar  
Medisch Spectrum Twente, Enschede  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Oosterpark, Amsterdam  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Prinsengracht, Amsterdam  
Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Jan van Goyen, Amsterdam  
Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam  
Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag  
Leyenburg Ziekenhuis, Den Haag  
Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem  
Medisch Centrum Leeuwarden  
Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen (sub centre)  
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven  
Isala klinieken, locatie Sophia, Zwolle  
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam (sub centre)  
Medisch Centrum Rijnmond Zuid (sub centre)

Centres for the treatment of paediatric HIV and AIDS:

Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU, Utrecht  
Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam  
Sophia Kinderziekenhuis, EMC, Rotterdam  
Beatrix Kinderziekenhuis UMCG, Groningen

Contractual arrangements are in place between HMF and each HIV Treatment Centre and their sub centres regarding the collection of demographical and epidemiological, as well as clinical, virological, immunological and pharmacological data of HIV-infected patients that are being followed in one of these hospitals.

### Internal organisation of the HMF

The HMF office consists of two units: a patient data and quality control (PD&QC) unit and a data processing and analysis unit (DPA). Data collectors employed by the HMF were assigned to the PD&QC unit; all activities regarding data collection are being coordinated here. Data monitors and the patient's data inclusion/exclusion administrator are also assigned to this unit. Further, data management that is being performed by the Data Management Support (DMS) of the department Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB) of the AMC is coordinated from this unit.

The PD&QC unit is managed by ms Sima Zaheri, manager PD&QC. As per December 31, 2004, the PD&QC unit consisted of 4,89 FTE for data monitoring, administration, QC and coordination; 6,67 FTE for decentral data collection performed by the HMF, and 0,51 FTE for temporary support of decentral data collection.

The DPA unit currently consists of 3,0 FTE researchers in the fields of epidemiology, statistics and mathematical and analytical modelling. From October 2004, a PhD student was assigned to the DPA unit for the duration of six months for doing research for the

project 'Transmission of antiretroviral drug resistant HIV-1 and HIV-1 subtypes in recently infected and therapy-naïve individuals in The Netherlands' (7014) which was funded by the Aids Fonds. The funding for this project was obtained jointly with the Amsterdam municipal health service GG&GD and is being administrated by the GG&GD. The DPA unit is being supervised by the HMF director, Frank de Wolf.

The secretariat, the financial and personnel administration and controlling and communication and information are brought together in the HMF office. The office is being supervised by the HMF controller, ms Danielle de Boer. As per December 31, 2004, the office consisted of 3,14 FTE in total.

## Database & data management

The new HMF database was installed on 20 locations of 18 HIV Treatment Centres by the end of 2003. The remaining locations (Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; Universitair Medisch Centrum Utrecht; Medisch Spectrum Twente, Enschede; Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem) followed in early 2004. Related to this migration, all data collectors received training on location by the HMF data monitors. On site data entry in the HIVREG database was discontinued and remaining local files were added to a copy of this database, maintained by the Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB) of the AMC under the responsibility of the HMF.

A new system was designed and implemented for the generation of patient data reports and graphics used for patient consultations and presentations in the HIV Treatment Centres. Data from the old HIVREG database were merged with data from the new HMF database into a single, clearly structured dataset for

each HIV treatment centre. These datasets are being updated regularly; they can be downloaded from a secure HMF Web site.

The unique dataset of a HIV Treatment Centre can only be accessed by the data collectors and the treating physicians of the centres. An assessment was made for each Treatment Centre to establish which overviews, graphics and patient data reports were required. Based on these results, the datasets were adapted and extended with standard reports that can be chosen from a menu. Using Microsoft Access, simple pre-programmed analyses can be performed on site. This procedure enables data collectors and treating physicians to use their own datasets for patient research and -overviews.

Next to the datasets mentioned above, the CEB has developed JavaScript Pages (JSPs) for the real time generation of patient data overviews in 2004. Several of these overviews are currently being tested by the HMF and are expected to be implemented in the Treatment Centres in early 2005.

### Adaptations in data collection

In 2004, a final agreement among treating physicians was reached on the data to be collected from HIV infected children and the data-entry screens could be built. Subsequently, the review of data to be obtained from infected pregnant women was finalized. The script for the collection of data was reviewed and modified. Data collection from HIV infected children started in September 2004. The adaptations for pregnant women are to be consolidated in 2005.

### Quantity of data collection

Patient data were collected in the course of their regular follow-up and/or treatment. Data collection in the HIV Treatment Centres is organised in such a way that follow up data can be entered into the HMF



database immediately upon each patient's visit. Using the total number of registered visits in the database, it is possible to calculate per patient if the collection of data is entirely up to date.

Table 1 shows the average backlog in data collection per patient in days per HIV Treatment Centre. In the calculation, the individual patient's visiting frequency was taken into account, based on which the date of the most recent visit could be predicted. The difference between the last registered visit and the predicted last visiting date shows the data collection backlog in days. Data were corrected for "lost to follow-up" and for deceased patients.

The extent of the backlog in data collection and data entry proves to be correlated to the availability of data collectors in 2004 as well. When data collection is performed by HMF staff, no entry backlog exists.

#### **Quality control (QC)**

On January 1, 2004, a random sample was taken of 10% of already registered patients and of 10% newly registered patients. This random sample was based on the data of 8.430 patients. During 2004, 418 of these patients were monitored, including 117 patients that were also being monitored within the framework of the DAD study in relation to a cardiovascular accident (61) in relation to death (56). A total of 186 newly registered patients were monitored for the first time in 2004.

Source-data verification was performed in a total of 294 patients prospectively and in 124 patients retrospectively. On average, the HIV Treatment Centres were visited 5,2 times by their dedicated HMF data monitor. During prospective monitoring of patients already registered it became evident that in some cases, retrospective monitoring was necessary as well because of occasionally suboptimal quality of older data. The quality of data collection and data entry correlates with

the professional knowledge of the data collector: HIV/AIDS consultants and dedicated HMF monitoring staff have, on average, a higher level of knowledge than staff that do not have data collection as their main task but perform these duties alongside other, not directly HIV related and often more substantial tasks.

The higher visiting frequency of the HIV Treatment Centres by the data monitors was also a result of more intensive supervision of the data collectors as a result of the upgrade to the new database. These trainings were performed on location wherever possible.

Several new procedures were set up in 2004 to measure data quality. The quality of data entry was assessed using data on data entry discrepancies, which are being generated automatically through entry checks built into the database. In doing so, it could dynamically be established where most data entry errors were made. In 2004, a total of 2.186.286 data points were entered into the new database. In total, 51.099 discrepancies had emerged. Most discrepancies could be solved immediately by the data collectors. Only 130 discrepancies that could not immediately be solved by the data collectors were passed on to the data monitors. As per 31 December 2004, only 961 discrepancies were still open. Figure 1 shows the occurrence of data entry discrepancies per data entry screen.

The results of source-data verification of the data monitors are characteristic for overall data quality. Ever since the ATHENA project, data monitors fill out forms during the monitoring process on the number of errors listed per data collector per data item. These data were entered into a database and analysed in 2004. Figure 2 displays the errors per item per monitoring year.

Figure 2 shows that more errors could be traced and corrected during the monitoring process in 2004 than in previous years. This is partly due to the growing

number of monitored patients and to the increased accuracy of the monitoring process. A monitoring protocol was introduced in late 2003 in which a procedure was described for scoring errors. An error is defined as a less than 100% match between source and item entered in the database. The analyses for Figure 2 are based on the monitoring year and not on the year of data collection. Therefore, the quality of data collection in any given year cannot be displayed. However, the pattern of errors per data collection item did remain comparable over the years. Most errors were made in the collection of data on antiretroviral therapy, history of HIV infection, co-morbidity, co-medication, virology and clinical chemistry. For the analysis of the data collection quality per year, error scores of individual data monitors will be linked to the entry data.

Several long-term plans were made in 2004 for maintenance and improvement of data quality:

- a. Development in several hospitals of an automated link, through which computerised laboratory data can be entered directly into the HMF database. With this so-called lab link the occurrence of data entry errors is prevented. In 2004, this procedure was prepared for AMC data.
- b. Collection and making available through the Internet of item-specific protocols and lists for the collection of data on different items. Lists on antiretroviral therapy, co-medication and clinical studies were made available through the Internet. We have begun compiling protocols for data collection on the history of HIV infection, CDC events and other diseases.

#### **Education**

During 2004, regional Microsoft Access courses were offered to data collectors, HIV consultants, medical doctors, virologists and other interested parties in the HIV Treatment Centres. The aim of these courses was

to improve analysis skills on one's own data in the HMF Access datasets. Further, two regional meetings were held in each of the five regions into which the HIV Treatment Centres were divided for HIV consultants, virologists, microbiologists, HIV consultants and data collectors were held in each of the five regions into which the HIV Treatment Centres were divided. The aim of these meetings was to feed back monitoring results into the relevant HIV Treatment Centres and to compare these to the national monitoring results. Moreover, problems with data collection and -monitoring were discussed and agreements were made on further improvement of local monitoring in the HIV Treatment Centres.

#### **Monitoring report**

Up until 31 December 2004, a cumulative total of 10.583 patients were registered with the HMF (Table 2), an increase of 17.6% compared to 2003. Of these patients, 9747 (92.1%) were at that moment registered as alive and 836 (7.9%) as deceased. As per 31 December 2004, data of 8573 (80.7%) patients are being monitored, among which 121 patients that died in 2004. Of 1332 (12.5%) patients, no data were registered after 31 December 2003. A total of 714 (6.7%) patients had passed away before 31 December 2003.

Patients of whom no data were registered during 2004 are not 'lost to follow-up' by definition. Table 2 shows that there are significant discrepancies among individual HIV Treatment Centres. These differences can be explained by a significant patient data entry backlog in certain HIV Treatment Centres. In three Treatment Centres (EMR, VUMC and UMCG) no data at all were entered of more than 20% of adult patients during 2004. For this reason, these HIV Treatment Centres are now receiving direct support by HMF staff.

In paediatric HIV Treatment Centres, data entry on the follow-up on paediatric patients by a specially trained HMF staff member did not start until the last quarter of 2004.

In total, 1,328 new patients were registered during 2004 (Table 3). Of these, 21 (1.6%) died and in 196 (14.8%) AIDS was diagnosed. Of 209 new patients (15.8%), no follow-up data were (yet) monitored. Here, too, differences per hospital location are apparent; the data entry backlog at the UMCG is again confirmed.

A total of 171 (1.6%) patients have objected to inclusion of their data in the HMF database. There are no substantial differences per HIV Treatment Centre in the percentages of patients that have withheld their consent, with the exception of those hospitals an informed consent procedure rather than an opting-out procedure is being used for the inclusion of patients in the registration.

#### **Registration of HIV infected adult patients**

In 2004, 1304 adults (345 women and 959 men) were included (Table 3). Of the total number of patients that are included in the HIV monitoring 10,452 (98.8%) are older than 12, of which 2,387 are female and 8,065 male; 835 (8.0%) patients have died (Table 2). In 3,143 (30.1%) patients, AIDS was diagnosed. Of all registered adults, 8,554 (80.9%) are still actively in follow-up in 2004, of which 1,928 are women and 6,526 are men. The median age of HIV infected patients in 2004 was 42 (IQR: 35-48).

#### **Registration of HIV infected children**

Registration and monitoring of children's data via the HMF started in late 2004, yet the number of young patients of which follow-up data have been processed is still limited. Table 2 gives an overview of included children per paediatric HIV Treatment Centre. As per 31 December 2004, 131 children (59 girls and 71 boys) were registered with an HIV infection, all of whom are

still alive. Of one child, gender data was not registered. The median age in 2004 was 9 years (IQR 5-12 years). Fifty-eight percent of the children were born in the Netherlands and 27% was born in the Southern regions of Africa. Mother to child transmission was the most common mode of infection.

#### **Registration of HIV infected pregnant women**

A pregnancy was registered in 608 HIV infected women (see Table 4). In 481 (79%) of these women it was their first pregnancy, 104 women (17%) had been pregnant twice. The remaining 23 (4%) women had been pregnant more than twice. In 2004, 104 HIV infected pregnant women were registered, of which in 83 (80%) HIV was diagnosed before, and in 21 (20%) during pregnancy. Of all HIV positive pregnant women in 2004, 87 (84%) were of non-Dutch origin and 62 (60%) originated from sub-Saharan Africa. Less than half (45%) of pregnant women was treated with HAART before pregnancy in 2004; 17 women (16%) started treatment during pregnancy. Duration of pregnancy (2004) was shorter than 26 weeks in 11% of this group and longer than 26 weeks in 13%. In 70% van de women, the end date of pregnancy is not (yet) registered and in 6% its duration could not be established.

#### **Monitoring of HIV infected adults**

The majority (93.2%) of registered adult patients are infected with HIV type 1; 0.5% has an HIV-2 infection. Of 6.3% it is either unknown if they have an HIV- 1, -2 or 1/2 infection or these data were not registered yet.

The median follow-up of registered patients is 5.5 years (IQR 2.4-9.5); 6.0 (2.3-9.9) years for men and 4.3 (1.9-8.3) years for women. The median age for the entire cohort at the moment of HIV diagnosis was 35 years (29-41). HIV infected women are median 6 years younger at the time of HIV diagnosis than men. The number of new HIV diagnoses per year decreases

slightly to 765 in 2004, although it must be noted that a number of new infections has not been processed yet. The proportion of women in the HIV infected population stabilised in 2004 at 29%.

The composition of the HIV infected population that is being registered by the HMF in the Netherlands is changing. Still, the majority of these patients is male and was infected through homosexual contact. However, the relative contribution of this group to the total of newly diagnosed infections has declined in the past years.

As far as heterosexual transmission is concerned, a steadily decreasing proportion of patients who were born in the Netherlands and an inversely proportional increase in the number of patients originating from Southern Africa can be observed, a trend which incidentally can be observed throughout Western Europe. In the group originating from Southern Africa, the proportion of women with an HIV infection is larger than the proportion of men.

On January 1, 2004, the region of birth was registered of 9,016 patients that were actively followed by that date. The majority (56.5%) of these patients was born in the Netherlands. The largest group of HIV infected patients that was not born in the Netherlands originates from sub-Saharan Africa (18%) followed by Suriname (4.2%) and the Netherlands Antilles (3.1%). In contrast to the Dutch infected population, heterosexual contact is the main route of transmission in the non-Dutch population. This difference is explained by the larger relative proportion of women among non-Dutch HIV infected patients, but also by the higher percentage of heterosexual transmission among men.

Non-Dutch patients are on average younger; they are diagnosed at a later stage of the infection. No significant clinical differences were found between Dutch and non-Dutch patients at the moment of diagnosis,

although the median CD4 count was significantly lower in the non-Dutch group. The HIV concentration in blood hardly differs among the groups. At the moment of start HAART, CD4 count has declined further in all groups, but there are no longer any major differences between groups. The CD4 response to HAART is essentially the same in all groups.

The visiting frequency with the treating physician gradually decreases from an average of 4.2 (SD 2.1) per year in 2000 to 2.9 (2.0) in 2004 (Table 5). The visiting frequency figures for 2004 are still subject to change as there is a data entry backlog in some HIV Treatment Centres of a year or more. Nevertheless, the decrease in visiting frequency, first signalled in 2003, is continuing despite the processing of patient visits to AIDS consultants in 2004.

In 1999, the CD4 count in blood was measured 3.4 (2.0) times on average, in 2004 this was 2.3 (1.7) times. For the determination of HIV RNA levels, these figures were 3.6 (2.1) and 2.3 (1.6). The consequences of frequency changes for the interpretation of data will be studied in detail in 2005, based on which we will make recommendations for optimally following the developments in the treated HIV infection within the context of protocolised prospective partial studies.

Changes on population level of the HIV RNA concentration in blood since the introduction of HAART are rendered in Figure 3A. In the group of patients that were not pre-treated with antiretroviral agents, 80 to 90% had a viral load <500 copies/ml. By contrast, the pre-treated patient group appears to be better off and reaches values between 70 and 80%. In the untreated group, the percentage of patients with a viral load of <500 varies between 20 and 40, while in the group that is being treated with a non-HAART regime, only 10 to 20% reach values of <500 (Figure 3B). There is no difference between men and women.

CD4 cell count in blood increases per calendar year in the entire population, among pre-treated as well as non-pre-treated patients on HAART (Figure 4A); from 2001 onwards a stable level of median 450 cells per mm<sup>3</sup> appears to have been reached. Also notable is the increase in the group of patients that are being treated with an alternative (non-HAART) regime. The median number of CD4 cells in the non-treated group is also 450/mm<sup>3</sup> (Figure 4B).

Of the total population still in follow-up in 2004, 79.8% was treated with highly active antiretroviral therapy (HAART); 60.1% started HAART without being pre-treated with antiretroviral agents, 19.7% was pre-treated with a non-HAART combination of antiretroviral agents. 0.9 Percent of the patients was still being treated with a non-HAART combination in 2004, while 19.3% was not being treated with antiretroviral agents at all. The most popular combinations of agents are included in Table 6.

Although AZT+3TC still was the most frequently used backbone in the HAART combination (in 48% of treated patients), the use TDF+3TC as a backbone increased strongly. The latter was prescribed to 31% of all patients that started on HAART in 2004. Lopinavir+ritonavir were used in 29% of patients starting on HAART in 2004. The use of nevirapine and efavirenz as a part of initial HAART combinations was 18% and 38%, respectively.

Morbidity (Figure 5) among patients treated with anti-retroviral agents declined steadily since the introduction of HAART in 1996 and was slightly lower in 2004 than in 2003 (1.47 versus 1.58 per 100 person years). HIV-related mortality reached its yet lowest point in 2002 (1.37 per 100 person years) and is since increasing slightly to 1.84 in 2004 (Figure 6).

#### Monitoring of resistance

Measurement of HIV resistance against antiviral agents – by means of sequencing the HIV RT and protease

gene - is gradually being performed in an increasing number of patients, although no consensus has yet been established in the Netherlands on the necessity or desirability of such an assay, neither upon commencement of antiretroviral treatment nor upon its failure. This has led to relatively large differences between individual HIV Treatment Centres regarding the quantity of performed resistance measurements.

Apart from the 4 virological laboratories that were involved since the start of the ATHENA project (the AMC, the UMCU, the LUMC and the EMC Dijkzigt laboratories), resistance testing is also offered by the virological laboratories of the VUMC, the MCN St. Radboud and Sanquin. No data were received from these last three laboratories on the results of these tests. By the end of 2004, a total of 3.106 resistance measurements were registered, of which 464 were performed during 2004 (Table 7). Since 1994, resistance was tested in 490 (7.0%) of in total 7.042 known persons newly diagnosed with HIV and in 201 (29.6%) of in total 679 patients of whom the moment of infection is known. Overall, resistance was found in 6.9% and 9.0% of the patients, respectively. Since the introduction of HAART, particularly since 1999/2000 transmission of resistant HIV strains decreased.

#### Registration programme

Since differences in follow-up frequency between patient groups can influence the results of an analysis a study was started in 2004 in which prognostic markers for the number of days between two subsequent visits, between two CD4 cell or two HIV RNA measurements were investigated. For this study, a selection was made of both treated and untreated adult HIV infected patients. Data, obtained from a year after enrolment in the registration and monitoring

programme were used and predictors for the number of days between two visits or laboratory measurements were analysed using log-logistical ‘accelerated failure time’ models. Possible predictors were patient’s demographical characteristics, the year of visiting or measurement, the year of registration and the year in which HAART was started. Moreover, CD4 cell count, plasma HIV RNA concentration at the time of the previous visit, CDC status, participation in a clinical trial time since HIV diagnosis and the HIV Treatment Centre involved were included in the analysis.

Median time between two visits was 90 days; it was 0.65 times shorter when patients were participating in a clinical trial. Time between two visits was 1.07 times longer for men than for women. No differences were found for age or region of birth. A low CD4 cell count and a high HIV RNA concentration were associated with a higher follow-up frequency. By contrast, an asymptomatic infection was associated with a lower follow-up frequency. Change of ART regimen was associated with a shorter, and therapy interruption with a longer median time between two visits, although the frequency of CD4 cell measurements increased during therapy interruptions. Calendar year and year of registration were independently associated with a lower frequency in more recent years. Moreover, there are differences among individual HIV Treatment Centres. These findings once again support the argument that interval censoring is important when frequency-dependent end points are being used in observational studies.

An example of this is our study of episodes of limited HIV replication during HAART in patients that had successfully suppressed replication. The effect of such episodes - or blips - was studied in a subset of patients which had started HAART in the period 1997-2003 and had a follow-up of at least a year and a follow-up frequency of at least 3 visits and measurements per year.

Blips were defined as 1 to 2 HIV RNA values between 500 and 1000 copies/ml plasma preceded by at least two measurements and followed by at least one measurement of values <50 copies/ml plasma.

Data of 87 patients were compared to 134 patients with HIV RNA plasma levels of <50 copies/ml during three years. Blips occurred 6.3 times per 110 person years of follow-up during HAART treatment and occurred most often in the two years following the start of HAART. Whether or not patients were experiencing blips did not affect therapy outcome within these two groups.

When HIV RNA is measured over a longer period in patients receiving HAART, HIV is found that is resistant to one or more antiviral agents in 65 to 76% of the patients. In 2004 we looked into the prevalence of drug resistance and therapy failure in HAART-treated patients in the national observational HMF cohort. Failure was defined as an HIV RNA plasma level >500 copies/ml, measured during at least two subsequent visits. From patients who had failed, 1.012 HIV RT and protease sequences were obtained and the presence of resistance-associated mutations was measured.

Therapy failure gradually occurred less often in the patient group that had been on monotherapy of dual combinations of antiviral agents in the pre-HAART era (i.e. before 1996). By contrast, the failure percentage in therapy naïve patients increased progressively from 7% in 1996 to 18% in 2003. Resistance-associated mutations were found in 92% of pre-treated and in 71% of therapy naïve patients. Thus, although relatively infrequent, when therapy failure occurs, resistance to antiviral drugs is frequently found. Moreover, therapy failure appears to be increasing gradually, particularly in the naïve patient group. Resistance is likely to become a growing problem as a steadily increasing reservoir of patients carrying resistant HIV strains contributes to transmission of (resistant) HIV.

Based on a prognostic model for survival and disease progression to AIDS developed by the HMF, the working group HIV and AIDS of the Dutch Association of Insurers (Verbond van Verzekeraars) released a recommendation to its member insurance companies to enable life insurance policies for HIV infected individuals treated with HAART under strict conditions. With support of the ART cohort collaboration, the outcome of our prognostic model was validated in 2004 in another cohort, the Swiss HIV cohort. The prognostic model developed by the HMF predicted survival in the Swiss cohort just as well as in the HMF cohort but overestimated the risk of disease progression to AIDS. Currently, research is being performed into the reason(s) for this overestimation.

## National collaboration

*RIVM (Dr M. van der Laar)*

Data are provided to RIVM regarding registration of new HIV infections within the framework of the national HIV registration and surveillance programme that is coordinated by RIVM.

*The Amsterdam cohort studies (Prof Dr RA Coutinho, GG&GD, Prof Dr F Miedema, CLB-Sanquin; Prof Dr B Berkhout, Department of Human Retrovirology, AMC; Prof Dr JMA Lange, Department of Internal Medicine, AMC)*

The HMF arranges the collection of clinical follow up data, in particular data of participants of the cohort study among men with homosexual contacts.

*Nederlandse Bond van Verzekeraars  
(Dutch Association of Insurers)*

The collaboration with the HIV/AIDS working group of the Dutch Association of Insurers focused around the model-oriented approach of the question whether the

chance of survival has increased since introduction of HAART and whether this is a ground for revision of the actuarial model currently in use in order to provide life insurance to HIV infected individuals. This collaboration was ended by the end of 2004.

*GG&GD Amsterdam (Prof Dr RA Coutinho, Dr M Prins)*

A joint collaboration with the GG&GD enabled by a grant obtained from the Aids Fonds and administered by the GG&GD. Research into the changes in transmission of HIV since the introduction of HAART, the introduction of other subtypes than HIV-1 subtype B in the Netherlands and the transmission of HIV strains that are resistant to antiviral agents.

## International collaboration

*DIDE: Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE), Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK (Prof Dr Roy Anderson).* Between DIDE and the HMF, an agreement on scientific collaboration has been in place since 2002, which is aimed at statistical and mathematical support of DIDE to the HMF regarding analysis of observational cohort data on one hand, and execution of the HIV registration programme on the other. An important goal of the DIDE research programme is to obtain more insight in the interplay of variables that determine the typical progress of infection in a host, as well as in the variables that determine the progress of infection in a particular population. In order to provide an answer to such research questions, techniques such as studying the qualities of non-linear differential equations, the organisation and management of large-scale field studies into transmission and control of an infection in populations, as well as analysis of large datasets are necessary. Within this collaboration, studies were performed into the influence of visiting frequency on the outcome of observational studies, into the differences in therapeutic effect among HAART

regimens, into the effect of co-infection with HCV on the course of the treated HIV infection and into cardiovascular side effects of different HAART regimens.

*ART-CC: The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration (coordinated by Prof Matthias Egger, Department of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland)* is an international collaboration between (at this time) 13 cohort studies in Europe and North America. ART was initiated in order to assess the prognosis of therapy naive patients starting HAART. In Table 8, the cohorts are listed that are taking part in this collaboration as per October, 2002. For and on behalf of the HMF, Dr Frank de Wolf is the principal investigator for this collaboration. During 2004, we have worked within ART-CC together with DAD on a complex standardised system for mortality registration (CoDe), which is of vital importance for performing collaborative studies with HIV related death as an end point.

*DAD: This collaboration between several different observational clinical cohorts is aimed at early recognition of cardiovascular problems that might be the result of HIV treatment with antiretroviral agents, in particular protease inhibitors.* Dr DJ Lundgren (Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark) coordinates this study; Dr Peter Reiss (Department of Internal Medicine, AMC, Amsterdam) is the principal investigator on behalf of ATHENA/HMF for this study.

*AFEW: AIDS Foundation East-West is aimed at the introduction of antiviral treatment of HIV infected persons, particularly in Russia.* To this goal, AFEW has received a substantial grant from the Global Fund to Fight AIDS. First steps towards a transfer of knowledge of and experience with the monitoring of HIV and treatment of HIV infection were discussed in 2004. In early 2005, possible further assistance by the HMF in monitoring of HIV in Russia will be discussed.

# Scientific output 2004

## Overview of research projects

### **I08203: Transmission of antiretroviral drug resistant HIV-1 and HIV-1 subtypes in recently infected and therapy-naïve individuals in the Netherlands**

#### **Overdracht van antivirale therapie resistente HIV-1 en HIV-1 subtypen in recent geïnfecteerde en therapie-naïeve personen in Nederland**

Date of approval: June 17, 2005

D. Bezemer, RA Coutinho, F. de Wolf, M. Prins, M. Boerlijst, L. van der Hoek, A. de Ronde, N. Back, S. Jurriaans, C.A.B. Boucher, R. Schuurman, Prof L. Kroes.

**Progress summary:** Resistente HIV-1 stammen hebben nieuwe overdraagbare HIV-1 varianten gevormd. Door accumulatie van compenserende mutaties worden nieuwe wegen op het fitnesslandschap bewandeld. Bij falen op therapie wordt een hoge plasma virale load behouden en kan resistentie tegen meerdere drugs evolueren. Momenteel faalt slechts een relatief kleine fractie HAART behandelde patiënten, maar bij de patiënten die falen wordt veel resistentie gevonden. Bij uitblijven van nieuwe therapieën zal de groep falers een groeiend reservoir vormen van waaruit drug-resistente HIV-1 transmissie kan plaatsvinden. Sinds de introductie van HAART in 1996, komt transmissie van drug-resistente HIV-1 in Nederland in 8% van nieuwe besmettingen voor; vooralsnog stijgt dit percentage niet.

### **I04064: Effectiveness of first-line antiretroviral therapy among HIV-infected patients seropositive for hepatitis C virus**

Date of approval: October 21, 2004

Christl Donnelly, Ben Cowling, Azra Ghani, Richard Rode, Barbara Da Silva, Lucy Bartley, William Cameron, Curtis Cooper, Grace Kwong, Ard I. Van Sighem, Thomas Ruys, Frank de Wolf, Roy Anderson.

**Progress Summary:** Project completed, manuscript (with abstract below) will soon be submitted to JAIDS.

**Objectives:** We explore the effect of hepatitis C virus (HCV)

serological status on response to first-line antiretroviral therapy (ART) using a large cohort of HIV-infected patients.

**Methods:** Among patients initiating ART between 1998 and 2003 in three cohorts (ATHENA [Netherlands]; HIV Insight™ [USA]; Plum Data Mining LLC [USA]), HCV-seropositive and seronegative patients were compared with respect to ART effectiveness (virologic and immunologic response), time to discontinuation of first-line ART and overall mortality.

**Results:** Of 5,480 patients fulfilling the inclusion criteria, 722 were HCV-seropositive at baseline. In adjusted models, HCV-seropositivity was not associated with times to HIV viral rebound but was marginally associated with longer times to virologic suppression ( $p=0.056$ ), immunologic recovery ( $p=0.071$ ) and discontinuation of first-line ART ( $p=0.055$ ). Mortality rates were higher in HCV-seropositive patients. In subgroup analyses, HCV-seropositive patients experienced delayed viral suppression if receiving at least one of ddC, ddI and d4T, and delayed immunologic recovery if receiving nevirapine.

**Conclusions:** Our data suggest that HCV seropositivity does not appreciably influence the effectiveness of first-line ART.

World AIDS Conference, Bangkok, July 2004. Poster presentation entitled: Virologic and immunologic response to antiretroviral therapy among HIV patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) - analysis of a 6,401 HIV patient cohort.

### **I04034: The Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)**

Date of approval: June 8, 2004

International coordination by Copenhagen HIV Programme (CHIP) under leadership of Dr. Jens Lundgren. Principal investigator for the Netherlands: Dr Peter Reiss,

**Progress summary:** The DAD cohort study is an observational cohort study collecting data of HIV-infected patients under active follow up in a large number of existing cohorts, including ATHENA.

The main purpose of the study is to evaluate the long-term cardiovascular side effects of antiretroviral therapy by assessing the incidence of myocardial infarction (MI) and other atherosclerosis-related events among HIV/AIDS patients, and to relate this to exposure to combination antiretroviral therapy (cART) and the prevalence of known cardiovascular risk factors. The original primary analysis of the study has indeed demonstrated an increased risk of MI in relation to more prolonged exposure to cART, independent of other known CVD risk factors such as age, smoking, hypertension, gender etc. Extending the follow up is crucial to study how the demonstrated increased risk will evolve over time, and hopefully will also allow to study whether there are differences in risk between different cART regimens.

Eleven cohorts across the world are participating and the study has enrolled more than 23,000 patients (including 2861 ATHENA patients) in Cohort I from December 1999 to April 2001. An additional 12,000 patients were enrolled in Cohort II from May 2001 to February 2004. 5566 ATHENA/HMF patients will be enrolled in Cohort II during 2005.

The study period has been extended and is projected to last at least until 2006 and possibly longer.

The Writing Committee Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS*. 18(13):1811-1817, September 3, 2004

Lipid profiles in HIV-1-infected individuals receiving combination antiretroviral therapy: are different protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors associated with different lipid profiles? Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Møller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, Kirk O, Dupon M, Morfeldt L, Mateu S, Petoumenos K, El-Sadr W, de Wit S, Lundgren JD, Pradier C, Reiss P. *Journal of Infectious Diseases*. Vol. 189(6)(pp 1056-1074), 2004.

### *11th CROI San Francisco 2004*

Predictors of Hypertension and Changes in Blood Pressure in HIV-infected Patients in the D:A:D Study R Thiébaud, W El-Sadr, G Chenuec, N Friis-Møller, M Rickenbach, P Reiss, A D'Arminio Monforte, L Morfeldt, C Pradier, O Kirk, S De Wit, G Calvo, M Law, C Sabin, J D Lundgren, and D:A:D Study group

Cardio- and Cerebrovascular Events and Predicted Rates of Myocardial Infarction in the D:A:D Study M G Law, A D'Arminio Monforte, N Friis-Møller, R Weber, W El-Sadr, P Reiss, F Dabis, L Morfeldt, S De Wit, C Pradier, G Calvo, O Kirk, C Sabin, A N Phillips and JD Lundgren.

### **I04016: The Genotypic Inhibitory Quotient (GIQ) for Lopinavir**

Date of approval: 01-03-2004

D.M. Burger, J.G.M. Hoefnagel, M.J. van der Lee, P.P. Koopmans, J.M.D. Galama

**Progress summary: Background:** This multicenter study is to determine whether the Genotypic Inhibitory Quotient (GIQ) of lopinavir is a better predictor of response than the number of mutations or lopinavir plasma level, and to set a cut-off value for therapeutic drug monitoring and clinical research purposes.

**Methods:** Baseline genotypic susceptibility was determined in protease inhibitor-experienced patients starting lopinavir-ritonavir therapy. Lopinavir plasma levels were extrapolated to trough levels, and the mean per patient during the 12 months follow-up was determined. The GIQ was calculated as the ratio of the mean trough level to the virus' number of mutations. Two sets of mutations were explored, the PI-associated mutations defined by the International AIDS Society USA (noted as PAMs) and the Lopinavir Mutations Score (LMS). In case of no mutations, the trough levels were divided by one. Virological response was defined as a viral load <500 cps/mL after 12 months. The analysis

was performed by Mann-Whitney tests, Student's T-tests, univariate and multivariate analysis and ROC curves.

**Results:** The 85 patients had a mean viral load of 4.5 log<sub>10</sub> cps/mL and a median CD4-cell-count of 240 cells/mm<sup>3</sup>. A virological response was observed in 73% of the intention-to-treat population. The mean trough level was 5.3 mg/L, the median number of PAMs was 4 (range 0-9), the median LMS was 3 (range 0-8), the median GIQ based on PAMs (GIQPAM) 1.3 (range 0-9.4) and the median GIQ based on the LMS (GIQLMS) was 1.9 (range 0-12.1). Both GIQs and both mutation sets were significantly associated with virological outcome (p-values all ≤0.002). On-treatment analysis showed similar results. Cut-off values were set at 0.9 resp. 1.5 for GIQPAM resp. GIQLMS, with sensitivity and specificity scores between 0.73 and 0.82.

**Conclusion:** The Lopinavir GIQ is significantly associated with virological outcome. Results on which variable is the most useful predictor of response will be available soon. A cut-off value for the GIQLMS is set on 1.5.

#### **I04044: Semiparametric accelerated failure time regression analysis with application to interval censored HIV/AIDS data.**

Date of approval: 080604

Ben Cowling, K. F. Lam, H. Xue, Frank de Wolf

**Progress summary:** work completed, manuscript under review.

**Abstract to manuscript:** This research demonstrates a way to investigate a potentially nonlinear relationship between an interval-censored response variable and a continuously distributed explanatory variable. A piecewise linear function is incorporated into an accelerated failure time model, forming a partial linear model. A sieve maximum likelihood estimator (MLE) is suggested to simultaneously estimate all the parameters. The sieve MLE is shown to be asymptotically efficient

and normally distributed. Simulation studies show that the scale and regression estimators are robust and efficient, and the piecewise linear function estimator is able to capture the shape of a variety of nonlinear functions. The model is applied to observational HIV data, where the response variable is the time to suppression of HIV viral load after initiation of anti-retroviral therapy, and baseline viral load is investigated as a potentially nonlinear effect.

#### **I03347: HIV-TB co-infection treatment in the Netherlands from 1997 till 2004**

April 20, 2004

J.G. den Hollander, R. van Aalsburg, M. Bakker, S. de Marie, M.E. van der Ende, F. de Wolf, L. Gras, P. Koopmans

**Progress report:** Tuberculosis is one of the most important causes of morbidity and mortality in the developing world. Due to the progression of the HIV epidemic tuberculosis has been re-introduced into the western world. Along with the immigration of people from the developing countries, the incidence of patients with HIV-TBC co-infection is increasing.

According to the guidelines of the Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren, patients with a TBC-HIV co-infection should initially be treated with anti-tuberculosis medication, to be combined with HAART after a period of 2 to 3 months. However, this combination of regimes may result in several complications. First of all, there may be the risk drug-drug interactions. For example rifampicine is a well known inducer of cytochrome P450 iso-enzyme 3A4 (CYP3A4). This cytochrome is also responsible for the metabolism of NNRTI's and PI's, necessitating dose adjustments of HAART. Other complications are concurrent hepatic and other toxicities, and impaired compliance due to the large pill burden. Therefore, despite these guidelines many physicians delay starting HAART in patients on anti-tuberculosis treatment. The evidence for this approach is based on expert opinion.

For patients already using HAART at the time of presentation of tuberculosis, the guidelines of the CDC recommend the addition of tuberculostatics. For patients not on antiretroviral therapy and CD4 counts above 350, the guidelines recommend the use of tuberculostatics only. The main problem and discussion is, when to start HAART in untreated patients with CD4 counts less than 350 who presented with HIV-TBC co-infection.

An additional problem is the risk for developing a so called immune reconstitution syndrome due to HAART in patients with low CD4 counts and tuberculosis treated for only a few weeks. Another fact that should be taken into account is that anti-tuberculosis treatment alone has been reported to increase the CD4 cell count and decrease the viral load in HIV-infected patients with low CD4 cell counts.

**Aim of the study:** To compare the incidence of (1) the reason and number of treatment switches, (2) the occurrence of toxic hepatitis, (3) the frequency of opportunistic infections and/or AIDS defining or related diseases, (4) the frequency of the immunoreconstitition syndrome, (5) plasma levels of HAART regimens, (6) the frequency of treatment failure of HAART and/or tuberculostatics, and finally (7) mortality in patients with a HIV-TBC co-infection. The study population will be divided in 2 groups: I: concurrent tuberculostatics and HAART, groupII: consecutive tuberculostatics and HAART.

**Study population:** Patients participating in the SHM data set from 1997 till 2004 will be identified for co-infection with TBC. Data on patient characteristics (age, gender, nationality, length, weight), antiretroviral drugs, co-medication, HBV or HCV co-infection, plasma drug levels of HAART medications and localization of tuberculosis (pulmonary, tissue or other) at the time of entry in the study will be collected. Follow-up on ASAT, ALAT, GGT, AF, bili, CD4, CD8, HIV-RNA, mortality and opportunistic infections (and other AIDS defining or related events), the frequency and reasons of treatment switch of HAART and/or anti-tuberculostatics,

will be notified. Survival after starting tuberculostatics will also be recorded until January 1st 2004.

At baseline patients will be divided in (1) treatment with tuberculostatics and HAART and (2) treatment with tuberculostatics only.

**Statistics:** This study has been set up primarily as a descriptive study. Descriptive statistics will be used to describe tolerability and safety of tuberculostatics with or without HAART. Pierson-Chi-Square test will be used to test differences in categorical variables in study groups. Mann-Whitney-U-test or student's-t test will be used to test non-parametric and parametric continuous variables respectively. If applicable we will perform a multivariate logistic regression analysis to explore risk factors for adverse outcome.

The data observed from SHM have been analysed. Missing data in the databases were asked for in the different study centers. We are still waiting for the complete response. In the coming months we hope the data set will be complete enough to analyse through SPSS. At this moment there are no completed results and conclusions.

#### **I04031: Heterosexual HIV transmission among migrants originating from Surinam, the Netherlands Antilles and Aruba: the role of travelling to the country of origin.**

Date of approval: 08-07-2004

M. Prins, E.L.M. Op de Coul, M.A. Kramer, M.I. Cornelissen, A. I. van Sighem, L.O.A. Sabajo, A.J. Duits, J.M. Prins, R.H. Kauffman, M.E. van der Ende.

**Progress report:** In the Netherlands, the proportion of heterosexuals among the HIV infected is rising, with a large proportion being originally from Surinam, the Netherlands Antilles and Aruba. Previous molecular epidemiological research suggested that the increase in heterosexually HIV infected might partly be explained by an increased import of HIV from Surinam and the Antilles. At present detailed data on the HIV risk in the country of origin are lacking.

The project comprises a population survey and a molecular-epidemiological study. The aim of the project is to investigate among persons originating from Surinam and the N. Antilles: 1) the risk of heterosexual HIV transmission on visits to the country of origin and 2) the spread of HIV in this population from Surinam and the Antilles by comparing HIV strains circulating in the Netherlands with HIV strains circulating in the countries of origin.

Specific research questions are:

Study 1) What is their sexual behavior during visits to the country of origin and in the Netherlands? What are the determinants of sexual risk behavior?

Study 2) Are there indications for virus exchange between Surinam/N.Antilles and the Netherlands? (studied by phylogenetic analysis)

#### **Study 1**

Anonymous HIV survey in collaboration with the RIVM among persons originating from Surinam, the N. Antilles and Aruba in various regions in the Netherlands. Saliva samples and epidemiological data will be collected. A similar population survey will be set up Surinam and the N. Antilles.

So far, over 900 participants of Surinamese and Antillean origin have been interviewed in the Netherlands.

For this study we do not use data collected by the SHM.

#### **Study 2**

In the molecular-epidemiological study, 150 serum samples will be collected from heterosexually HIV infected persons originating from Surinam, the N. Antilles and the Netherlands.

In the Netherlands, samples and epidemiological data from 75 recently diagnosed HIV-infected persons of Surinamese, Antillean or Dutch origin will be collected at various HIV treatment centers in Amsterdam, Rotterdam and the Hague. The remaining 75 samples will be collected in Surinam and the Antilles (including epidemiological data).

So far, 45 samples have been collected, genotyped (env, gag and pol) and phylogenetically analysed. The collection of Surinamese samples (n=37) is finished. The collection of samples is still ongoing in the Netherlands and the N. Antilles.

Oral presentation 8th National Congress SOA\*HIV\*AIDS, 1 December 2004 – RAI Congrescentrum, Amsterdam Sexual risk behaviour among Surinamese and Antillean migrants travelling to their countries of origin. Merlijn A. Kramer, Anneke A.R. van den Hoek, Roel A. Coutinho, Marion Cornelissen, Eline L.M. Op de Coul, Maria Prins.

This study is financially supported by the 'Aids Foundation', grant no. 7015

#### **I07803: Virologic and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Indigenous and Nonindigenous HIV-1 Infected Patients in The Netherlands.**

Date of approval: 15-04-2003

J.M. Prins, F.J. Nellen, M.E. van der Ende, H.G. Sprenger, L. Gras

In an earlier analysis, investigating treatment results in the AMC cohort, we established that in non-indigenous patients treatment with HAART was equally successful in terms of the increase in CD4 cell count, but was substantially less effective in achieving a plasma HIV-1 RNA below 50 copies/mL. Further investigations should explore differences in adherence and pharmacokinetics in these patient groups (Nellen JF, Wit FW, De Wolf F, Jurriaans S, Lange JM, Prins JM. Virologic and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Indigenous and Nonindigenous HIV-1 Infected Patients in The Netherlands. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:943-950).

Additional analyses have been started in January 2005 using the database of the Dutch HIV Monitoring Foundation. The database of the HMF not only contains virological and immunological data, but also contains

all plasma drug levels performed until July 2004. The main question we hope to answer is whether subtherapeutic plasma drug levels (as a reflection of suboptimal adherence) can explain why non-indigenous patients have a suboptimal virological response.

These analyses could start not earlier than 2005 because drug levels were entered into the HMF database at the end of 2004.

**AIDS Fund grant 7004:** Antiretroviral therapy in non-Caucasian HIV-infected patients: outcome, adherence and perception on illness and treatment.

#### **I04015: HIV-1 and HIV-2 infection in West African residents in the Netherlands: Epidemiology and missed diagnosis**

April 20, 2004

M. Schutten, M.E. van der Ende, F. de Wolf, A.D.M.E. Osterhaus

**Progress report:** At present there are no reported data on the prevalence of HIV-2 infection in The Netherlands. Most HIV-2 infections occur in the developing world. Diagnosis of HIV-2 may be missed due to false positive HIV-1 RNA assays, caused by cross reactivity. Before starting antiretroviral treatment and deciding on a certain regimen, it is of great relevance to be aware of dual HIV-1/HIV-2 or HIV-2 mono-infection, instead of HIV-1 mono-infection.

Although HIV-2 was first detected in West African populations, it is not restricted to this area. HIV-2 has been found in many parts of the world, especially in countries that have links with Western Africa. Due to the increasing number of West African immigrants the number of HIV-2 infected patients in the Netherlands may be increasing. This has implications for subjects sexually infected by West Africans.

**Objectives:** To obtain a list of HIV infected individuals from selected West African countries (Senegal, the Gambia, Guinea Bissau, Guinea, Sierra Leone, Liberia, Côte d'Ivoire, Ghana, Togo, Burkina Faso, Mali) with low plasma HIV-1 RNA and low CD4 cell counts in

order to assess possible missed double HIV-1/HIV-2 infection or HIV-2 mono-infection.

**Methods:** From 1997 till september 2004 all HIV infected individuals from selected West African countries participating in the SHM will be identified. Data on plasma HIV-1 RNA and CD4 cells will be collected. From patients with plasma HIV-1 RNA < 50 c/ml and CD4 < 500/mm<sup>3</sup> plasma samples will be obtained to perform HIV-2 diagnostics.

#### **I11303: Protease Inhibitor containing therapy as a driving force in vivo HIV-evolution**

Date of approval: 17 June 2003

Ard van Sighem, Vladimir Lukashov, Neil Ferguson, Lia van der Hoek, Nicole Back, Suzanne Jurriaans, Rob Schuurman, Martin Schutten, Eric Claas, Frank de Wolf

**Progress report:** In clinical practice many patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) are only partially adherent to their drug regimen. Regardless of the reason of this non-adherence, the sub-optimal therapy jeopardises the likelihood of maintaining viral suppression, which in turn may lead to therapy failure and drug resistance.

Usually the development of resistance in patients treated with HAART is studied by assessing the changes in the virus population at specific nucleotide positions in RT or protease that are known to be associated with resistance to RT or protease inhibitors. Most of the studies devoted to resistance only include a limited number of patients (less than 100) and have a limited follow-up.

This study will assess the development of resistance by looking at the rate of nucleotide substitutions over time of follow-up. At present the study is still in the process of collecting the required sequence data.

#### **I17603: Clinical, Immunological and virological parameters in a cohort of HIV-2 infected patients in the Netherlands on or off therapy with different antiretroviral regimens**

Date of approval: April 20, 2004

M.E. van der Ende, M. Schutten, A.D.M.E. Osterhaus



**Progress report:** At present there are few reported data on the treatment of HIV-2 infection. Most HIV-2 infections occur in the developing world, where antiretroviral drugs are largely unavailable. In Europe and the United States in vivo monitoring of HIV-2 infection has been hampered by the absence of validated assays to measure plasma HIV-2 RNA. Efficacy in vitro of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and protease inhibitors is comparable for HIV-1 and HIV-2, with the exception of amprenavir (APV). The third available class of drugs, the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) has shown minimal in vitro inhibiting effect on HIV-2 replication. Genotypic resistance testing of HIV-1, in combination with a detailed ART history, can be used to predict a salvage regimen with an optimal virological response. This is due to the large amount of data available on mutations in the HIV-1 genome associated with antiretroviral drug resistance. The currently available data on HIV-2 genome mutations that emerge during ART failure suggest minor differences between HIV-1 and HIV-2. In vitro and in vivo data on drug sensitivity of HIV-2 variants are scarce. In a cohort study we found that first line regimens consisting of three NRTIs, two PIs, or two NRTIs and NFV are inadequate for the treatment of HIV 2 infected individuals. When the RT gene mutation Q151M emerged, TDF seemed a valuable addition to the anti-HIV-2 regimen. The prospectively studied cohort of 13 antiretroviral naive HIV-2 infected patients the combination of two NRTIs and IDV/RTV showed 100% efficacy in achieving and sustaining viral suppression. Although HIV-2 was first detected in West African populations, it is not restricted to this area. HIV-2 has been found in many parts of the world, especially in countries that have links with Western Africa. The number of HIV-2 infected patients in the Netherlands may be increasing. We propose to study clinical, immunological and virological parameters in HIV-2 infected patients on or of treatment.

**Objectives:** To obtain a list of HIV infected individuals from selected West African countries (Senegal, the Gambia, Guinea Bissau, Guinea, Sierra Leone, Liberia, Côte d'Ivoire, Ghana, Togo, Burkina Faso, Mali) for epidemiological studies

To observe clinical, immunological and virological parameters in HIV-2 and infected patients not on antiretroviral therapy

To assess the clinical, immunological and virological response and the emergence of resistance towards antiretroviral therapy (ART) in HIV-2 infected patients

**Patients and methods:** **Study population:** From 1997 till september 2004 data on all HIV-2 infected patients and all HIV infected individuals from selected West African countries participating in the SHM will be collected. Patients will be studied from the start of the study period until death or the end of the study period, whichever is earliest.

**Clinical, virological and immunological outcome:** Data of patient characteristics (i.e. age, gender, origin, nationality, route of HIV-transmission), co-morbidity (i.e. HBV or HCV infection), treatment, and parameters of HIV-infection (clinical stage, CD4-cell count, HIV-2 RNA, sequence analysis) will be retrieved from the SHM.

#### **I07403: Differential CD4 T-cell response in HIV-1-infected patients using protease inhibitor-based or nevirapine-based highly active antiretroviral therapy**

Date of approval: January 16, 2003

F. van Leth, P. Reiss, J.K.M.E. Schattenkerk, M.E. Van der Ende, M.M.E. Schneider, J.W. Mulder, P.H.J. Frissen, F. de Wolf, J. Lange

#### **Progress report:**

**Objectives:** To study the dynamics of CD4 T-lymphocyte counts (CD4 counts) after the initiation of either protease inhibitor (PI)-based or nevirapine (NVP)-based first-line highly active antiretroviral therapy (HAART).

**Design and methods:** A retrospective cohort study of 1029 HIV-infected antiretroviral therapy-naive patients initiating either PI-based or NVP-based HAART was carried out. Patients were censored as soon as they experienced virological failure, or changed their original antiretroviral regimen for any reason.

**Results:** In total, 920 and 109 patients initiated PI-and NVP-based HAART, respectively. The patients in the PI group more often had AIDS (15 vs. 6% in the NVP group), had a lower median baseline CD4 count (234 vs. 250 cells/mL in the NVP group) and had higher median baseline plasma HIV-1 RNA levels (pVL) (5.0 vs. 4.7 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA copies/mL in the NVP group). After 96 weeks of follow-up, the mean increase from baseline in CD4 count, adjusted for baseline CD4 count, age, gender and baseline pVL, was 310 cells/mL in the PI group and 212 cells/mL in the NVP group (P5 0.003). This difference was mainly attributable to the patients in the NVP group initiating HAART with a baseline CD4 count below 200 cells/mL. There were no differences between the PI and NVP groups with respect to the change in the number of CD4 cells as a proportion of the total number of lymphocytes.

**Conclusion:** Patients successfully treated with NVP-based HAART have a smaller increase in absolute CD4 cells compared with those treated with PI-based HAART.

Differential CD4 T-cell response in HIV-1-infected patients using protease inhibitor-based or nevirapine-based highly active antiretroviral therapy

Van Leth F, Reiss P, Schattenkerk JKME, van der Ende ME, Schneider MME, Mulder JW, Frissen PHJ, de Wolf F, Lange JMA. HIV Medicine 2004; 5, 74-81.

#### **I07203: Incidence of Solid Tumours among HIV-infected persons with HAART**

Date of approval: 120302

Annelies Verbon, G. van Twillert, Elly Hassink, Gerrit Jan Weverling

**Progress report:** Project has stopped because of insufficient data.

#### **I10003: Differential treatment response in patients using zidovudine or stavudine containing first-line HAART regimens**

Date of approval: 170603

Ferdinand Wit, Joep MA Lange

**Progress report:** Until recently nearly all first-line HAART regimens from HIV-1 infected Dutch patients contained either stavudine or zidovudine. The registration-studies of these two compounds have been completed in the pre-HAART era. Randomized clinical trials comparing these two compounds had not demonstrated superior efficacy of one of these drugs over the other. Therefore in clinical practice the choice for either zidovudine or stavudine was based on other factors, like the toxicity profile of these drugs. Perceived benefits of zidovudine containing regimens were, among others, availability of a co-formulation with lamivudine in a single tablet, and the expectation that zidovudine causes less mitochondrial toxicity after long-term use (i.e. lactic acidosis and lipodystrophy). Perceived benefits of stavudine were the better subjective tolerability and less hematologic side-effects.

Cohort studies comparing zidovudine with stavudine have mainly focussed on comparing the incidence of lipodystrophy between these two groups. In this project we wanted to perform a systematic comparison of the tolerability, and efficacy of zidovudine and stavudine containing regimens in clinical practice.

Tolerability will be investigated by comparing the incidence of laboratory and clinical adverse events leading to the discontinuation of either drug. Clinical efficacy will be investigated by comparing the incidence of HIV disease progression: mortality and new AIDS defining events. Both short-term and long-term virological efficacy will be compared between the two groups by comparing the changes in the plasma HIV-1 RNA levels. The changes in CD4 cell counts over time will be compared between the two groups. All efficacy analyses will be performed on an intent-to-treat basis.

At the time we filed our study request with the Foundation in March 2003, this proposal was still relevant for clinical practice of that time as nearly all first-line regimens contained either zidovudine or stavudine. We received the SAS datasets from the Foundation in June 2004. Unfortunately, by that time our research question was not very relevant anymore for clinical practice. By that time, stavudine was not a valid option for first-line HAART anymore because of toxicity issues, and tenofovir had been licenced. Presently, the choice for the first-line regimens is between zidovudine and tenofovir.

We would like to take the opportunity of this Progress Report to ask the Foundation to grant us approval to modify our original research question: we would like to compare zidovudine and tenofovir both as part of first-line HAART regimens.

#### **I04047: Evaluation of the short-term immunological and virological outcome and toxicity of recent initial HAART regimens in antiretroviral naïve patients**

Date of approval: 211004

Azra C Ghani, Luuk Gras, Grace PS Kwong, Ard van Sighem, Benjamin J Cowling, Irene van Valkengoed, Richard A Rode, Christl A Donnelly, James T. Griffin, D William Cameron, Frank de Wolf, Roy M Anderson.

**Progress report:** Paper submitted in 2004.

**Objectives:** To evaluate the effectiveness and toxicity of current frequently used initial highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens.

**Methods:** Data on 4945 antiretroviral naïve adults starting HAART between 1999 and 2003 from three large databases were included. Five regimen components were compared: nelfinavir (NFV), lopinavir boosted with ritonavir (LPV/r), nevirapine (NVP), efavirenz (EFV) and abacavir (ABC). Three measures of response were considered: time to viral suppression (HIV-1 RNA below 500 copies/ml), time to virological failure in those achieving suppression (two consecutive measurements above 500 copies/ml) and time to an increase of >100 CD4+ T-cells/mm<sup>3</sup>. For one database

we also compared the time to discontinuation of therapy ascribed to toxicity. Comparisons were stratified by baseline HIV disease stage. Accelerated failure time models for interval-censored data were used adjusting for age, gender, HIV risk group, NRTI backbone, database and baseline viral load.

**Results:** Those initiating LOP/r-containing regimens had significantly lower baseline CD4+ T-cell counts and higher HIV RNA levels than those initiating NNRTI- or ABC-containing regimens. Those initiating NNRTI-containing regimens achieved viral suppression significantly faster than those initiating PI-containing regimens in early and late HIV disease stage. However, only NFV-containing regimens were more likely to experience virological failure compared to other regimens. Time to discontinuation due to toxicity was significantly longer for those initiating NFV-containing regimens compared to other regimens.

**Conclusions:** Patients on NNRTI-containing regimens experience the fastest time to viral suppression but do not experience slower rates of virological failure compared to those on LPV/r- and ABC-containing regimens.

#### **No progress reports were obtained from:**

**I07303** Tolerance, safety and efficacy of antiretroviral combination therapy in HIV-infected women  
De Vries-Sluijs

**I07603** Prevalentie van resistentie onder nieuwe patiënten met de diagnose HIV-infectie die via SHM worden gemonitord en naar het effect van resistentie bij aanvang van antiretrovirale therapie op het uiteindelijke behandelresultaat  
Schoorman, De Wolf

**I07703** A non-randomized, single-arm, prospective, observational study to evaluate the efficacy and safety of discontinuing successful antiretroviral combination therapy in patients who initiated antiretroviral

therapy with CD4+ T-cell counts above 350 cells/mm<sup>3</sup>  
Pogany, Prins

**I07903** Behandelresultaten van patiënten bij wie behandeling wordt gestart tijdens een primo-HIV-infectie  
Prins, Kroon

**I04014** Rol van 3-NRTI therapie tijdens initiële- en vervolgbehandeling  
Brinkman, Jeurissen, Vriesendorp, Richter, van Kasteren, Schreij

**I04046** Predictors of frequencies; key characteristics of observational data obtained from HIV-infected patients participating in the national cohort on AIDS therapy evaluation in The Netherlands (ATHENA)  
Gras

## **Publications**

van Leth F, Wit FW, Reiss P, Schattenkerk JK, van der Ende ME, Schneider MM, Mulder JW, Frissen PH, de Wolf F, Lange JM. Differential CD4 T-cell response in HIV-1-infected patients using protease inhibitor-based or nevirapine-based highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2004 Mar;5(2):74-81.

Mocroft A, Gatell J, Reiss P, Ledergerber B, Kirk O, Vella S, Blaxhult A, Phillips AN, Lundgren J; EuroSIDA study group. Causes of death in HIV infection: the key determinant to define the clinical response to anti-HIV therapy. *AIDS.* 2004 Nov 19;18(17):2333-7.

Cabrera C, Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Loveday C, Kirk O, Ait-Khaled M, Reiss P, Kjaer J, Ledergerber B, Lundgren JD, Clotet B, Ruiz L; EuroSIDA Study Group. Baseline resistance and virological outcome in patients with virological failure who start a regimen containing abacavir: EuroSIDA study. *Antivir Ther.* 2004 Oct;9(5):787-800.

Bezemer D, Jurriaans S, Prins M, van der Hoek L, Prins JM, de Wolf F, Berkhout B, Coutinho R, Back NK. Declining trend in transmission of drug-resistant HIV-1 in Amsterdam. *AIDS.* 2004 Jul 23;18(11):1571-7.

Nellen JF, Wit FW, De Wolf F, Jurriaans S, Lange JM, Prins JM. Virologic and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Indigenous and Non-indigenous HIV-Infected Patients in The Netherlands. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Aug 1;36(4):943-950.

Tempelman C, Timmermans S, Godfried MH, Dieleman JP, Boer K, van der Ende ME. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-positive pregnant women in the Netherlands, 1997-2003: safe, effective and with few side effects. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2004 Oct 9;148(41):2021-5.

The DAD Writing Committee  
Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS.* 18(13):1811-1817, September 3, 2004

Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Møller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, Kirk O, Dupon M, Morfeldt L, Mateu S, Petoumenos K, El-Sadr W, de Wit S, Lundgren JD, Pradier C, Reiss P. Lipid profiles in HIV-1-infected individuals receiving combination antiretroviral therapy: are different protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors associated with different lipid profiles? *Journal of Infectious Diseases* 2004, 189: 1056-1074.

Gras L, Van Sighem A, Van Valkengoed I, Zaheri S, De Wolf F, on behalf of the Netherlands collaborative HIV Treatment centres. Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. Report 2004. HIV Monitoring Foundation, Amsterdam, the Netherlands (December 2004).

# The HIV Monitoring Foundation

## The HIV Monitoring Foundation

### Governing Board of the HIV Monitoring Foundation

Name	Position	In relation to
Prof.dr. S.A. Danner	Chairman	Nederlandse Vereniging AIDS Behandelaren
Prof.dr. R.A. Coutinho	Secretary	GGD Nederland – Municipal Health Services
Drs. J.G.M. Hendriks	Treasurer	Zorgverzekeraars Nederland
Prof. Dr. L.J. Gunning-Schepers	member	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
Dr. D.J. Hemrika	member	Nederlandse Vereniging Ziekenhuizen
Dhr. M.P. Verbrugge (†)	member	Dutch HIV Association
Prof. Dr. J. Goudsmit	member	Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam
Drs. J.K. van Wijngaarden	observer	Inspectie voor de Gezondheidszorg

### Advisory Board

Name	Affiliation
Prof. Dr. R.M. Anderson	Imperial College, Faculty of Medicine, Dept. of Infectious Disease Epidemiology, London, United Kingdom
Prof. Dr. J.H. Beijnen	Slotervaart Hospital, Dept. of Pharmacology, Amsterdam
Dr. M.E. van der Ende	Erasmus Medical Centre, Dept. of Internal Medicine, Rotterdam
Dr. P.H.J. Frissen	Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Prof. dr. R. de Groot	Sophia Children's Hospital, Rotterdam
Dr. R.H. Kauffmann	Leyenburg Hospital, Dept. of Internal Medicine, The Hague
Dr. A.C.M. Kroes	LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden
Dr. F.P. Kroon (vice chairman)	LUMC, Dept. of Internal Medicine, Leiden
Dr. M. 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	Erasmus Medical Centre, Dept. of Virology, Rotterdam
Prof. dr. G. Pantaleo	Hôpital de Beaumont, Dept. of Medicine, Lausanne, Switzerland
Dhr. C. Rümke	Dutch HIV Association, Amsterdam
Prof. Dr. P. Speelman	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Dr. M.M.E. Schneider (until September 2004)	UMCU, Dept. of Internal Medicine, Utrecht

### Working group Clinical Aspects

Name	Affiliation
Dr. K. Boer	AMC, Dept. of Obstetrics/Gynaecology, Amsterdam
Dr. K. Brinkman (vice chairman)	Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, location Oosterpark, 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
Dr. P. Reiss (subgr. 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	Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, location Prinsengracht, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam

### Working group Virology

Name	Affiliation	Name	Affiliation
Dr. N.K.T. Back	AMC, Dept. of Human Retrovirology, Amsterdam	Dr. A.C.M. Kroes (chairman)	LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden
Dr. C.A.B. Boucher	UMCU, Eykman-Winkler Institute, Utrecht	Dr. W.J.G. Melchers	UMCN - St. Radboud, Dept. of Medical Microbiology, Nijmegen
Dr. H.C.J. Claas	LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden	Prof. Dr. A.D.M.E. Osterhaus	Erasmus Medical Centre, Dept. of Virology, Rotterdam
Dr. G.J.J. Doornum	Erasmus Medical Centrum, Dept. of Virology, Rotterdam	Dr. P. Savelkoul	VU Medical Centre, Dept. of Medical Microbiology, Amsterdam
Prof. Dr. J.M.D. Galama	UMCN - St. Radboud, Dept. of Medical Microbiology, Nijmegen	Dr. R. Schuurman	UMCU, Dept. of Virology, Utrecht
Dr. S. Jurriaans	AMC, Dept. of Human Retrovirology, Amsterdam	Dr. A.I. van Sighem	HIV Monitoring Foundation, Amsterdam

### Personnel HIV Monitoring Foundation Amsterdam

Name	Position	Telephone +31 20 56-	E-mail
Yvonne Bakker	Data collection AMC	67021	r.bakker@amc.uva.nl
Rosalind Beard	Registration & Patient Administration	67052	r.beard@amc.uva.nl
Pieter Boeder, MA	Communication management	68548	p.boeder@amc.uva.nl
Danielle de Boer	Financial controlling	67060	d.deboer@amc.uva.nl
Drs. Hans Bogaards	Data analysis (until April 1, 2004)		
Dr. Margo Claassens	Data monitoring	67039	m.m.claassens@amc.uva.nl
Drs. Bert Dorland	Data monitoring (until May 1, 2004)		
Ida Farida	Data collection AMC (from May 1, 2004)	66482	i.farida@amc.uva.nl
Drs. Luuk Gras	Data analysis	66472	l.a.gras@amc.uva.nl
Drs. Shula Grivell	Data monitoring (from July 5, 2004)	67039	s.grivell@amc.uva.nl
Pia Hanhijarvi	Data collection		
Henrike de Jonge	Assistant financial and personnel controlling	67538	h.w.dejonge@amc.uva.nl
Emma van der Laan	Data collection (until October 1, 2004)		
Carla Lodewijk	Data collection AMC	66482	c.r.lodewijk@amc.uva.nl
Dorine van Ringelestijn	Office management	64172	d.j.vanringelestijn@amc.uva.nl
Dr. Theo Rispens	Data monitoring (from August 16, 2004)		
Yolanda Ruijs	Data collection AMC	67021	y.m.ruijs@amc.uva.nl
Linda Schuijjer	Data monitoring (until September 1, 2004)		
Dr. Ard van Sighem	Data analysis	66781	a.i.vansighem@amc.uva.nl
Sanne Thio	Data collection AMC (until April 1, 2004)		
Dr. Irene van Valkengoed	Data analysis	64628	i.g.vanvalkengoed@amc.uva.nl
Lia Veenenberg	Data collection AMC	66482	l.veenberg@amc.uva.nl
Dr. Frank de Wolf	Director	64172	f.dewolf@amc.uva.nl
Drs. Sima Zaheri	Data quality control	67103	s.zaheri@amc.uva.nl
Marjo Broekhoven	Data collection LUMC	+31 (0)71 5261919	
Kiki Jeanson	Data collection OLVG Oosterpark (until April 1, 2004)	+31 (0)20 5993696	
Clara Kuiper	Data collection OLVG Jan van Goyen	+31 (0)20 6622494	
Bridget Peeck	Data collection OLVG Oosterpark	+31 (0)20 5993696	
Els Tuijn	Data collection OLVG Oosterpark	+31 (0)20 5993696	
Yvon Vijn	Data collection OLVG Prinsengracht	+31 (0)20 5994196	

**Jaarverslag 2004, vastgesteld door het Bestuur  
van de Stichting HIV Monitoring op 7 april 2005**

**Annual Report 2004, approved by the Board  
of Governors of the HIV Monitoring Foundation  
on April 7, 2005**

Met dank aan Rosalind Beard, Pieter Boeder,  
Danielle de Boer, Luuk Gras, Henrike de Jonge,  
Ard van Sighem, Irene van Valkengoed,  
Dorine van Ringelestijn en Sima Zaheri.

We would like to thank Rosalind Beard, Pieter Boeder,  
Danielle de Boer, Luuk Gras, Henrike de Jonge,  
Ard van Sighem, Irene van Valkengoed, Dorine van  
Ringelestijn and Sima Zaheri for their support.

**Correspondence to:**

Frank de Wolf  
E-mail: [hiv.monitoring@amc.uva.nl](mailto:hiv.monitoring@amc.uva.nl)

**Requests for copies should be made to:**

Stichting HIV Monitoring / HIV Monitoring Foundation  
Academic Medical Centre of the University of Amsterdam  
Meibergdreef 9  
NL-1105 AZ Amsterdam, The Netherlands  
Voice: +31 20 5664172  
Fax: +31 20 5669189

© 2005 Stichting HIV Monitoring, Amsterdam.  
All rights reserved. No permission is given for  
the reproduction or publication of the content  
of this publication in any form or by any means,  
or storage in any retrieval system without prior  
written approval by the authors.

Concept, Editing and Production: Pieter Boeder, MA  
Art Direction: Guus Ottens, Aan de Bak BV, Haarlem  
DTP: Simone Tuinenburg, Studio Zest, Amsterdam  
Print: Oktoberdruck AG, Berlin

