

JAARVERSLAG **2007** ANNUAL REPORT



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-geïnficeerden 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-geïnficeerde 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-geïnficeerden 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.
-

Table of contents

Inleiding	2
Financieel verslag	8
Organisatie verslag	16
Tables and Figures	36
Introduction	48
Financial report	54
Organisational report	62
Scientific output 2007	80
The HIV Monitoring Foundation	90
Colophon	94

Inleiding

Er zijn per 31 december 2007 in totaal 14.412 HIV positieve personen in Nederland geregistreerd in de ATHENA (AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands) nationale HIV registratie en monitoring database. Dat betekent een toename van 1.206 geregistreerde personen in 2007. Van deze nieuwe registraties werden 816 personen gediagnosticeerd met HIV in 2007, 312 werden gediagnosticeerd voor 2007 en bij 78 personen was de diagnose datum niet bekend of nog niet geregistreerd. De toename van het aantal diagnoses in 2007 was lager dan in 2006, maar dit kan nog veranderen omdat van een aantal patiënten de diagnose datum nog niet is ingevoerd in de database.

Van deze patiënten zijn er momenteel 160 jonger dan 18 jaar. In 2007 werden in deze leeftijdsgroep 8 diagnoses gesteld. In vergelijking met de periode voor de introductie van antiretrovirale combinatietherapie (cART) in 1996, zijn mortaliteit en morbiditeit als gevolg van HIV gedaald. Maar, de mortaliteit onder HIV positieve personen is nog steeds hoger in vergelijking met niet-geïnfecteerde personen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd.

De overgrote meerderheid van de patiënten werd in 2007 geïnfecteerd met HIV type 1 en minder dan 1% met HIV type 2. De man - vrouw verdeling is in vergelijking met 2006 niet veel veranderd: mannen vormen meer dan 77% van de geregistreerde geïnfecteerde populatie. Gezien de verdeling van de transmissie risicogroepen, concluderen we dat de HIV epidemie in 2007 nog steeds voornamelijk bepaald wordt door mannen die seks hebben met mannen (MSM). Een kleinere, maar wel geleidelijk aan groeiende groep patiënten is geïnfecteerd via heteroseksueel contact. Meer dan de helft daarvan is

vrouw. Overdracht van HIV door het spuiten van drugs werd minder vaak geregistreerd, namelijk bij 4,6%.

De leeftijdsverdeling op het moment van de HIV diagnose is niet veranderd: mannen zijn merendeels tussen de 25 en 44 jaar en vrouwen tussen de 18 en 34 jaar. Vrouwen zijn gemiddeld 6 jaar jonger dan mannen wanneer de HIV diagnose wordt gesteld. Ook andere demografische karakteristieken blijven hetzelfde: de meerderheid van de mannen is van Nederlandse origine en geïnfecteerd met HIV subtype B, terwijl de meerderheid van de vrouwen afkomstig is uit Zuidelijk Afrika en geïnfecteerd is met een non-B subtype. In 2007 zijn in totaal 113 zwangerschappen bij de groep HIV geïnfecteerde vrouwen geregistreerd.

In 2007 werd 79% van de met HIV geïnfecteerde volwassenen behandeld met cART en 19% werd niet behandeld. Van de resterende 2,5% is onbekend of - in de meeste gevallen - nog niet geregistreerd of zij werden behandeld. De patiënten die niet werden behandeld, voldeden in meerderheid nog niet aan de criteria om met cART te beginnen. De combinatie van middelen die als eerste keus wordt gebruikt bij de start van de behandeling van HIV is veranderd met de komst van de non-nucleoside reverse transcriptase remmers (NNRTIs), waarbij tenofovir en emtricitabine de gedurende een lange tijd gebruikte standaard combinatie van zidovudine en lamivudine hebben vervangen.

Een chronische infectie met hepatitis B (HBV) is bij 9% en met hepatitis C (HCV) is bij 12% van de HIV geïnfecteerde patiënten aangetroffen. Bij 0,9% werd een co-infectie met zowel HBV als HCV vastgesteld. Bij bijna 2% van de patiënten met een co-infectie werd leverfibrose, bij 3,2% levercirrhose en bij 0,2% hepatocellulair carcinoom gevonden. Het risico op een

leverziekte was bij HIV positieve patiënten met een co-infectie hoger dan in een vergelijkbare groep HIV positieven zonder een co-infectie.

In het wetenschappelijk rapport van 2007, dat is gepubliceerd door de Stichting HIV Monitoring op 1 december, Wereld Aidsdag, werden de voornaamste ontwikkelingen in het beloop van de HIV epidemie in Nederland gepresenteerd. Een belangrijke conclusie was dat de HIV epidemie onder mannen die seks hebben met mannen niet onder controle is. Hoewel het op grote schaal gebruiken van antiretrovirale combinatietherapie (cART) zorgde voor een vermindering van de overdracht van HIV, werd deze winst door cART meer dan teniet gedaan door een toename van de besmettingsratio. Als dit niet was gebeurd, dan zou de epidemie zijn afgenomen. De besmettingsratio wordt sterk beïnvloed door de bekendheid met de infectie en door het risicogedrag. Vooral degenen die niet weten dat zij met HIV zijn besmet, dragen substantieel bij aan de verspreiding van HIV. Het verkorten van de tijd tussen infectie en HIV diagnose, samen met de tijdige start van cART, zou in grote mate kunnen bijdragen aan het onder controle houden van de epidemie.

Mensen met HIV overlijden nog steeds eerder dan mensen zonder HIV, ondank de sinds 1996 geïntroduceerde behandeling met cART. Er zijn sinds 1996 1.127 sterfgevallen geregistreerd, dit komt overeen met een gemiddelde van 1,43 (95% confidence interval [CI] 1,35–1,52) sterfgevallen per 100 persoonsjaren. Het sterftecijfer nam de afgelopen tijd enigszins af, van 1,95 (95% CI 1,55–2,41) in 1997 tot 1,23 (0,87–1,68) in 2007 ($p=0,008$). Het sterftecijfer voor 2007 is hoger dan dat van 2006, hoewel de dataverzameling voor 2007 (en voor enkele behandelcentra ook voor 2006) nog afgerond moet worden.

Doodsoorzaken zijn in de meerderheid van de gevallen, gedurende de eerste 7 jaren na de start met cART, gerelateerd aan de HIV-infectie en AIDS; niet aan HIV gerelateerde oorzaken worden vaker geregistreerd in de periode daarna. De sterfte door kanker is in de met cART behandelde HIV-geïnfecteerde populatie vijfmaal hoger dan in de algemene Nederlandse bevolking. Niet aan AIDS gerelateerde kanker komt tweemaal vaker voor.

Meer dan de helft van de HIV positieve personen start behandeling met cART wanneer het aantal CD4 cellen beneden $200/\text{mm}^3$ is gedaald. Het mediane aantal CD4 cellen in de hele gemonitorde populatie op het moment van de start van cART was lager dan $200 \text{ cellen}/\text{mm}^3$, terwijl 65% van de patiënten zich tijdig had gemeld voor HIV zorg.

Het totale aantal met HIV geïnfecteerde personen in Nederland in de leeftijd tussen 15 en 50 jaar – daarbij inbegrepen degenen die zich van hun infectie niet bewust zijn – wordt door ons geschat op 18.500 individuen. Bij analyse van de omvang en leeftijds-distributie van de door de SHM geregistreerde populatie bleken 6.944 patiënten in de data en 6.992 in het model tussen 15 en 50 jaar oud zijn. Dit zou betekenen dat meer dan 60% van de HIV-geïnfecteerde patiënten nog niet in follow-up zijn, en dus, naar alle waarschijnlijkheid, nog niet van hun HIV-infectie op de hoogte zijn. De met HIV geïnfecteerde populatie in follow-up in 2015 is naar verwachting 3,3 keer groter dan die in 2000, of 2,0 keer groter dan die in 2005. Het aantal patiënten ouder dan 50 jaar zal dan zijn toegenomen met een factor 6,3, en het aantal patiënten onder de 30 jaar met een factor 1,5.

De behandeling van HIV dreigt complexer te worden door de groeiende leeftijd van de met HIV geïnfect-

teerde patiënten. Bij oudere patiënten is de kans op herstel van het aantal CD4 cellen over het geheel genomen minder gunstig dan bij jongere patiënten en leeftijdsgerelateerde en andere niet HIV-gerelateerde ziekten zullen de behandeling van HIV compliceren. Bovendien kunnen tolerantie en veiligheid van antiretrovirale middelen bij oudere HIV-geïnfecteerde patiënten minder zijn, en kunnen geneesmiddelen-interacties tussen antiretrovirale en andere (leeftijd-gerelateerde) middelen optreden.

Een tweemaal zo grote HIV-geïnfecteerde populatie dan nu, zal voor de HIV zorg een grote belasting betekenen. Als we uitgaan van onze eerdere schatting van de individuele behandeling van 12.500 euro per jaar per persoon, dan stijgen de jaarlijkse kosten van HIV-behandeling van in totaal 115 miljoen euro in 2005 tot 230 miljoen euro in 2015.

De jaarlijkse rapportage over de HIV epidemie in Nederland is gebaseerd op de prospectieve verzameling van gegevens van HIV-geïnfecteerde personen die in één van de 24 erkende HIV-behandelcentra en HIV subcentra of één van de 4 kindercentra voor HIV en AIDS worden gevolgd.

De kwaliteitscontrole van de verzamelde gegevens is verder toegespitst op informatie die voor de analyse van gegevens essentieel is. Daartoe worden door middel van het testen op consistentie met andere gegevens eerst gegevens geselecteerd voor kwaliteitscontroles. Een aantal gegevenscategorieën, zoals bijvoorbeeld doodsoorzaken, wordt nu 100% gecontroleerd. Eén procent van de gegevens wordt nog random geselecteerd voor kwaliteitscontrole.

De achterstand in de verzameling en invoer van gegevens in de database is, vergeleken met 2006, in 2007 met 5% toegenomen. Deze toename wordt

veroorzaakt door aanzienlijke achterstanden in de data invoer bij slechts enkele HIV-behandelcentra. Er zijn maatregelen genomen om de efficiëntie van de data invoer in deze centra te verbeteren, zoals het toewijzen van specifiek getrainde medewerkers vanuit het bureau van de Stichting HIV Monitoring.

De missie van SHM is het bestuderen van het natuurlijke beloop van HIV en de effecten van behandeling en het bevorderen van kennis over de HIV epidemie en het verloop van de HIV infectie zowel bij behandelde als bij onbehandelde patiënten. Bovendien heeft de SHM een rol in de kwaliteitsbevordering van de HIV-zorg. Een belangrijke manier waarop de SHM haar missie tracht te verwezenlijken is door gegevens voor HIV/AIDS-gerelateerd onderzoek beschikbaar te stellen. Daarvoor is een nauwgezette en periodiek bijgewerkte beschrijving van de HIV-geïnfecteerde populatie waaraan de SHM haar gegevens ontleent van groot belang. De jaarlijkse wetenschappelijke rapporten bieden zo'n uitvoerige beschrijving.

De SHM blijft deelnemen aan studies die worden verricht in het kader van de Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), die 16 cohorten in verschillende Europese landen, de Verenigde Staten en Canada omvat. Voor ART-CC worden alleen gegevens gebruikt van patiënten die starten met cART, zonder eerder antiretrovirale middelen te hebben gebruikt. Studies zijn verricht naar de veranderende levensverwachting, mogelijke associaties tussen specifieke AIDS diagnoses en verschillen in sterftecijfers, en de voorspellende waarde van het meest recente aantal CD4 cellen en van anemie, evenals verschillen in het virologisch effect op korte termijn van verschillende cART regimes.

Naast ART-CC werd 2 jaar geleden een nieuwe Europese samenwerking tussen observationele cohorten opgezet.

De Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) doet epidemiologisch onderzoek naar de prognose en uitkomst van HIV in de geïnfecteerde populatie en concentreert zich op wetenschappelijke vragen waarvan voor de beantwoording grote verzamelingen van patiëntengegevens nodig zijn. Het eerste onderzoeksproject naar het effect van leeftijd op cART uitkomsten is afgerond en andere projecten zijn van start gegaan.

SHM neemt deel aan de D:A:D studie, een zeer succesvolle samenwerking tussen cohorten, die zich richt op het vroegtijdig herkennen en bestuderen van bijwerkingen en toxiciteit bij antiretrovirale behandeling. De SHM ondersteunt ook de deelname in EuroSIDA, een al lang bestaande samenwerking tussen behandelcentra in Europa, waaraan het AMC in Amsterdam deelneemt. Ten slotte worden belangrijke bijdragen gedaan via de Amsterdamse Cohort Studies aan CASCADE, een door de Europese Unie gesubsidieerde studie waarin data en materiaal van HIV seroconverters worden gebruikt.

De al lang bestaande samenwerking met het Department of Infectious Disease Epidemiology van de Medical Faculty of Imperial College London heeft geresulteerd in een mathematisch model dat het effect van grootschalige behandeling met cART op de HIV epidemie in Nederland analyseert. Recent werd ook een model ontwikkeld voor het beoordelen van de kwaliteit van zorg. In een andere studie wordt de variatie in de HIV-RNA plasmaconcentratie bestudeerd op het moment dat het zogenoemde set-point wordt bereikt. Nagegaan wordt of die variatie vooral door HIV zelf wordt 'gestuurd' om zo maximaal overdraagbaar te kunnen zijn. Daarnaast is na de rapportage in 2007 van onze studie over viraemie tijdens cART, de dataverzameling en de ontwikkeling van een mathematisch model voor het bepalen van de invloed van superinfectie van start gegaan.

De HIV/AIDS-internisten en de SHM dataverzamelaars in de 24 HIV-behandelcentra in Nederland, zijn van cruciaal belang voor het werk van de SHM. Nadat gegevens aan de nationale monitoring database zijn toegevoegd controleren de SHM datamonitorers de kwaliteit van de ingevoerde data. Databewerking en -analyse worden uitgevoerd door de medewerkers en assistent onderzoekers van de analysegroep van de SHM; deze groep is van essentieel belang voor de uitvoering van de SHM registratie en onderzoeksprogramma's en voor het ondersteunen van groepen die gegevens uit de ATHENA dataverzameling gebruiken.

In aanvulling op het jaarlijkse wetenschappelijk rapport en voor de eerste keer sinds haar oprichting, heeft de SHM haar bijdrage aan het bevorderen van kennis over het natuurlijke beloop van de HIV infectie, het effect van behandeling en de HIV epidemie, gepresenteerd tijdens de nationale conferentie over HIV pathogenese, preventie en behandeling (NCHIV). Deze conferentie werd georganiseerd op 28 november in Amsterdam door de Stichting HIV Monitoring, in samenwerking met de Stichting Sanquin, het Centre for Poverty Related and Communicable Diseases (CPCD) van het AMC te Amsterdam, de Nederlandse Vereniging van Aidsbehandelaren (NVAB), het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Aidsfonds. NCHIV bleek de behoefte te vervullen aan een platform waar onderzoekers en onderzoeksgroepen van verschillende instituten hun resultaten konden presenteren met betrekking tot fundamenteel en toegepast HIV/AIDS onderzoek op nationaal niveau. NCHIV zal worden voortgezet in 2008.

*Amsterdam, 29 maart 2008,
Dr. Frank de Wolf, directeur*

Financier

el verslag

Financieel verslag

Inkomsten

Reguliere HIV Monitoring in Nederland

Op 18 juli 2006 werd door het bestuur van de Stichting HIV Monitoring (SHM) de begroting voor 2007 vastgesteld. Op 1 september 2006 werd deze begroting goedgekeurd door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Op dezelfde dag werd het College Tarieven Gezondheidszorg (per 1 oktober 2006 opgegaan in de Nederlandse Zorg autoriteit, NZa) door de Minister verzocht om op basis van de begroting de relevante beleidsregel voor HIV monitoring van 2006 aan te passen voor het jaar 2007.

De begroting 2007 vormde de basis voor het toekennen (via het NZa) van een bedrag van 1/23e deel van € 2.386.060, zijnde € 103.741,74, aan elk van de 23 HIV-hoofdbehandelcentra. Dit bedrag werd vervolgens door de SHM bij de HIV-behandelcentra gedeclareerd.

Het budget voor 2007 werd in totaal begroot op € 2.386.060,- bestaand uit een variabele en een vaste component. Het variabele deel van het budget voor 2007 was gebaseerd op de 10.597 patiënten (10.448 volwassenen en 149 kinderen), die per 1 juni 2006 bij de SHM werden gemonitord en in actieve follow-up waren. Dat betekent een stijging van 10,1% ten opzichte van het aantal patiënten in actieve follow-up per 1 juni 2005 (9.625 patiënten). De toename van de patiëntaantallen heeft invloed op het variabele deel van het budget voor 2007.

Het vaste deel van het budget voor de overige lasten, werd geïndexeerd op het niveau van 2005 (1,42%) zoals vastgesteld door het CTG. In overeenstemming met de CAO voor Academische ziekenhuizen in 2006 werden de personeelslasten geïndexeerd op 1,5%.

Samen met de toename in de patiëntaantallen steeg de totale begroting van 2007 voor de registratie en monitoring van HIV geïnfecteerde patiënten in Nederland met 10,1% ten opzichte van 2006.

HIV-gerelateerde projecten

Andere inkomsten werden verkregen uit de D:A:D studie (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs), de EuroSIDA studie, en overige projecten (zoals de Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration).

Voor de D:A:D studie worden van geregistreerde patiënten extra gegevens verzameld en voor 100% gecontroleerd op kwaliteit. In 2007 heeft de SHM van het Hvidovre University Hospital een vergoeding ontvangen voor de 8e data merge voor een bedrag van € 209.764.

Voor het aanmelden van D:A:D events werd van hetzelfde Hvidovre University Hospital een bedrag ontvangen van € 25.095. Deze vergoeding is bestemd voor de HIV-behandelcentra die D:A:D events hebben gemeld en zal in 2008 in zijn geheel worden uitgekeerd.

Sinds 2005 is de Stichting verantwoordelijk voor het bestuur en de administratie van de Amsterdamse Cohort Studies (ACS). In overeenstemming met het budget voor de Amsterdamse Cohort Studies voor 2007, werd € 543.316 gefactureerd aan het RIVM. 80% van dit bedrag is al ontvangen door de Stichting; de resterende 20% wordt gefactureerd na goedkeuring van de eindafrekening van 2007 voor dit specifieke project. De SHM heeft € 50.000 gefactureerd aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht, in overeenstemming met het ACS budget.

Uitgaven

Er zijn drie onderscheiden uitgavenposten:

De vergoedingen aan HIV-behandelcentra ten behoeve van de decentrale dataverzameling en - invoer

In 2007 werd aan de HIV-behandelcentra een vergoeding van € 79,60 per patiënt uitgekeerd. De hoogte van de bijdragen die aan de HIV-behandelcentra werden uitgekeerd in 2007 is vastgesteld op basis van het aantal patiënten dat per 31 december 2006 in actieve follow-up was. Zodoende kregen HIV-behandelcentra met een achterstand in de dataverzameling minder budget dan ziekenhuizen zonder achterstand. Om deze achterstand weg te werken is aan een aantal ziekenhuizen, op eigen verzoek, assistentie verleend bij de dataverzameling. De personeelskosten die hiervoor door de SHM zijn gemaakt zijn gedeclareerd bij deze ziekenhuizen. Om HIV-behandelcentra een positieve stimulans te geven om de achterstanden weg te werken is in 2007 de vergoeding voor het aantal patiënten in actieve follow-up (peildatum 31 december 2007) nagecalculeerd. Door de nacalculatie heeft de SHM voor de bijdrage aan dataverzameling en opslag van plasma van patiënten € 67.961 meer betaald dan werd begroot.

Aan de ziekenhuizen die de dataverzameling geheel hebben uitbesteed aan de SHM (AMC-UvA, OLVG, UMCL, Ziekenhuis Walcheren en Ziekenhuis Rijnstate) is geen vergoeding voor dataverzameling overgemaakt. Wel leverde de Stichting een bijdrage om de kosten voor de verzameling en opslag van plasma van patiënten te vergoeden; in totaal werd € 149.623 overgemaakt aan de HIV-behandelcentra om de kosten te vergoeden voor verzameling en opslag.

De personeelskosten

De personeelskosten waren de grootste uitgavenpost voor de SHM. In totaal was er een gemiddelde bezetting van 23,04 fte, verschillend van de 22,96 fte die was begroot. Voor HIV-gerelateerde projecten werd 1 fte bezet.

De materiaal kosten

Naast de personeelskosten, zijn er uitgaven voor databaselicenties en het onderhoud van de database en voor de overige bedrijfskosten. De beheerskosten voor de database zijn in deze post ondergebracht.

De Amsterdamse Cohort Studies

De SHM is bestuurlijk verantwoordelijk voor de Amsterdamse Cohort Studies (ACS). De Stichting Sanquin, de GGD Amsterdam en het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam dragen hier financieel aan bij. Aanvullend hierop draagt het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, via het RIVM, substantieel bij aan de instandhouding van de gegevens en materiaalcollectie die sinds 1984 is opgebouwd. De RIVM bijdrage wordt, conform de begroting overgemaakt aan respectievelijk de Stichting Sanquin, de GGD Amsterdam en het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam.

Voorzieningen

De stand van de in 2005 gecreëerde voorzieningen voor COHERE en Host Genetics:

COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) is een samenwerkingsverband tussen 26 Europese cohorten. Hiervoor is in 2007 een besteding van € 25.000 gedaan. Daarmee is deze bestemmingsreserve volledig besteed.

Host Genetics is een project dat is ontwikkeld in samenwerking met de Stichting Sanquin en het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam (prof. dr. H. Schuitemaker en prof. dr. J.M.A. Lange). Hiervoor zijn in 2007 geen bestedingen gedaan.

In november 2007 heeft de SHM voor de eerste keer in samenwerking met Stichting Sanquin, het Centre for

Poverty Related and Communicable Diseases (CPCD), de Nederlandse Vereniging van Aidsbehandelaren (NVAB), het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Aidsfonds de First Netherlands Conference on HIV pathogenesis, prevention and treatment (NCHIV) georganiseerd. SHM droeg als organiserende partner voor NCHIV 2007 hieraan € 10,000 bij. Door de SHM is een bestemmingsreserve van € 10.000 voor NCHIV gecreëerd. Hiervan is € 8.000 besteed.

Bedrijfsresultaat

Het bedrijfsresultaat laat zien dat het totaal van de uitgaven voor activiteiten binnen de inkomsten van de Stichting zijn gebleven. Het bedrijfsresultaat van de HIV Monitoring gerelateerde activiteiten is € 20.789 negatief. Dit is het gevolg van stijgende personeelskosten, veroorzaakt door het toenemende aantal HIV geïnfecteerde patiënten die daadwerkelijk geregistreerd en in follow-up zijn.

Reserve

Het eigen vermogen van de SHM komt per eind 2007 uit op € 922.527. Hiervan is € 396.906 bestemd als reserve om salarissen van het personeel voor zes maanden te garanderen voor personeel dat is betrokken bij de reguliere HIV registratie en monitoring activiteiten. Daarnaast is er een bestemmingsreserve gecreëerd van € 525.621 voor activiteiten in de D:A:D studie, COHERE en het Host Genetics project.

Balans per 31 december 2007 na resultaatbestemming

ACTIVA	<u>2007 (€)</u>	<u>2006 (€)</u>	PASSIVA	<u>2007 (€)</u>	<u>2006 (€)</u>
Vaste activa			Eigen vermogen		
Materiele vaste activa	52.668	41.880	Reserve aanvaardbare kosten	396.908	417.690
			Bestemmingsreserve D:A:D studie	473.625	375.135
			Bestemmingsreserve Cohere	0	25.000
			Bestemmingsreserve Host Genetics	50.000	50.000
			Bestemmingsreserve NCHIV	2.000	0
	<u>52.668</u>	<u>41.880</u>		<u>922.533</u>	<u>867.825</u>
Viottende activa			Kortlopende schulden en overlopende passiva		
Vorderingen en overlopende activa	138.458	286.237	Crediteuren	417.272	367.179
Liquide middelen	1.744.856	1.468.819	Overige kortlopende schulden en overlopende passiva	596.177	561.932
	<u>1.883.314</u>	<u>1.755.056</u>		<u>1.013.449</u>	<u>929.111</u>
Totaal	<u>1.935.982</u>	<u>1.796.936</u>	Totaal	<u>1.935.982</u>	<u>1.796.936</u>

Resultatenrekening 2007

	<u>Resultaat 2007 (€)</u>	<u>Begroting 2007 (€)</u>	<u>Resultaat 2006 (€)</u>
Subsidie HIV Monitoring	2.386.060	2.386.060	2.167.035
Inkomsten NCHIV 2007	8.921	0	0
Subsidie Amsterdamse Cohort Studies	543.316	543.316	532.032
Subsidie D:A:D studie	209.764	104.960	203.150
Bijdrage event registratie D:A:D studie	25.095	0	36.683
Subsidie overige projecten	3.000	0	305
Subsidie Eurosida	3.766	1.495	3.250
Som der bedrijfsopbrengsten	<u>3.179.922</u>	<u>3.035.831</u>	<u>2.942.455</u>
Vergoeding materiaalopslag	149.623	132.449	115.820
Vergoeding dataverzameling	507.380	460.629	448.566
Vergoeding automatisering/software	30.618	27.796	26.522
Vergoeding officekosten	13.170	11.956	11.419
Vergoeding Amsterdamse Cohort Studies	543.315	543.315	532.033
Vergoeding event registratie D:A:D studie	25.095	104.961	36.683
Vergoeding Cohere	75.000	0	25.000
Vergoeding Eurosida events	2.695	0	0
Vergoeding NCHIV 2007	8.000	0	0
Personeelskosten	1.425.012	1.368.795	1.322.142
Afschrijving materiële vaste activa	20.409	0	15.232
Overige bedrijfskosten	373.684	384.435	372.197
Som der bedrijfslasten	<u>3.174.001</u>	<u>3.034.336</u>	<u>2.905.614</u>
Bedrijfsresultaat	<u>5.921</u>	<u>1.495</u>	<u>36.841</u>
Financiële baten en lasten	45.723	0	28.188
Diverse baten en lasten	3.053	0	4.241
Resultaat	<u><u>54.697</u></u>	<u><u>1.495</u></u>	<u><u>69.270</u></u>

Organisat

tierverslag

Organisatieverslag

HIV-behandelcentra

In 2007 waren 24 zorginstellingen door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) erkend als HIV-behandelcentrum of HIV-behandelsubcentrum. Vier instellingen beschikken tevens over de erkenning als HIV-behandelcentrum voor kinderen.

HIV-behandel(sub)centra zijn:

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

De vier centra voor de behandeling en monitoring van pediatrische HIV en AIDS zijn:

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

Met elk van de HIV-behandelcentra of subcentra heeft de SHM een overeenkomst gesloten, waarin de wijze waarop gegevens dienen te worden verzameld is vastgelegd. Het betreft demografische, epidemiologische, klinische, immunologische, virologische en farmacologische gegevens van patiënten met een HIV-infectie, die in één van bovengenoemde centra worden gevolgd. Deze overeenkomst wordt elke drie jaar stilzwijgend verlengd.

Per september 2007 is het Flevoziekenhuis in Almere erkend als nieuw HIV-behandelsubcentrum. Naar verwachting zal in de eerste helft van 2008 een HIV registratie en monitoring contract worden goedgekeurd tussen het nieuw erkende behandelcentrum en de SHM. Behalve in Nederland, wordt door de SHM, in samenwerking met de Rode Kruis Bloedbank in Willemstad, gegevens verzameld van HIV geïnfecteerde personen die door HIV/AIDS behandelaars worden gezien in het St. Elisabeth Hospitaal op Curaçao.

Interne organisatie SHM

Er zijn twee units voor de primaire activiteiten: één voor de verzameling van patiëntdata en kwaliteitscontrole en één voor de bewerking en analyse van data. Daarnaast is er een ondersteunende unit.

De dataverzamelaars die bij de SHM in dienst zijn werken vanuit de unit patiëntgegevens & kwaliteitscontrole. Ook de aan- en afmeldadministratie van patiënten is opgenomen in deze unit. Via deze administratie wordt aan elke geregistreerde patiënt een identificatiecode toegewezen. De datamonitors, die

verantwoordelijk voor de uitvoering van de procedures van de kwaliteitscontroles, zijn ook in deze unit ondergebracht.

De unit patiëntgegevens & kwaliteitscontrole coördineert het datamanagement. De uitvoering daarvan is uitbesteed aan Data Management Support (DMS), een onderdeel van de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek van het AMC-UvA. Tenminste twee maal per jaar, maar indien nodig vaker, worden de in de database opgeslagen gegevens samengevoegd tot een dataset ten behoeve van gegevensbewerking en analyse.

De unit patiëntgegevens & kwaliteitscontrole wordt geleid door Sima Zaheri. Gedurende 2007 was er een gemiddelde personele bezetting van 12,7 fte.

Drie senior onderzoekers werken op het terrein van de epidemiologie, statistiek en mathematische modellering van HIV in de unit databewerking & analyse. Samen voeren zij het HIV registratie programma uit, waarvan de resultaten worden gepresenteerd in zowel het jaarlijkse wetenschappelijk rapport van de SHM, dat wordt gepubliceerd op 1 december – Wereld Aidsdag, als in peer reviewed internationale wetenschappelijke tijdschriften.

Bovendien wordt vanuit deze unit ondersteuning verleend aan of samengewerkt met onderzoekers in de HIV-behandelcentra en in internationaal verband met onderzoeksgroepen die op het gebied van de epidemie en behandeling van HIV studies doen met vergelijkbare observationele cohorten. Ook de ondersteuning aan onderzoeksaanvragen van de Nederlandse farmaceutische industrie wordt vanuit deze unit geregeld.

Naast de drie senior medewerkers zijn in de unit drie assistent-onderzoekers ondergebracht in het kader van drie promotieprogramma's. Deze programma's richten zich op de bestudering van HIV transmissie in het

cART tijdperk, de bestudering van immuunrestitutie tijdens het gebruik van antiretrovirale therapie, en het optreden van HIV superinfectie en het effect daarvan op het beloop van de infectie. Een vierde assistent-onderzoeker werkt aan modellen voor het superinfectie onderzoek aan de Medische Faculteit van Imperial College in Londen.

De gemiddelde personele bezetting van de unit databewerking & analyse was in 2007 5,8 fte. De unit wordt geleid door Frank de Wolf, directeur van de Stichting HIV Monitoring,

De primaire activiteiten van de SHM worden ondersteund door de medewerkers van het bureau van de stichting, waarin de financiële en personele administratie en controlling van de SHM, het secretariaat en de communicatie zijn ondergebracht. Het bureau wordt geleid door de controller van de SHM, Daniëlle de Boer. De gemiddelde personele bezetting van het bureau was in 2007 3,54 fte en blijft al lange tijd constant.

Per 31 december 2007 was de bezette formatie van de SHM in totaal gemiddeld 24 fte. Ten opzichte van de begrote formatie van 24 fte werd daarmee een bezetting van 100% bereikt. De formatie dataverzameling, niet in dienst van, maar wel gefinancierd door de SHM, bedroeg in 2007 in totaal 6,06 fte. Het gemiddelde verzuimpercentage over 2007 bedroeg 2,1%.

Database & data management

In 2007 is een database gebouwd voor het invoeren van data van niet geïnfecteerde kinderen, geboren uit HIV positieve moeders, die aan antiretrovirale middelen zijn blootgesteld. Er zijn nieuwe invoerschermen gebouwd voor de dataverzameling van Soa's en kwantitatieve hepatitis uitslagen. De patiëntoverzichten, grafieken en rapportages die ten behoeve van de dataverzamelaars

en behandelteams gegenereerd worden met de SHM data, zijn aangepast aan de nieuwe invoerschermen.

De automatische link, waarmee de laboratoriumuitslagen direct vanuit het ziekenhuis-informatie-systeem geanonimiseerd in de SHM database worden opgenomen, is ook in het UMC Utrecht gerealiseerd. Tevens zijn dergelijke 'lablinks' in het LUMC Leiden en MCT Enschede de testfase ingegaan. Er zijn plannen gemaakt voor het technisch realiseren van meer van deze 'lablinks' in alle overige centra.

Groote van dataverzameling

Tabel 1 geeft het resultaat van dataverzameling weer. De totale omvang van de handmatige dataverzameling is in 2007 met 3% toegenomen. De omvang van de geautomatiseerde dataverzameling door lablink is in 2007 met 25% toegenomen, maar bedraagt nog maar 2% van de totale hoeveelheid laboratoriumdata die in dat jaar werden verzameld.

Hoewel het aantal geregistreerde en gemonitorde patiënten in 2007 toeneemt met 14%, lijkt de toename van de gegevensverzameling daarbij wat achter te blijven. Dit zou verklaard kunnen worden door een groter wordende korte termijn achterstand bij het invoeren van data in de database, maar het zou ook kunnen komen door een afname van de bezoekfrequentie van patiënten aan de poliklinieken.

Tabel 2 geeft het percentage van patiënten met achterstand in dataverzameling weer per HIV-behandelcentrum. Er is onderscheid gemaakt tussen een geschatte achterstand van meer dan 365 dagen en minder dan 365 dagen. Deze schatting is gebaseerd op het verschil tussen de voorspelde en de daadwerkelijke tijd tussen het meest recente patiëntbezoek en het daarop volgende bezoek; de voorspelde tijd is berekend aan de hand van de bezoekfrequentie in het jaar voorafgaand aan het laatste bezoek.

Zowel de achterstanden op korte als op lange termijn zijn in 2007 toegenomen, in vergelijking met 2006. De lange termijn achterstanden worden grotendeels veroorzaakt door achterstanden in drie HIV-behandelcentra, namelijk VUMC Amsterdam, MC Haaglanden (Westeinde) Den Haag en MCL Leeuwarden en hangen samen met beperkte beschikbaarheid van data-verzamelaars. In het MC Haaglanden is de data-verzameling vanaf januari 2008 overgenomen door de SHM, een vergelijkbare aanpak zal ook worden besproken met het VUMC.

De omvang van de korte termijn achterstand (minder dan 365 dagen) is in 2007 met 19% toegenomen. Dit heeft deels te maken met een verandering in de aanpak van de dataverzameling en invoer. Follow-up data van patiënten zijn niet allemaal direct beschikbaar na een patiëntbezoek. En hoewel het gebruik is om de data in de nationale database zo up to date mogelijk te houden, blijkt het efficiënter te zijn om eerst de dataverzameling van patiënten meer compleet te maken en deze daarna pas in te voeren in de database. Ook kan de korte termijn achterstand mede veroorzaakt worden door afnemende bezoekfrequentie, doordat de gezondheid van een grote groep HIV-geïnfekteerden is verbeterd sinds het gebruik van antiretrovirale therapie.

Kwaliteitscontrole (QC)

De kwaliteit van de verzamelde data is in 2007 op verschillende manieren gecontroleerd. Vergeleken met de random routine kwaliteitscontrole, werd prioriteit gegeven aan controles op basis van de consistentie tussen data van één patiënt. Voor deze consistentiecontroles zijn procedures ontwikkeld, waarbij prioriteit is gegeven aan de controle van data die een grote invloed hebben op de uitkomsten van analyses van de unit databewerking & analyse. Tegenwoordig worden doodsoorzaken voor 100% gecontroleerd en geclassificeerd.

Voor persoonlijke begeleiding van de dataverzamelaars werden minstens 5 patiënten dossiers van iedere dataverzamelaar geselecteerd. De resultaten van de kwaliteitscontroles werden met de verantwoordelijke dataverzamelaars besproken en zij kregen item-specifieke trainingen.

In tabel 3 is het aantal gecontroleerde patiënten dossiers per selectieprocedure samengevat. Gedurende 2007 werden in totaal data van 1.295 patiënten gecontroleerd door datamonitors van de SHM. Dit is inclusief 92 patiënten die, ook in het kader van de D:A:D studie, werden gecontroleerd in verband met een cardiovasculair accident. De doodsoorzaken van 128 overleden patiënten werden gecontroleerd en geclassificeerd. Gemiddeld zijn de centra 9,2 keer bezocht door de vaste SHM datamonitor.

De verschuiving van random selectieprocedures naar consistentiecontroles is ook duidelijk te zien in tabel 3. Het aantal patiënten van wie de verzamelde data werd gecontroleerd via de ene of de andere kwaliteitsprocedure is in 2007 met 3% toegenomen, in vergelijking met 2006. Dit komt overeen met de algehele toename van data.

Onderwijs

In april 2007 werd een terugkomdag georganiseerd voor de dataverzamelaars. Tijdens deze dag werden modules van de HIV/AIDS e-learning cursus, HIVeDucation, besproken en geëvalueerd.

Monitoring verslag

Ontwikkelingen in het aantal geregistreerde en gemonitorde personen met HIV

Tot en met 31 december 2007 zijn er via de HIV-

behandelcentra in Nederland cumulatief 14.412 mensen met een HIV infectie bij de SHM geregistreerd (Tabel 4). Van 298 personen uit deze groep zijn geen gegevens in de nationale database opgenomen, omdat zij daartegen bezwaar hebben aangetekend. Van 14.114 personen zijn of worden gegevens verzameld (Tabel 5); een toename met 1.287 (8,1%) personen ten opzichte van 2006. Van deze personen zijn er 13.172 (91,4%) geregistreerd als in leven en 1.240 (8,7%) als overleden. In totaal is bij 4.075 (28,3%) patiënten AIDS gediagnosticeerd.

Het aantal patiënten waarvan de gegevens actief zijn gemonitord bedraagt per 31 december 2007 11.680 (81,1%), inclusief de 21 patiënten die in 2007 zijn overleden. Van 1.605 (11,2%) personen zijn na 31 december 2006 geen gegevens meer geregistreerd en er zijn voor 31 december 2005 in totaal 1.127 (7,9%) patiënten overleden.

In de database zijn per 31 december 2007 gegevens van in totaal 304 HIV geïnfecteerde personen uit de Nederlandse Antillen en dan voornamelijk Curaçao opgenomen. Dat zijn 104 personen meer dan in 2006.

Personen waarvan in 2007 geen gegevens werden gemonitord zijn niet allemaal lost to follow-up; het grootste deel wordt veroorzaakt door achterstanden in het invoeren van patiëntgegevens. De variatie tussen de behandelcentra is groot. De aanmerkelijke invoerachterstanden het VUMC, MC Haaglanden Westeinde en MCL Leeuwarden waren deels bekend. De toename in lange termijn achterstanden (meer dan 365 dagen) is een uitdaging voor de SHM en in 2008 zal extra assistentie nodig zijn door dataverzamelaars van de SHM. De SHM heeft de dataverzameling van het MC Haaglanden Westeinde overgenomen per januari 2008.

Van 14.114 personen uit de totale geregistreerde HIV populatie (10.961 [77,7%] mannen en 3.153 [22,3%] vrouwen) waren per 31 december 2007 voldoende gegevens beschikbaar voor nadere rapportage in dit jaarverslag.

In 2007 werden in totaal 1.287 nieuwe personen met een HIV infectie geregistreerd; 21 (1,7%) overleden in 2007 en bij 153 (11,9%) werd AIDS geconstateerd (Tabel 5).

De diagnose HIV werd bij 68% van de in 2007 nieuw geregistreerde personen ook in 2007 voor het eerst gesteld, en bij 13% in 2006 (Figuur 1). De diagnose HIV werd bij 63,8 % van de vrouwen gesteld in de leeftijd tussen 18 en 35 jaar; 6,1% was jonger dan 18 jaar en 29,1% ouder dan 35 jaar. Bij de mannen was 42,2 % bij de HIV diagnose tussen de 25 en 45 jaar; 1,4% was jonger dan 25 jaar en 55,9% was ouder dan 45 jaar (zie figuren 2 en 3).

Registratie van HIV geïnfekteerde volwassenen

Binnen de totale groep van 13.969 personen zijn in 2007 10.880 (77,9%) mannen 18 jaar of ouder, en 3.089 (22,1%) vrouwen. Onder mannen vormt homoseksueel contact verreweg het grootste risico (70%), terwijl heteroseksuele transmissie bij vrouwen het grootste (88%) risico is. De mediane leeftijd bij diagnose is 36,2 (IQR 30,3-43,1) voor mannen en 30,2 (25,0-36,5) voor vrouwen. Zeven procent van de totale populatie was zich minder dan een jaar bewust met HIV te zijn geïnfekteerd. Bij 29,2% was de infectiestatus al 5 tot 10 jaar bekend en bij 31,8% al langer dan 10 jaar.

Van de 1.169 volwassenen die werden geregistreerd in 2007, waren 962 (82,3%) man en 207 (17,7%) vrouw. Nog steeds is homoseksueel contact het meeste frequente (73,1%) risico bij mannen en heteroseksueel contact bij vrouwen (87,6%). De mediane leeftijd bij diagnose is in 2007 38,4 (31,6-45,5) bij mannen en 32,9

(27,2-40,5) bij vrouwen. Van degene die in 2007 werden geregistreerd was 68,1% zich minder dan een jaar bewust met HIV te zijn geïnfekteerd. Bij 3,7% was de infectiestatus al 5 tot 10 jaar bekend en bij 3,7% al langer dan 10 jaar.

Registratie van HIV geïnfekteerde kinderen

Per 31 december 2007 zijn 146 kinderen van 17 jaar of jonger geregistreerd als HIV positief, waaronder 81 (55,9%) jongens en 65 (44,1%) meisjes. De leeftijd bij HIV diagnose was mediaan 1,6 jaar (IQR 0.5-5.0) voor jongens en 1,6 jaar (0,4-4,1) voor meisjes. Het aantal kinderen per diagnosejaar is weergegeven in figuur 4 en laat zien dat tussen 1999 en 2005 de meeste diagnoses zijn gesteld. In 2007 is één HIV diagnose gesteld in deze groep. Verticale transmissie van moeder naar kind is verreweg is de meest frequente besmettingsroute (89,7%); daarnaast zijn er enkele gevallen van seksuele transmissie bij jongens. In totaal is 60,0% van de geïnfekteerde kinderen van Nederlandse herkomst en 29,7% is afkomstig uit Zuidelijk Afrika.

Registratie van zwangere vrouwen

Het totaal aantal geregistreerde zwangerschappen steeg in 2007 tot 1.394 bij in totaal 966 vrouwen. In 51% van de gevallen werd de diagnose HIV voor de zwangerschap al vastgesteld en in 46% gedurende de zwangerschap. Heteroseksuele transmissie was de voornaamste (90%) transmissie route. Een meerderheid (60%) van de zwangere vrouwen was afkomstig uit Zuidelijk Afrika.

De mediane leeftijd bij de eerste zwangerschap was 28 jaar (IQR 24-33). cART werd bij 29% van deze vrouwen gestart voor het moment waarop de eerste zwangerschap werd vastgesteld; bij 65% werd cART gestart gedurende de zwangerschap. Bij 20% van de zwangerschappen was de zwangerschapsduur minder dan 16 weken; bij 76% werd een zwangerschapsduur tussen de 30 en 43 weken geregistreerd.

Monitoring van HIV geïnficeerde volwassenen

De mediane follow-up van de groep volwassen personen met een HIV infectie is 6,2 jaar (IQR, 2,7-11,0); 6,4 jaar voor mannen en 5,5 jaar voor vrouwen. Voor kinderen is de mediane follow-up duur 6,2 jaar (IQR, 3,7-9,7). De totale follow-up in de groep volwassenen bedraagt in 2007 96.100 en bij kinderen 1.069 persoonsjaren. De gemiddelde bezoeksfrequentie van de totale groep volwassenen en kinderen daalt van 4,2 (SD \pm 2,1) per jaar in 2000 naar 3,1 (SD \pm 1,9) in 2006. Tot op heden is de gemiddelde frequentie in 2007 2,7 (SD \pm 1,8), maar dit kan een onderschatting zijn aangezien de korte termijn achterstanden in data invoer relatief hoog zijn.

Monitoring van behandeling

De meeste HIV geïnficeerde personen worden gemonitord in HIV-behandelcentra in het Westen van het land: 75% wordt gezien in de Radstad, in één van de centra in Amsterdam, Den Haag, Rotterdam of de regio Utrecht.

In 2007 werd 78,3% van de geregistreerde geïnficeerde volwassenen behandeld met cART; 19,9% werd niet behandeld en van 1,4% was de behandelstatus onbekend (in de meeste gevallen nog niet geregistreerd).

Het mediane CD4 cel aantal in de volwassen populatie was 315 cellen/mm³ (IQR, 130-520) op het moment van de diagnose HIV. Dat aantal daalde vervolgens tot 200/mm³ (IQR, 90-310) bij de start van cART om vervolgens weer te stijgen. Het beloop van het mediane CD4 cel aantal per behandelcategorie is weergegeven in figuur 5. HIV-RNA concentraties in het bloed waren mediaan 5,2 log₁₀ cp/ml (4,6-5,8) bij diagnose en 5,3 (IQR, 4,6-5,9) op het moment van de start van behandeling. Vervolgens daalde de mediane HIV-RNA load na start van behandeling tot 2,4 (IQR, 1,7-2,8) en 2,2 (1,7-2,6) respectievelijk 24 en 48 weken na de start

van behandeling. Het percentage patiënten waarbij de hoeveelheid HIV-RNA lager was dan 500 cp/ml is per behandelcategorie weergegeven in figuur 6. Bij 61,2% van de behandelde groep was de meest recent gemeten HIV-RNA concentratie in plasma lager dan 500 cp/ml; bij 21,8% was de concentratie hoger en bij 17,0% was de hoeveelheid HIV-RNA in het bloed niet bekend.

Het meest populaire initiële cART regime in 2007 was tenofovir+ emtricitabine +efavirenz (Tabel 6), gevolgd door tenofovir+emtricitabine+nevirapine en tenofovir+emtricitabine +lopinavir/ritonavir op respectievelijk de tweede en derde plaats.

De AIDS incidentie is sinds de introductie van cART in 1996 gedaald van 14,7 (95% CI 11,9-18,1) per 100 persoonsjaren follow-up tot 1,34 (1,08-1,63) in 2007. De aan AIDS gerelateerde mortaliteit daalde eveneens van 4,5 (95% CI, 3,0-6,5) in 1996 naar 1,21 (0,82-1,71) in 2007.

Monitoring van resistentie

Van zes virologische laboratoria zijn gegevens verkregen over resultaten van genotypering van het HIV reverse transcriptase en protease gen. In totaal zijn 6.076 sequenties verzameld (Tabel 7), waarvan 593 in 2007.

Sinds 2002 werd bij 24 (5,3%) van de 452 patiënten met een recente infectie, resistentie gevonden. Bij 99 (8,2%) van de 1.202 patiënten met een recente diagnose werden één of meer sequenties met mutaties gevonden. In 2007 werd bij 15 (8%) van de 183 nieuwe diagnoses resistentie aangetoond en bij 3 (5%) van de 55 recent geïnficeerde patiënten.

In totaal waren in 2007 593 sequenties verkregen en beschikbaar voor analyse. Van deze sequenties werd bij 153 (26%) tenminste 1 met resistentie geassocieerde mutatie gevonden.

Van deze 153 sequenties met resistentie waren er 119 (78%) met resistentie tegen NRTIs, 89 (58%) met mutaties tegen NNRTIs en 50 (33%) met mutaties tegen PIs.

Monitoring van HIV co-infecties

Infectie met HBV en HCV kunnen levercirrhose, leverfibrose en hepatocellulair carcinoom veroorzaken en de combinatie met HIV versnelt mogelijk een dergelijk ziekteproces. HBV en HCV worden om deze reden sinds enige tijd in de met HIV geïnfecteerde groep gemonitord. Chronische infectie met HCV is in 2007 bij 10,1% en met HBV bij 8,2% van de gemonitorde patiënten gevonden. Bij 0,9% van de patiënten werd co-infectie met zowel HBV als HCV vastgesteld. Van de patiënten met een HBV co-infectie ontwikkelde 1,4% leverfibrose, 2,6% levercirrhose; bij 0,3% werd hepatocellulair carcinoom gevonden. Voor patiënten met een HCV co-infectie waren de cijfers 2,1%, 3,9% en 0,1%.

Registratie en monitoring in Curaçao

De registratie en monitoring van personen met HIV die worden gevolgd in het St Elizabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao, is het afgelopen jaar gecontinueerd. Gegevens over 2007 worden in januari 2008 ingevoerd. Uitkomsten van de Antilliaanse monitoring zullen in de loop van 2008 worden gepresenteerd.

Sample collectie

Sinds de start van het ATHENA project in 1996 zijn in totaal 267.560 plasma monsters van patiënten in follow-up opgeslagen in de microbiologische laboratoria van of verbonden met de HIV-behandelcentra. Deze sample collectie is buitengewoon waardevol voor klinisch epidemiologisch onderzoek naar met name resistentie ontwikkeling over de tijd en naar de respons op antivirale therapie van andere subtypes van HIV-1

dan het meest voorkomende subtype B. Uitkomsten van dergelijk onderzoek heeft zowel betekenis voor de kwaliteit van de zorg voor individuele patiënten, als voor de volksgezondheid.

Amsterdamse Cohort Studies

De Amsterdamse Cohort Studies (ACS) naar HIV en AIDS onder homoseksuele mannen begon in 1984 en onder druggebruikers in 1985. De ACS werd opgezet met als doel epidemiologisch, pathogenetisch en klinisch onderzoek naar HIV en AIDS mogelijk te maken om zo een bijdrage te leveren aan de wereldwijde HIV/AIDS bestrijding. De uitvoering van dat onderzoek werd en wordt gedaan binnen een samenwerkingsverband tussen de GGD Amsterdam, het AMC-UvA, de Stichting Sanquin en de Universiteit Utrecht. De ACS zijn sinds drie jaar bestuurlijk ondergebracht bij de Stichting HIV Monitoring. De financiering van de ACS bestaat uit een combinatie van eigen bijdragen van de deelnemende instituten en van het RIVM.

De follow-up van twee populaties die risico lopen voor infectie met HIV maakt de ACS uniek. De HIV negatieve populaties van homoseksuele mannen en druggebruikers worden gevolgd bij de GGD. Daarnaast worden de met HIV geïnfecteerde personen uit de ACS nog steeds gevolgd, voor het overgrote deel in het kader van de HIV zorg en via de monitoring van HIV door de SHM. Verschil is dat, in aanvulling op de zorg, nog steeds studiemateriaal wordt afgenomen en bewaard voor specifieke immunologische en virologische studies. Het gaat daarbij om personen die tijdens de ACS follow-up besmet zijn geraakt, danwel -volgend uit de studieopzet van 1984 en 1985 - om personen die reeds waren geïnfecteerd aan het begin van deelname aan de ACS.

Registratieprogramma

Veranderingen in de effectiviteit van eerstelijns cART in de tijd

Van diverse combinaties van klassen van antiretrovirale middelen die in het eerste cART regime werden gebruikt zijn de immuunrespons en het antivirale effect vergeleken, en de tijd tot verandering van het initiële cART regime werd geanalyseerd. De virologische uitkomst op korte termijn na het starten van de behandeling met cART, verbeterde in de afgelopen jaren onafhankelijk van het type cART-combinatie dat werd gebruikt. Er werden geen significante verschillen gevonden in virologische uitkomst op korte termijn tussen de tegenwoordig meest frequent gebruikte cART bestaande uit een non-nucleoside HIV reverse transcriptaseremmer (NNRTI) of een boosted HIV proteaseremmer (PI) in combinatie met een nucleotide reverse transcriptase (NRTI) backbone.

Mogelijk worden deze resultaten vertekend door variabelen waarmee in de analyse geen rekening kon worden gehouden. Aan de andere kant kunnen de middelen die in de NRTI backbone van de cART worden gebruikt, de effectiviteit ervan beïnvloeden. Betere begeleiding van specifieke subgroepen is nodig omdat is gebleken dat patiënten van niet-westerse oorsprong en jongere patiënten een verminderde virologische respons vertoonden na 24 weken cART. Bovendien hadden patiënten van niet-westerse origine kleinere toenames in het aantal CD4 cellen. Onze resultaten bevestigen die van andere studies en zijn waarschijnlijk het beste te verklaren uit verschillen in therapietrouw.

Een andere factor die de resultaten kan beïnvloeden wordt gevormd door patiënten die met cART beginnen wanneer het aantal CD4 cellen nog hoog is. Deze patiënten hebben een hoger risico op therapieverandering en een lagere virologische respons. Ook

hier zou sprake kunnen zijn van beperkte therapietrouw, aangezien het gezond voelen een aanleiding is om de medicatie niet in te nemen.

Een hoger risico op een therapieverandering door toxiciteit werd gevonden bij patiënten met een lager lichaamsgewicht, waaronder vrouwen. Verlagen van de dosering van antiretrovirale middelen op geleide van geneesmiddelenpiegels zou kunnen helpen bij de behandeling van patiënten met een hoger risico op geneesmiddelentoxiciteit.

Tenslotte hadden vrouwen die tijdens hun zwangerschap met cART begonnen een lagere kans op het bereiken van een HIV RNA plasma concentratie van <50 kopieën/ml na 24 weken behandeling, hoewel een hogere toename in het aantal CD4 cellen werd gevonden. Waarschijnlijk komt dit door het starten met cART wanneer het aantal CD4 cellen nog hoog is en het vervolgens stoppen van de behandeling na de bevalling.

Korte termijn virologische respons na verandering van het initiële cART regime

Bij een groot deel van de patiënten wordt de initiële combinatie van antiretrovirale drugs veranderd om redenen die variëren van toxiciteit van één of meer geneesmiddelen tot virologisch falen, het niet in staat zijn trouw te blijven aan het voorgeschreven regime, of de versimpeling van het regime. We keken naar het korte termijn virologische effect van een tweede cART regime na verandering van het eerste om redenen van falen (onvoldoende HIV onderdrukking) of toxiciteit

Bij 85% van de patiënten bij wie dat werd gemeten, daalde na 24 weken nieuw cART regime de HIV-RNA plasma concentratie onder 50 kopieën/ml. Virologisch succes na 24 weken was het hoogst (94,6%) onder de patiënten bij wie om redenen van vereenvoudiging het initiële regime werd veranderd, gevolgd door diegenen

bij wie toxiciteit (85%) of virologisch falen (70,4%) de reden was. Het risico op onvoldoende HIV onderdrukking, 24 weken na het starten met een tweede cART regime was hoger onder patiënten uit regio's buiten Nederland.

Net als bij de initiële cART regimes zijn ook de virologische resultaten van tweede regimes metertijd verbeterd. En net zoals bij de initiële regimes is dit hoogstwaarschijnlijk het gevolg van de introductie in recentere kalenderjaren van minder toxische geneesmiddelen met een eenvoudiger doseringsschema en een hogere therapeutische werkzaamheid. Daarnaast hebben verandering van het cART regime op geleide van genotypische resistentiebepaling bij patiënten die virologisch falen en het monitoren van plasmaspiegels van antivirale middelen in geval van toxiciteit, bijgedragen aan de verbetering van het virologisch effect van cART.

Resistentie

De update van 2007 laat zien dat slechts 4,8% van de recent geïnfecteerde patiënten in Nederland resistent HIV bij zich draagt. Onder de recent gediagnosticeerde patiënten werd 8% resistentie aangetroffen. Deze percentages zijn vergelijkbaar met percentages die in andere Westerse landen zijn waargenomen, hoewel toenemende percentages van resistentie elders zijn gerapporteerd. Wanneer aangetroffen resistente mutaties werden vertaald naar een verwachte gevoeligheidscore was ongeveer 4% van de patiënten in beide groepen geïnfecteerd met een stam die een gemiddelde of hoge resistentie had tegen ten minste één antiretroviraal middel. Ook al is een belangrijke met resistentie geassocieerde mutatie aanwezig, dan is dit daarom nog niet noodzakelijk een teken van volledige resistentie.

Het grotere aandeel van recent gediagnosticeerde patiënten met aan resistentie gerelateerde mutaties, dan dat waargenomen bij recent geïnfecteerde patiënten

bleek te worden veroorzaakt door een hoger percentage van patiënten met een M41L mutatie, hetzij als een enige mutatie in RT of in combinatie met een T215X mutatie. De M41L mutatie is stabiel aanwezig bij patiënten die zijn geïnfecteerd met een resistente HIV stam en hoogstwaarschijnlijk zijn deze patiënten in de jaren negentig geïnfecteerd, toen resistentie tegen zidovudine en stavudine het meest voorkwam.

Het stabiele en lage niveau van overdracht van resistent virus is enigszins verrassend, gezien de toename van het aantal met cART behandelde patiënten sinds 1996. Een mogelijke verklaring is dat het aandeel van patiënten die falen in de therapie over de tijd is afgenomen en dat daardoor het reservoir aan mogelijk besmettelijke patiënten – degenen met HIV RNA niveaus boven 500 kopieën/ml – relatief klein is. Anderzijds bevestigt dit ook dat de meeste HIV besmettingen worden overgedragen door HIV-geïnfecteerde individuen die onbehandeld zijn of zelfs onwetend van hun infectie.

Het jaarlijkse aandeel van patiënten die faalden met cART nam af van 60% in 1997 tot 19% in 2006 en 14% in 2007 onder diegenen die voor cART met antiretrovirale middelen waren behandeld en nam gedurende dezelfde periode langzaam toe van 10% tot 14% onder therapie naïeve patiënten. Resistentie tegen antiretrovirale geneesmiddelen werd aangetroffen bij 88,4% van de voorbehandelde patiënten en bij 64% van de therapie naïeve patiënten. Zoals eerder werd opgemerkt, is de mate van voorkomen van resistentie tegen specifieke antiretrovirale geneesmiddelen veranderd over de tijd, in samenhang met veranderingen in het gebruik van antiretrovirale middelen.

Het effect van cART bij de behandeling van zwangere vrouwen

Om de virologische en immunologische effect van cART gestart voor en tijdens de zwangerschap te bestuderen,

werden data geselecteerd uit de populatie van 570 HIV-geïnfecteerde, zwangere vrouwen. Slechts eerste zwangerschappen tussen 1 januari 1998 en 1 juni 2007 die geregistreerd werden nadat de moeder was gediagnosticeerd met HIV, werden in de analyses opgenomen.

In totaal bracht 85% van de vrouwen een kind ter wereld. De meeste vrouwen bevielden terwijl de HIV RNA plasmaspiegel onmeetbaar was. Vrouwen die tijdens hun zwangerschap met cART begonnen, hadden significant hogere HIV RNA plasmaspiegels tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap, dan vrouwen die met cART begonnen voordat zij zwanger werden, maar de HIV RNA plasmaspiegels bij beide groepen bereikte hetzelfde niveau ten tijde van de bevalling. cART combinaties van de vrouwen bevatten nelfinavir of nevirapine en deze werden goed verdragen tijdens de zwangerschap.

Het aantal CD4 cellen nam af tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap, zowel bij de vrouwen die al onder behandeling waren als bij degenen die tijdens de zwangerschap met cART begonnen. Deze afname kan wellicht worden verklaard door hormonale veranderingen als gevolg waarvan het immuunsysteem verandert. De afname van het aantal CD4 cellen veroorzaakt geen versnelde toename van HIV.

Van de toename van het aantal CD4 cellen, die in het laatste trimester werd gevonden, is aangetoond dat deze eveneens aan de zwangerschap gerelateerd is. Echter, de in ons onderzoek gevonden toename van het aantal CD4 cellen tussen week 20 en week 28 onder vrouwen die tijdens de zwangerschap met cART begonnen kan ook een respons zijn op antiretrovirale behandeling, omdat bij de meeste vrouwen juist in die periode met cART werd begonnen.

Conform de geldende richtlijnen voor het starten met cART tussen week 20 en week 28, bleek de afname van

de HIV RNA spiegels gedurende die periode het sterkst. Een sterke afname van HIV RNA spiegels werd ook waargenomen bij vrouwen die al met cART werden behandeld voor de zwangerschap. Dit weerspiegelt waarschijnlijk een wijziging in het cART regime naar een meer effectieve of een meer verkieslijke combinatie tijdens de zwangerschap. Ook onderbrak een deel van de vrouwen cART tijdelijk in het begin van de zwangerschap.

Ondanks de sterke afname van HIV RNA plasma niveaus onder zwangere vrouwen die met cART werden behandeld, had 30 tot 36% nog steeds een meetbare virale load tijdens de bevalling; 60% van de vrouwen met een meetbare virale load onderging een keizersnede.

Groeiend belang van andere doodsoorzaken dan die door AIDS bij langere duur van cART

Verschillen in morbiditeit en mortaliteit en in het bijzonder doodsoorzaken binnen 10 jaar volgend op het starten met cART werden bestudeerd. Hiervoor werden antiretrovirale therapie-naïeve groepen patiënten vergeleken aan de hand van het aantal CD4 cellen bij het starten met cART.

In totaal overleden 463 patiënten. Bij 45,8% was de doodsoorzaak gerelateerd aan HIV. De doodsoorzaak was niet aan HIV gerelateerd bij 41,0%. Bij 1,1% bleek de doodsoorzaak gerelateerd aan de anti-HIV behandeling; bij 12,1% was de doodsoorzaak onbekend. De algehele mortaliteit na 10 jaar behandeling met cART was 10,6%; bij 3,7% was de doodsoorzaak HIV-gerelateerd, bij 5,5% was de doodsoorzaak niet aan HIV gerelateerd, bij 1,3% was de doodsoorzaak onbekend en bij 0,1% was de doodsoorzaak gerelateerd aan de behandeling met antiretrovirale therapie. De belangrijkste doodsoorzaak tijdens de eerste 7 jaren na het starten met cART was HIV-gerelateerd; na die periode was de niet-HIV-gerelateerde mortaliteit het belangrijkste. Er was geen significant verschil in

het aandeel van specifieke doodsoorzaken voor en na 1 januari 2004; alleen dood door cardiovasculaire complicaties en zelfmoord kwam vanaf begin 2004 vaker voor. Aan kanker gerelateerd overlijden na het starten met cART kwam vijfmaal vaker voor dan bij de voor leeftijd en geslacht genormaliseerde algemene Nederlandse populatie, en de incidentie van niet-AIDS kanker was tweemaal hoger binnen de met HIV geïnfecteerde populatie.

Wanneer het aantal CD4 cellen voor de start van de cART behandeling lager was dan 100 cellen/mm^3 , nam, naarmate het aantal CD4 cellen verder daalde, het overlijdensrisico snel toe. Wanneer het aantal hoger was dan $100 \text{ CD4 cellen/mm}^3$, nam de overlijdenskans lineair af naarmate het aantal CD4 cellen steeg. Er was geen effect van de HIV RNA plasmaspiegel bij aanvang van cART op de overlijdenskans binnen 3 jaar. Patiënten met symptomatische HIV hadden een tweemaal hogere kans op overlijden en degenen met AIDS hadden een 4 keer zo hoge kans. Patiënten met progressieve multifocale leukoencefalopathie of non-Hodgkin's lymfoom (met inbegrip van primair hersenlymfoom) hadden het hoogste risico om te overlijden, vergeleken met patiënten met andere AIDS diagnoses.

De kans op overlijden bleef dalen voor hogere aantallen CD4 cellen bij aanvang van cART, zelfs ook voor zeer hoge CD4 cel aantallen, terwijl het risico op een nieuwe AIDS diagnose vergelijkbaar was bij CD4 waarden boven 300 cellen/mm^3 bij aanvang. Ondanks het belang om met cART te beginnen wanneer CD4 waarden nog boven 200 cellen/mm^3 liggen, begon meer dan de helft van de patiënten beneden die drempelwaarde. Dit duidt erop dat er ruimte is voor verbetering van mortaliteits- en morbiditeitsratio's door eerder in het beloop van de infectie te starten met de behandeling.

Immuunrespons van met HIV-1 geïnfecteerde kinderen op cART

De levensverwachting van met HIV geïnfecteerde kinderen is, net als bij volwassenen, dramatisch verbeterd sinds cART algemeen beschikbaar werd. Kinderen zijn beter in staat om nieuwe CD4 cellen aan te maken, wat in verband gebracht is met een hogere thymusfunctie. Bij toenemende leeftijd nemen de absolute aantallen CD4 cellen af en verandert de immuunrespons. Gezamenlijk bemoeilijken deze factoren de evaluatie van de immuunrespons van met HIV-1 geïnfecteerde kinderen op cART.

Het percentage CD4 cellen is waarschijnlijk een betere maat voor de immunologische respons na cART bij kinderen van verschillende leeftijden. Kinderen van meer dan 2 jaar oud hadden significant hogere CD4 cel percentages en het percentage steeg sneller in deze groep. Bij kinderen die ouder dan 2 jaar waren bij het starten van cART, bleek de virale load sneller tot niet detecteerbare waarden te dalen dan bij jongere kinderen. Oudere kinderen hadden lagere HIV RNA spiegels bij de start van cART en 24 weken daarna. De hogere CD4 percentages bij aanvang en gedurende het eerste jaar van behandeling met cART komen waarschijnlijk door een betere onderdrukking van HIV replicatie in de groep oudere kinderen.

De resultaten van deze studie wijzen uit dat de immunologische en virologische respons bij met HIV-1 geïnfecteerde kinderen met cART leeftijdafhankelijk is. Hoewel jongere kinderen hogere aantallen CD4 cellen hebben, is de immuunrespons sterker bij oudere kinderen, zoals goed zichtbaar wordt bij de hogere CD4 percentages.

Immunologische respons op de behandeling van hepatitis C co-infectie

Het aantal CD4 cellen neemt af tijdens de behandeling

van HCV met pegylated interferon (peg-IFN). Hoewel korte termijn complicaties zoals opportunistische infecties niet zijn gerapporteerd, is het onbekend of de afname van het aantal CD4 cellen een negatieve invloed heeft op het lange termijn effect van de HIV-behandeling. De CD4 cel en de HIV RNA respons werden bestudeerd tijdens HCV behandeling bij patiënten met een HIV/HCV co-infectie. De algehele mortaliteit werd vergeleken tussen patiënten met een HIV/HCV co-infectie met en zonder HCV behandeling, en individuen met alleen een HIV-infectie.

De mediane duur van de anti-HCV behandeling onder 33 patiënten bedroeg 22 weken. Het mediane aantal CD4 cellen daalde sterk en significant in de eerste 12 weken en minder, maar nog steeds significant in de daarop volgende 12 weken. Na week 24, toen de meeste patiënten waren gestopt met hun (peg)-IFN behandeling, namen de aantallen CD4 cellen toe, hoewel niet significant.

Mediane HIV RNA spiegels vertoonden een niet-significante toename na 24 weken. De kans op progressie tot AIDS was niet-significant lager bij zowel met HIV en HCV geïnfecteerde patiënten die (peg)-IFN kregen als bij patiënten met alleen een HIV infectie, in vergelijking met de met HIV en HCV geïnfecteerde patiënten zonder anti-HCV behandeling. Patiënten met een HCV co-infectie stierven significant sneller dan patiënten zonder co-infectie. De tijd tot overlijden verschilde niet significant tussen patiënten met een HCV co-infectie die (peg)-IFN kregen en degenen die dat niet kregen. Vijf jaar na aanvang van cART was de overall mortaliteit 10% (95% CI 8 -12) onder de patiënten met een HIV/HCV co-infectie zonder (peg)-IFN behandeling, en 5% (3 - 14) onder de patiënten met HIV/HCV co-infectie die (peg)-IFN kregen. Van de alleen met HIV geïnfecteerde patiënten overleed 4% (3 - 4) na 5 jaar cART.

Dood en AIDS

De overlevingskans van patiënten na de HIV diagnose werd geupdate door analyse van de jaarlijkse mortaliteitscijfers en de incidentie van AIDS, in zowel de totale HIV-geïnfecteerde als bij de met cART behandelde populatie in Nederland sinds 1996.

De algemene mortaliteitsratio in de met HIV geïnfecteerde populatie is sinds 1996 licht gedaald tot een niveau net boven 1 per 100 persoonsjaren follow-up. Mortaliteitsratio's in de met cART behandelde populatie zijn in de tijd ook afgenomen tot een niveau dat vergelijkbaar is met die in de totale geïnfecteerde populatie. Echter, deze afname werd alleen waargenomen in de populatie die voor cART met anti-retrovirale middelen was behandeld. Aangezien de voorbehandelde populatie slechts 18% van de totale met HIV geïnfecteerde populatie uitmaakt, verklaart dit waarom het effect van cART in de totale populatie minimaal was. Op dit ogenblik is de mortaliteitsratio onder voorbehandelde patiënten nog altijd tweemaal zo hoog als die onder therapie-naïeve patiënten, hoewel de AIDS incidentie gelijk is in beide populaties.

Vorig jaar rapporteerden wij een mortaliteitsratio van 0,84 (95% CI 0,54 - 1,24) voor 2006, wat substantieel lager was dan de meting van 2005. In de huidige analyse nam de score voor 2006 toe tot 0,97 (95% 0,79 - 1,19), nog altijd een daling ten opzichte van de thans voor 2005 gerapporteerde score van 1,40 (1,18 - 1,66), maar een minder steile. De mortaliteitsratio die thans voor 2007 wordt gerapporteerd is hoger dan voor 2006, maar de dataverzameling is nog niet compleet.

In Nederland groeit de HIV-1 epidemie onder homoseksuele mannen opnieuw

In 2007 is de invloed van risicogedrag, maar ook houding en omgaan met het testen op HIV (HIV-

testgedrag) en behandeling met cART, op de HIV epidemie bij homoseksuele mannen in Nederland bestudeerd. In samenwerking met het Department of Infectious Disease Epidemiology van Imperial College in Londen werd een mathematisch model ontwikkeld, waarbij de invloed van deze factoren afzonderlijk in kaart kon worden gebracht. De modeluitkomsten werden vervolgens vergeleken met gegevens uit de SHM database en de Amsterdamse Cohort Studies.

In het begin van de HIV epidemie was het aantal nieuwe infecties onder homoseksuele mannen in Nederland het hoogst, met een piek in 1983 met 802 nieuwe infecties. Gedurende de rest van de tachtiger en de negentiger jaren bleek dat aantal gedaald tot 250 per jaar. Vervolgens steeg het aantal nieuwe infecties van 224 in 1999 tot 554 in 2004. Tussen 1980 en 1983 bedroeg de schatting voor de reproductieratio, $R(t)$ een maat voor het aantal nieuwe infecties dat een geïnfecteerde persoon veroorzaakt, 2,39 (95% CI, 2,17 – 2,76), wat neerkomt op een zich exponentieel uitbreidende epidemie. Tussen 1984 en 1995 nam de netto reproductieratio ten opzichte van de voorafgaande periode af met een factor 2,33 (2,03 – 2,83). Bij gebrek aan effectieve anti-HIV behandeling in die periode, wees dit vooral op een aanmerkelijke afname van risicogedrag. Het resultaat was dat de reproductieratio $R(t)$ daalde tot 0,89 (0,85 – 0,93), minder dan één, en dus net onder de epidemische grenswaarde.

Na 1995, toen cART werd geïntroduceerd, nam $R(t)$ verder af tot 0,76 (95% CI, 0,70 – 0,86). Die afname had groter kunnen zijn als het HIV transmissierisico niet met 18% (3 – 34) was toegenomen. Voor de periode tussen 2000 en 2004 bleek de schatting van het transmissierisico hoger en slechts 29% (22 – 72) onder het niveau van de periode tussen 1980 tot 1983. De gemiddelde tijd tussen HIV besmetting en diagnose bedroeg naar schatting 3,71 (3,49 – 3,97) jaar in de

periode 1984 - 1995 en 2,90 (2,84 – 3,03) jaar in de periode na 2000. De verkorting van de tijd tussen besmetting en diagnose verlaagde $R(t)$ substantieel. Ondanks dat bleekt $R(t)$ voor de periode na 2000 naar schatting 1,04 (0,98 – 1,09), net boven de kritieke epidemische grenswaarde, wat betekent dat HIV onder homoseksuele mannen in Nederland opnieuw epidemisch wordt verspreid.

Uit het model blijkt ook dat grootschalige behandeling met cART de HIV epidemie heeft afgeremd. Zonder toename van het risicogedrag, zou door cART en verkorting van de tijd tussen besmetting en diagnose $R(t)$ zijn afgenomen tot 0,6 en zou de epidemie afnemen.

De met HIV geïnfecteerde populatie in de komende 10 jaar

Dankzij de grootschalige behandeling met cART neemt de mortaliteit en morbiditeit onder HIV geïnfecteerde patiënten af, met als gevolg dat de met HIV geïnfecteerde populatie in de Westerse wereld ouder wordt.

Met behulp van een mathematisch model werd een schatting gemaakt van de omvang en veroudering van de bekende met HIV geïnfecteerde populatie in Nederland in de komende jaren. Vervolgens werd voorspeld wat de omvang en leeftijdsverdeling van de populatie in follow-up in 2015 zou zijn, op grond van de aanname dat vanaf 2006 de trends tussen 2000 en 2005 zich voortzetten.

Op grond van ons model zal de met HIV geïnfecteerde populatie in de follow-up in 2015 3,3 keer groter zijn dan in 2000 en 2,0 keer groter dan de populatie in 2005. Het aantal patiënten ouder dan 50 jaar zal toenemen met een factor 6,3, terwijl het aantal patiënten onder de 30 jaar naar verwachting zal toenemen met een factor 1,5. Door het ouder worden van de met HIV geïnfecteerde populatie zal de

behandeling gecompliceerder worden. Bij oudere patiënten verloopt het herstel van CD4 cellen over het algemeen minder goed dan bij jongere patiënten. Bovendien kunnen leeftijdgerelateerde aandoeningen en andere niet HIV-gerelateerde ziekten de behandeling van HIV bemoeilijken. Ook is weinig bekend over de tolerantie en veiligheid van antiretrovirale geneesmiddelen bij oudere met HIV geïnfecteerde patiënten. Bij oudere patiënten nemen de nier- en leverfuncties af, wat zou kunnen leiden tot een verminderde tolerantie vergeleken met die bij jongere patiënten. Tenslotte moet rekening worden gehouden met geneesmiddeleninteracties tussen antiretrovirale geneesmiddelen en medicatie die wordt gebruikt voor de behandeling van leeftijdgerelateerde aandoeningen.

Met behulp van het model werd een aantal scenario's verkend. Deze scenario's waren gebaseerd op de aanname dat alle andere factoren constant bleven. Meer dan 1.000 nieuwe HIV gevallen zouden worden vermeden als ofwel de infecties onder de populaties afkomstig uit Zuidelijk Afrika tot staan zou worden gebracht, ofwel het aantal diagnoses onder homoseksuele mannen op het niveau zou blijven van dat in 2006. Het eerste scenario is echter moeilijk te realiseren, aangezien de meeste patiënten uit Zuidelijk Afrika daar ook geïnfecteerd raken. Het verminderen van het aantal diagnoses zou dan alleen mogelijk zijn als de immigratie vanuit Zuidelijk Afrika afnam. Het tweede scenario zou mogelijk kunnen zijn als het risicogedrag onder homoseksuele mannen afneemt.

Een toename in het jaarlijkse aantal diagnoses onder individuen van niet-Nederlandse origine voor alle transmissie categorieën zou hoofdzakelijk de heteroseksuele populatie beïnvloeden.

In een minder hypothetisch scenario werd rekening gehouden met de toenemende leeftijd bij diagnose

onder homoseksuele mannen, als gevolg van de toenemende leeftijd van de bronpopulatie. De grootste winst bij het reduceren van het aantal nieuwe diagnoses onder homoseksuele mannen zou daarom worden verkregen door een afname van het risicogedrag onder mannen van middelbare leeftijd.

Kwaliteit van HIV zorg in Nederland en de invloed van late presentatie in de kliniek

Overleving, en daarmee presentatie van patiënten in een laat stadium van de infectie, kan worden beschouwd als een cruciale indicator voor de kwaliteit van de zorg van de HIV-behandelcentra, naast de verschillen tussen de centra als het gaat om patiëntprofielen. Dit jaar hebben we de overlevingskans na aanvang van cART vergeleken tussen de verschillende HIV-behandelcentra, waarbij rekening werd gehouden met de verschillen in de patiëntenpopulatie en met de late aanmelding voor zorg.

Voor alle op twee na verschilde het overlijdensrisico binnen de eerste 3 jaar met cART niet significant tussen behandelcentra. Twee behandelcentra vertoonden, vergeleken met het nationale gemiddelde, een hoger risico, ook na correctie voor geslacht, leeftijd, HIV risicogroep en klinische verschillen in de patiëntenpopulatie. Bij beide behandelcentra werd een significant lager aantal CD4 cellen gevonden bij patiënten die zich voor het eerst meldden bij de behandelcentra. Na correctie voor aantallen CD4 cellen bij presentatie werd het risico van overlijden hetzelfde als bij andere centra, wat inhoudt dat verschillen tussen behandelcentra grotendeels afhangen van verschillen tussen patiënten en dan vooral het moment waarop patiënten voor het eerst worden gezien.

Aanbevelingen

Een uitgebreide bespreking van de resultaten van het registratieprogramma van 2007, kan bekeken worden in het wetenschappelijk rapport van 2007 of op

de SHM website (www.hiv-monitoring.nl). Er zijn in december 2007 op basis van de gerapporteerde resultaten drie aanbevelingen gedaan vooral met betrekking tot het verder verkleinen van de tijd tussen HIV transmissie en diagnose en de tijd tussen diagnose en binnenkomst in de zorg. Er werd bovendien aanbevolen om beleid te ontwikkelen om tijdige binnenkomst in de zorg voor HIV geïnfecteerden te bereiken, waardoor geïnfecteerden ook op tijd anti-retrovirale behandeling krijgen. Tenslotte werd een aanbeveling gedaan om de samenhang te gaan onderzoeken tussen ouder worden en chronische HIV infectie, waarbij ook de gevolgen van het ouder worden van de HIV populatie voor de kosten van HIV zorg worden meegenomen.

Bestuurlijke ontwikkelingen

Wijziging in de samenstelling van het bestuur

Per 1 december 2007 is de heer drs. H. Polee teruggetreden als lid van het bestuur van de Stichting HIV Monitoring. Drs. Polee was benoemd als lid vanuit de HIV Vereniging Nederland.

Nationale samenwerking

De SHM levert gegevens aan en draagt bij aan HIV surveillance activiteiten die door het RIVM worden gecoördineerd.

Sinds begin 2005 bestaat binnen het RIVM het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb). Het centrum heeft als missie om vanuit het landelijke niveau bij te dragen aan de versterking van de infectieziektebestrijding. Het nieuwe centrum krijgt

een brugfunctie tussen beleid, bestrijding en wetenschap. De activiteiten en werkwijze moeten aansluiten bij de behoeften van de praktijk. Het centrum kiest voor een dienstverlenende opstelling, maar zal ook doortastend optreden bij (dreiging van) uitbraken. De taken en activiteiten van RIVM-laboratoria op het gebied van infectieziekten en van bureau LCI van GGD Nederland worden ondergebracht in het nieuwe centrum.

Het ligt voor de hand om de activiteiten van de SHM in verbinding te brengen met de activiteiten van het CIb op het gebied van HIV, maar ook HBV, HCV, SOA's en -bijvoorbeeld- tuberculose. De wijze waarop het CIb invulling gaat geven aan zijn taken op het terrein van seksueel overdraagbare infecties is onderwerp van discussie en overleg, waarin ook de SHM is betrokken. Uitgangspunt van bestuur en directeur is dat de taken die de SHM uitvoert niet ter discussie staan; wel is er de bereidheid om na te gaan wat de meest wenselijke samenwerkingsvorm zou kunnen zijn.

Voor de lopende surveillance activiteiten worden op jaarbasis afspraken gemaakt met het RIVM over resultaten van monitoring van HIV en de Amsterdamse Cohortstudies, die van belang kunnen zijn voor het CIb.

Internationale samenwerking

WHO-Europa

De SHM is in 2007 verder gegaan met internationale activiteiten die de ontwikkeling van monitoring systemen moeten ondersteunen. In dat verband zijn op verzoek van het Europese bureau van de WHO consulten uitgevoerd in Macedonië en Georgië.

DIDE

Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE), Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK (Professor Brian Spratt, Professor Sir Roy Anderson, Professor Geoffrey Garnett en Dr. Christophe Fraser). Tussen DIDE en SHM bestaat sinds 2002 een wetenschappelijke samenwerkingsovereenkomst, die is gericht op enerzijds statistische en mathematische ondersteuning van DIDE aan SHM bij de analyse van observationele cohort data en anderzijds de uitvoering van het HIV-registratieprogramma. Een belangrijk doel van het onderzoeksprogramma van DIDE is om bij te dragen aan het verkrijgen van meer inzicht, in het samenspel van variabelen die het typische beloop van een infectie in een individuele gastheer en die het beloop van een infectie in een bevolkingsgroep bepalen. Voor het beantwoorden van dergelijke onderzoeksvragen zijn ondermeer technieken nodig, zoals de bestudering van de eigenschappen van non-lineaire differentiaalvergelijkingen, naast de bewerking en analyse van grote datasets afkomstig uit studies, zoals uitgevoerd door de SHM, naar transmissie en beheersing van een infectie in bevolkingsgroepen. Binnen deze samenwerking is in 2007 het onderzoek naar het beloop van de HIV epidemie onder homoseksuele mannen afgerond. Studies over de veranderingen in de epidemie bij de heteroseksuele populatie, maar ook de dynamiek van HIV, waaronder de 'overdraagbaarheid' van het HIV set-point en studies naar HIV superinfectie werden voortgezet.

ART CC

De Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration (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 werd begonnen om de prognose te kunnen schatten van therapieaïeve patiënten die met

cART begonnen. Frank de Wolf is hoofdonderzoeker vanuit de SHM voor deze samenwerking. ART-CC wordt gefinancierd door de Medical Research Council van het Verenigd Koninkrijk en het tweede, zeer succesvolle programma is in 2006 afgerond. Voor de komende jaren is er nieuwe en substantiële ondersteuning ontvangen van de MRC (Verenigd Koninkrijk).

D:A:D

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 anti-retrovirale middelen en dan met name HIV-protease remmers. Inmiddels is besloten ook andere samenwerkingen in studie te nemen. Professor D.J. Lundgren (Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark) coördineert de studie en Prof. Dr. Peter Reiss (afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam) is hoofdonderzoeker voor ATHENA/SHM bij deze studie. De wijze waarop de D:A:D wordt voortgezet is thans onderwerp van discussie.

EuroSIDA

EuroSIDA is reeds lang bestaand samenwerkingsverband tussen een aantal Europese HIV klinieken, waaronder –voor Nederland– het AMC. Op verzoek van de PI van EuroSIDA, Prof. Dr. Peter Reiss, voert de SHM de dataverzameling van het AMC deel van EuroSIDA uit.

COHERE

COHERE is een unieke samenwerking van cohorten in Oost en West Europa die voorziet in het beantwoorden van wetenschappelijke vragen waarvoor een grote steekproef nodig is. De missie is om epidemiologisch onderzoek te doen naar de prognose en het behandelresultaat van HIV geïnfecteerden van alle leeftijden over heel Europa. Belangrijk basisprincipe voor

COHERE is dat het onderzoek coördineert en uitvoert dat niet door individuele cohorten of bestaande cohort samenwerkingsverbanden kan worden gedaan.

In totaal 33 cohorten vanuit 30 verschillende Europese landen dragen longitudinaal verzamelde gegevens bij van 6.410 kinderen, 246.600 volwassenen en 28.000 moeder en kind paren. Er zijn twee regionale coördinatiecentra ingericht: één in Bordeaux en één in Kopenhagen.

In 2007 heeft een proof-of-concept project de waarde van COHERE aangetoond, dat is afgerond met een publicatie over het effect van leeftijd op de werking van cART. Naast het Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) in Frankrijk, heeft de Stichting HIV Monitoring voor € 50.000 aan COHERE bijgedragen.

Overige COHERE studies worden voortgezet:

- a. Een tweede studie betreft die naar HIV gerelateerde lymfomen sinds de introductie van cART. Dit project werd gehonoreerd met een Zwitserse Bridge Award van € 156.000 in oktober 2006 en het bestudeert veranderingen in het optreden van met AIDS gerelateerde Non-Hodgkin Lymfomen (NHL) en de ziekte van Hodgkin.
- b. De derde studie, gesubsidieerd door de MRC in Groot-Brittannië, bekijkt het risico op virologisch falen voor drie klassen van antivirale middelen bij therapie naïeve patiënten die startten met HAART (PLATO 2). Dit project heeft tot doel patiënten te bestuderen met 'extensive triple class (virological) failure' (ETCF), waarbij incidentie en prevalentie van ETCF, optreden van resistentie, veranderingen in virale load en geneesmiddelen geschiedenis zullen worden beschreven.

De laatste twee studies laten zien dat een modulaire aanpak voor de financiering van projecten in COHERE

mogelijk is. Ook voor een aantal andere projecten in de COHERE agenda wordt nu naar een dergelijke vorm van financiering gezocht.

Voorwaarde voor een financiële bijdrage van de Stichting HIV Monitoring en van de ANRS aan COHERE was dat het executive committee en het steering committee zou zoeken naar financiering via de Europese Unie. Een belangrijke stap in dat verband is dat COHERE onderdeel is geworden van het European Coordinating Committee for the Integration of Ongoing Coordination Actions (CAs) Related to Clinical, Virological and Epidemiological HIV Research: EUROCORD. EUROCORD bestaat uit vier Coordination Actions die via het 6e Framework van de EU vanaf maart 2006 worden gefinancierd voor een periode van 4 jaar: CASCADE, EuroHIV resistance, EuroSIDA en PENTA/ECS. De hoofdonderzoekers van deze vier CAs hebben samen met de voorzitter van COHERE een commissie gevormd met als taken:

- het opzetten en uitwerken van gezamenlijk onderzoek te vereenvoudigen;
- te werken aan een integratie/harmonisatie van de vier CAs met als doel een robuuste organisatie krijgen voor een gemeenschappelijk platform in 2009 (dat is tegen de tijd dat de huidige financiering uitgeput zal zijn en FP7 in werking zal treden);
- samenwerking te bewerkstelligen met bestaande netwerken die door de Europese Commissie gesubsidieerd worden.

Tables and

and figures

	2007 data points	2006 data points	2005 data points	2004 data points
Manual data collection in 2007				
HIV infected adults				
Anamneses	53359	56700	64062	126924
Follow-up	4316778	3615436	3325594	2575088
End of follow-up	11561	13043	8691	7799
Laboratory results	7124209	7112151	5961439	5760663
Subtotal	11505907	10797330	9359786	8470474
HIV infected children				
Anamneses	1051	1750	4148	1425
Follow-up	168704	314136	311260	75263
End of follow-up	63	165	75	0
Laboratory results	441003	536153	809088	261036
Subtotal	610821	852204	1124571	337724
Pregnancies				
Anamneses	1275	3876	3648	0
Follow-up and end of pregnancies	12020	37216	35540	0
Laboratory results	10532	42905	31332	0
Subtotal	23827	83997	70520	0
Additional data				
Causes of death (number of patients)	128	164	27	1
Cardiovascular accidents (numbers)	81	151	108	45
Subtotal additional data	209	315	135	46
Total manual collection	12140764	11733846	10555012	8808244
Increase (%) manually collected data	3	11	20	
Automated data collection in 2007				
Number of lab results	119668	95685		
Lab-Link from total laboratory results (%)	2	1		
Increase (%) Lab-Link data	25			
Total	12260432	11829531	10555012	8808244
Increase (%) total data	4	12	20	
Number of patients in follow-up	11666	10275	9399	8537
Increase (%) patients in follow-up	14	9	10	

Table 1: Data collection results 2004-2007

HIV treatment centre	>365 days		<365 days	
	2007	2006	2007	2006
MC Alkmaar	1%	1%	7%	1%
AMC Amsterdam	2%	0%	19%	1%
OLVG Oosterpark Amsterdam	2%	0%	8%	0%
Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam	2%	2%	26%	3%
St Lucas Andreas Ziekenhuis Amsterdam	0%	0%	39%	0%
Stichting MC Jan van Goyen Amsterdam	0%	0%	20%	0%
VUMC Amsterdam	59%	0%	31%	0%
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	0%	0%	19%	0%
HAGA (Leyenburg) Den Haag	0%	0%	11%	1%
MC Haaglanden (Westeinde) Den Haag	24%	7%	22%	15%
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	6%	1%	8%	4%
MC Twente Enschede	1%	0%	7%	1%
UMCG Groningen	0%	9%	28%	12%
Kennemer Gasthuis (EG) Haarlem	0%	0%	28%	0%
MCL Leeuwarden	23%	2%	23%	2%
LUMC Leiden	0%	0%	5%	0%
AZM Maastricht	3%	1%	39%	0%
UMC St Radboud Nijmegen	1%	1%	17%	1%
Erasmus MC Rotterdam	1%	1%	58%	2%
MC Rijnmond-Zuid Rotterdam	1%	0%	17%	0%
St Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	1%	2%	22%	3%
UMCU Utrecht	0%	0%	12%	0%
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	2%	1%	14%	1%
Isala klinieken (Sophia) Zwolle	2%	2%	20%	2%
Total	5%	1%	21%	2%

Table 2: Percentage of patients being followed in each treatment centre with average data collection backlog of more than and fewer than 365 days

Selection criteria for quality checks in 2007	2007	2006	2005	2004
random selection of adverse events data	2	1	0	0
random selection of antiretroviral data	3	13	6	0
random selection of baseline data	52	17	7	1
random selection of CDC events data	2	11	0	0
random selection of co-medication data	0	2	0	0
random selection of all patient data	1	17	87	118
random selection of data from last year of follow-up	0	38	126	203
Total random selection	60	99	226	322
Change from the year before (%)	-39	-56	-30	
inconsistencies adverse events data	30	69	1	0
inconsistencies in antiretroviral data	1	18	3	0
inconsistencies in baseline data	362	97	161	0
priority analyses baseline data	207	0	0	0
inconsistencies in CDC events data	122	289	0	0
inconsistencies in co-medication data	7	17	0	0
inconsistencies in laboratory data	18	5	0	0
Total consistency checks	747	495	165	0
Change from the year before (%)	51	200		
Pregnancies	0	129	10	0
cardiovascular accidents total	92	151	108	45
myocardial infarction	17	31	33	14
coronary angioplasty/stenting	10	35	12	5
coronary artery by-pass grafting	0	5	4	5
diabetes mellitus	40	55	37	16
Stroke	25	25	22	5
causes of death 100% of cases	128	164	27	1
Total checks morbidity and causes of death	220	444	145	46
Change from the year before (%)	-50	206	215	
Personal coaching of data collectors	268	216	0	0
Change from the year before (%)	24			
Total	1295	1254	536	368
Increase (%)	3	134	46	

Table 3: Number of patient files checked by data monitors per selection criterion

HIV Treatment Centre	Total		Alive		Dead		AIDS		Follow-up (incl. dead)		Lost to follow-up in 2007		Dead before 2007	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AMC Amsterdam	2169	15.1	1972	90.9	197	9.1	667	30.8	1788	82.5	198	9.2	183	8.5
OLVG Amsterdam Oosterpark	1991	13.9	1816	91.2	175	8.8	587	29.5	1663	83.6	172	8.7	156	7.9
OLVG Amsterdam Prinsengracht	41	0.3	9	22	32	78	30	73.2	0	0	9	22	32	78.1
EMC Rotterdam	1481	10.3	1360	91.8	121	8.2	397	26.8	1196	80.8	175	11.9	110	7.5
UMCU Utrecht	1025	7.2	941	91.8	84	8.2	296	28.9	859	83.9	94	9.2	72	7.1
Slotervaart Zkh Amsterdam	737	5.2	648	87.9	89	12.1	240	32.6	599	81.3	57	7.8	81	11
St Elisabeth Zkh Tilburg	606	4.3	577	95.2	29	4.8	146	24.1	506	83.5	72	11.9	28	4.7
UMCG Groningen	578	4.1	541	93.6	37	6.4	173	29.9	485	84	59	10.3	34	5.9
MC Haaglanden Westeinde Den Haag	543	3.8	501	92.3	42	7.7	132	24.3	330	60.8	176	32.5	37	6.9
Haga Zkh Leyenburg Den Haag	513	3.6	474	92.4	39	7.6	160	31.2	395	77	83	16.2	35	6.9
AZM Maastricht	507	3.6	441	87	66	13	127	25	377	74.4	65	12.9	65	12.9
LUMC Leiden	432	3	403	93.3	29	6.7	116	26.9	364	84.3	42	9.8	26	6.1
Jan van Goyen Kliniek Amsterdam	428	3	409	95.6	19	4.4	69	16.1	384	89.8	27	6.4	17	4
UMC St Radboud Nijmegen	415	2.9	372	89.6	43	10.4	131	31.6	343	82.7	31	7.5	41	9.9
Rijnstate Zkh Arnhem	408	2.9	365	89.5	43	10.5	110	27	339	83.1	32	7.9	37	9.1
VUMC Amsterdam	360	2.5	314	87.2	46	12.8	122	33.9	264	73.4	52	14.5	44	12.3
MST Enschede	308	2.2	276	89.6	32	10.4	91	29.5	246	79.9	31	10.1	31	10.1
Catharina Zkh Eindhoven	303	2.2	293	96.7	10	3.3	59	19.5	252	83.2	42	13.9	9	3
Kennemer Gh Haarlem	273	1.9	242	88.6	31	11.4	76	27.8	221	81	24	8.8	28	10.3
MC Rijnmond-Zuid, Rotterdam	264	1.9	253	95.8	11	4.2	72	27.3	241	91.3	17	6.5	6	2.3
Isala klinieken Sophia Zwolle	209	1.5	205	98.1	4	1.9	36	17.2	185	88.6	20	9.6	4	2
St Lucas Andreas Zkh Amsterdam	192	1.4	169	88	23	12	67	34.9	160	83.4	12	6.3	20	10.5
MC Alkmaar	185	1.3	170	91.9	15	8.1	52	28.1	154	83.3	17	9.2	14	7.6
MCL Leeuwarden	176	1.3	161	91.5	15	8.5	43	24.4	111	63.1	56	31.9	9	5.2
Zkh Walcheren Vlissingen	87	0.7	79	90.8	8	9.2	26	29.9	67	77.1	12	13.8	8	9.2
EMC Sophia Kinderziekenhuis	64	0.5	64	100	0	0	20	31.3	51	79.7	13	20.4	0	0
Emma Kinderziekenhuis AMC	58	0.5	58	100	0	0	17	29.3	57	98.3	1	1.8	0	0
Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU	52	0.4	52	100	0	0	11	21.2	43	82.7	9	17.4	0	0
Beatrix kinderkliniek Groningen	7	0.1	7	100	0	0	2	28.6	0	0	7	100	0	0
Total patients Dutch HIV treatment centres	14412	100	13172	91.4	1240	8.7	4075	28.3	11680	81.1	1605	11.2	1127	7.9
Netherlands Antilles	304		246	80.9	58	19.1	76	25	227	74.7	47	15.5	30	9.9

Table 4: Total number of HIV-infected patients followed at the HIV treatment centres in the Netherlands and the Netherlands Antilles and registered and monitored on 31 December 2007 by the HMF

HIV Treatment Centre	Total		Alive		Dead		AIDS		Follow-up (incl. dead)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
OLVG Amsterdam Oosterpark	197	15.4	192	97.5	5	2.5	25	12.7	197	100
AMC Amsterdam	174	13.6	172	98.9	2	1.1	19	10.9	174	100
EMC Rotterdam	123	9.6	119	96.7	4	3.3	19	15.4	123	100
UMCU Utrecht	105	8.2	104	99	1	1	18	17.1	105	100
MC Haaglanden Westeinde Den Haag	69	5.4	69	100	0	0	3	4.3	69	100
UMCG Groningen	68	5.3	68	100	0	0	8	11.8	68	100
St Elisabeth Zkh Tilburg	53	4.2	53	100	0	0	4	7.5	53	100
Rijnstate Zkh Arnhem	46	3.6	46	100	0	0	2	4.3	46	100
AZM Maastricht	45	3.5	45	100	0	0	7	15.6	45	100
UMC St Radboud Nijmegen	37	2.9	36	97.3	1	2.7	3	8.1	37	100
St Lucas Andreas Zkh Amsterdam	36	2.8	36	100	0	0	6	16.7	36	100
MC Rijnmond-Zuid Rotterdam	36	2.8	35	97.2	1	2.8	5	13.9	36	100
Catharina Zkh Eindhoven	31	2.5	31	100	0	0	4	12.9	31	100
St MC Jan van Goyen Amsterdam	29	2.3	29	100	0	0	0	0	29	100
Haga Zkh Leyenburg Den Haag	28	2.2	27	96.4	1	3.6	2	7.1	28	100
LUMC Leiden	27	2.1	26	96.3	1	3.7	5	18.5	27	100
Kennemer Gh Haarlem	27	2.1	27	100	0	0	2	7.4	27	100
Isala klinieken Sophia Zolle	27	2.1	27	100	0	0	2	7.4	27	100
Slotervaart Zkh Amsterdam	25	2	24	96	1	4	4	16	25	100
MCL Leeuwarden	24	1.9	20	83.3	4	16.7	2	8.3	24	100
MST Enschede	22	1.8	22	100	0	0	5	22.7	22	100
VUMC Amsterdam	21	1.7	21	100	0	0	1	4.8	21	100
MC Alkmaar	21	1.7	21	100	0	0	5	23.8	21	100
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	3	0.3	3	100	0	0	1	33.3	3	100
Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU	6	0.5	6	100	0	0	0	0	6	100
Emma Kinderziekenhuis AMC	6	0.5	6	100	0	0	0	0	6	100
EMC Sophia Kinderziekenhuis	1	0.1	1	100	0	0	1	100	1	100
Total patients Dutch HIV treatment centres	1287	100	1266	98.4	21	1.7	153	11.9	1287	100
Netherlands Antilles	75	100	48	64	27	36	23	30.7	75	100

Table 5: Total number of new HIV-infected patients followed at the HIV treatment centres in the Netherlands and the Netherlands Antilles and registered and monitored in 2007 by the HMF

	Year of first cART regimen							
	2005		2006		2007		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Total number of patients commencing first cART regimen	853	100.0	778	100.0	758	100.0	2389	100.0
TDF/FTC/EFV	114	13.4	187	24.0	335	44.2	636	26.6
AZT/3TC/LOP/r	140	16.4	73	9.4	64	8.4	277	11.6
3TC/TDF/EFV	150	17.6	107	13.8	16	2.1	273	11.4
3TC/ABC/EFV	41	4.8	44	5.7	31	4.1	116	4.9
TDF/FTC/LOP/r	19	2.2	31	4.0	65	8.6	115	4.8
TDF/FTC/NVP	10	1.2	24	3.1	66	8.7	100	4.2
TDF/FTC/ATV/r	19	2.2	31	4.0	49	6.5	99	4.1
AZT/3TC/NFV	47	5.5	35	4.5	12	1.6	94	3.9
AZT/3TC/NVP	50	5.9	14	1.8	17	2.2	81	3.4
3TC/TDF/NVP	40	4.7	34	4.4	3	0.4	77	3.2
AZT/3TC/EFV	41	4.8	26	3.3	5	0.7	72	3.0
AZT/3TC/LOP/r/EFV	16	1.9	20	2.6	15	2.0	51	2.1
3TC/TDF/LOP/r	27	3.2	11	1.4	4	0.5	42	1.8
ABC/3TC/LOP/r	12	1.4	14	1.8	14	1.8	40	1.7
AZT/3TC/ABC/EFV	26	3.0	10	1.3	1	0.1	37	1.5
3TC/TDF/ATV/r	10	1.2	24	3.1			34	1.4
AZT/3TC/ABC/LOP/r	24	2.8	5	0.6	4	0.5	33	1.4
AZT/3TC/SAQ/r	4	0.5	13	1.7	5	0.7	22	0.9
TDF/FTC/EFV/LOP/r			6	0.8	15	2.0	21	0.9
3TC/ABC/NVP	3	0.4	8	1.0	6	0.8	17	0.7
3TC/TDF/EFV/LOP/r	9	1.1	2	0.3			11	0.5
Other	51	6.0	59	7.6	31	4.1	141	5.9

Table 6: Most frequently used initial cART combination 2005-2007. (cART=combination antiretroviral therapy, TDF=tenofovir, FTC=emtricitabine, AZT=zidovudine, 3TC=lamivudine, ABC=abacavir, EFV=efavirenz, NVP=nevirapine, LOP/r=lopinavir/ritonavir, ATV/r=atazanavir/ritonavir, NFV=nelfinavir, SAQ/r=saquinavir/ritonavir)

Laboratory	Number of sequences obtained		
	before 2007	in 2007	total
AMC, Amsterdam	2244	387	2631
UMCU, Utrecht	1836	0	1836
LUMC, Leiden	569	88	657
EMC, Rotterdam	346	77	423
VUMC, Amsterdam	203	41	244
Sanquin, Amsterdam	285	0	285
Total	5483	593	6076

Table 7: Number of HIV-1 RT and protease sequences generated by virological laboratory and registered on 31 December 2007 with the HMF

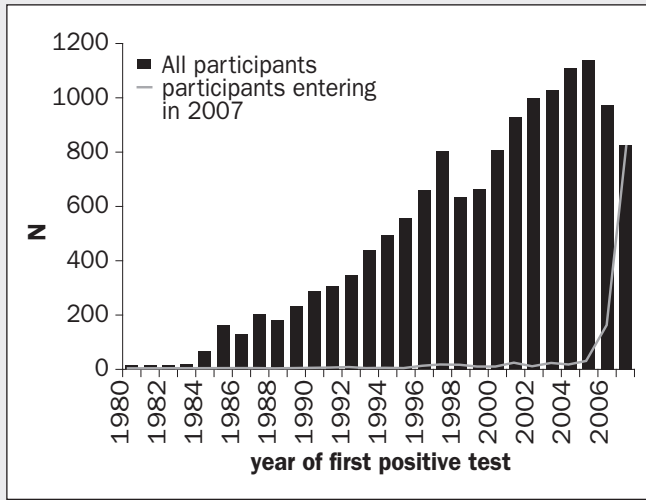


Figure 1: Absolute number of patients per year of HIV diagnosis registered and monitored (bars) and the number of patients per year of diagnosis registered and monitored for the first time in 2007

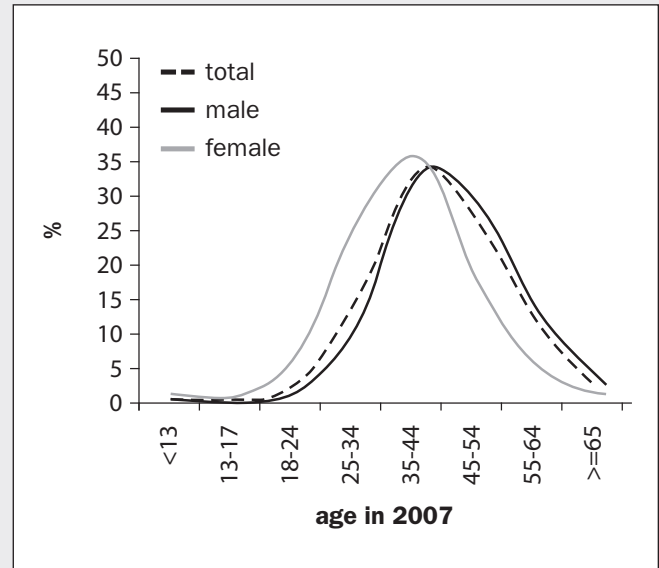


Figure 3: Age at diagnosis of the registered and monitored population

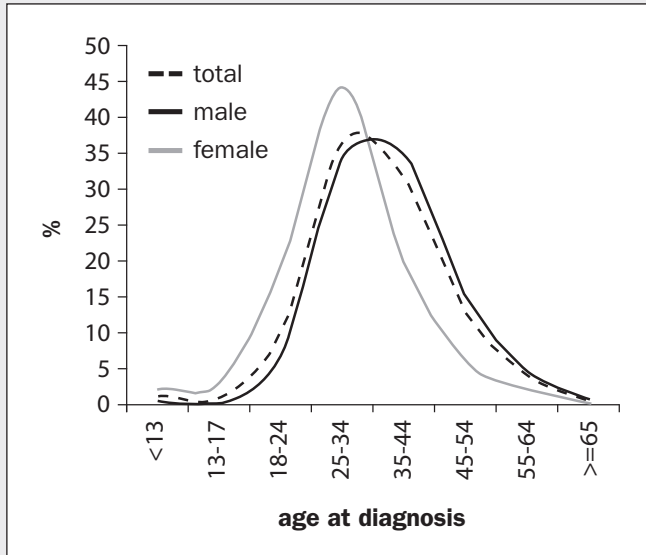


Figure 2: Age distribution of the registered and monitored population at HIV diagnosis

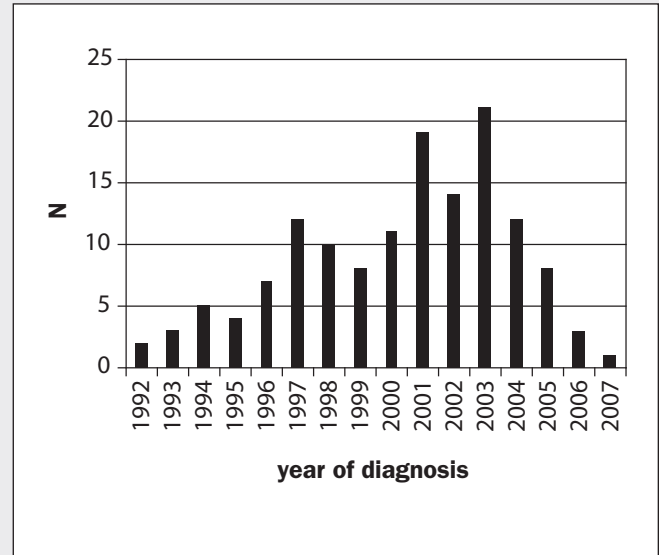


Figure 4: Absolute number of children registered and monitored per year of HIV diagnosis

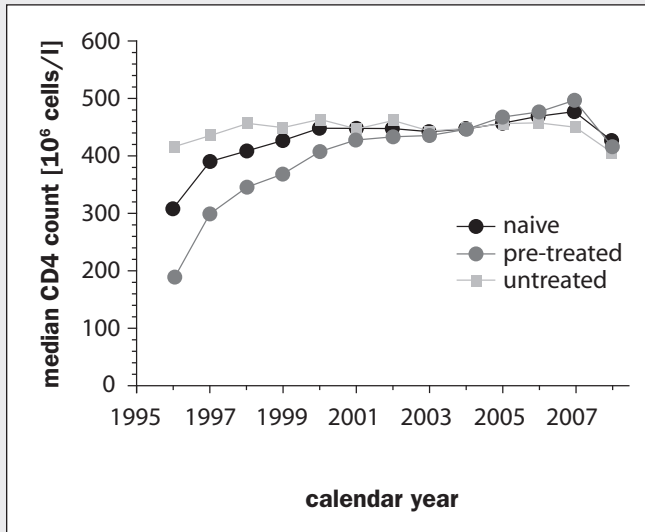


Figure 5: Median CD4 cell counts over time in antiretroviral-therapy-naïve and pre-treated patients on cART and in untreated patients

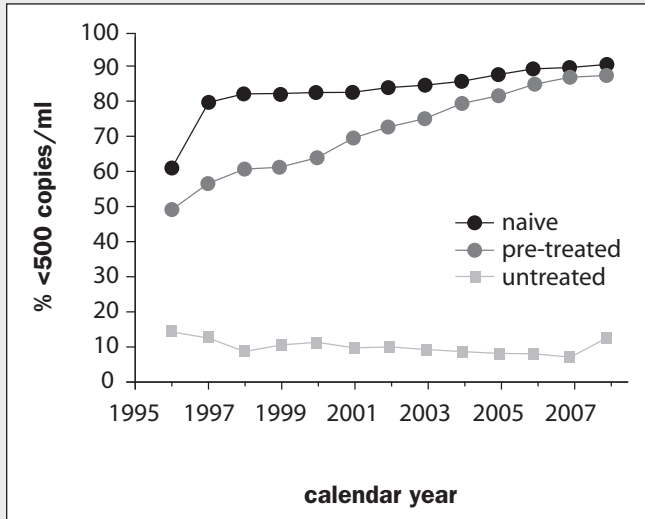


Figure 6: Percentage of antiretroviral-therapy-naïve, pre-treated and untreated patients with HIV-RNA plasma concentrations of less than 500 copies per ml



nchiv

1st Netherlands Conference
on HIV Pathogenesis,
Prevention and Treatment

AMSTERDAM
28 NOV 2007

NCHIV, de nationale conferentie over HIV pathogenese, preventie en behandeling werd georganiseerd op 28 november 2007 in Amsterdam door de Stichting HIV Monitoring, in samenwerking met Stichting Sanquin, het CPCD van het AMC te Amsterdam, de NVAB, het RIVM en het Aidsfonds. NCHIV bleek de behoefte te vervullen aan een platform waar onderzoekers en onderzoeksgroepen van verschillende instituten hun resultaten konden presenteren met betrekking tot fundamenteel en toegepast HIV/AIDS onderzoek op nationaal niveau. NCHIV zal worden voortgezet in 2008.

nchiv

1st Netherlands Conference
on HIV Pathogenesis,
Prevention and Treatment

AMSTERDAM
28 NOV. 2007

NCHIV, the national conference on HIV pathogenesis, prevention and treatment was organised in Amsterdam on 28 November 2007 by the HMF in collaboration with the CPCD of the AMC in Amsterdam, the Sanquin Blood Supply Foundation, the NVAB, the Dutch AIDS Fund and the RIVM. NCHIV appeared to fulfil a need for a platform enabling researchers and research groups of various institutes to present results of basic and applied HIV/AIDS research on a national level and will be continued in 2008.



Eng

fish

Introduction

As of 31 December 2007, a total of 14,412 HIV-positive persons in the Netherlands was registered in the ATHENA (AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands) national HIV registration and monitoring database. This accounts for an additional number of 1206 persons registered in 2007. Of the new registrations, 816 persons were diagnosed with HIV in 2007, 312 were diagnosed before 2007 and of 78 the date of diagnosis was unknown or has not been registered yet. The increase in the number of persons diagnosed in 2007 was smaller than in 2006, although this might change after entry of the date of diagnosis of patients recently included in the database.

In 2007 a total of 160 registered persons was younger than 18 years of age; eight new diagnoses were made in this age group in the course of 2007. Mortality rates and AIDS incidence rates have dropped every year since 1996 compared to the period before the introduction of highly active antiretroviral therapy (cART), but mortality rates are still higher as compared to the gender- and age-matched general population.

The majority of the patients in 2007 was infected with HIV type 1, whereas less than 1% had HIV type 2. The distribution among men and women had not changed substantially compared to 2006, with men comprising more than 77% of the HIV-infected population. Given this distribution of transmission risk groups, we conclude that in 2007 the HIV epidemic still mainly involved men having sex with men (MSM). There was a smaller, albeit slowly growing, proportion of patients infected through heterosexual contact. More than half of the heterosexually infected persons involved women. Intravenous drug use was registered less frequently (4.6%) as the mode of HIV transmission.

The age distribution at HIV diagnosis has not changed over time. The majority of the men was diagnosed with HIV between 25 and 44 years of age, and women between 18 and 34 years of age. Women were on average six years younger than men when first diagnosed with HIV. Other demographics of the infected population also had not changed: the majority of men originated from the Netherlands and was infected with a subtype B virus, whereas most women originated from sub-Saharan Africa and were infected with a non-B HIV subtype. On 31 December 2007, a total number of 113 pregnancies had been registered in the group of HIV-infected women.

Seventy-nine percent of the HIV-infected treated adults in 2007 was on (cART) and 19% was not being treated. In 2.5% the treatment status could not be classified as cART or was unknown; in most of these cases “unknown” meant that the treatment status had not yet been registered. Most of the untreated patients did not meet the criteria for starting cART. The combination of drugs used at the start of HIV treatment has changed since the introduction of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), when tenofovir and emtricitabine replaced the long-time standard of zidovudine and lamivudine.

Of the HIV-infected patients tested for either hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV) 9% had a chronic HBV infection and 12% had a chronic HCV infection. Co-infection with HBV and HCV was diagnosed in 0.9%. Almost 2% of the patients who tested positive was diagnosed with liver fibrosis, 3.2% with liver cirrhosis, and 0.2% with hepatocellular carcinoma. The risk of liver disease in HIV-positive patients with a co-infection was higher than in a comparable group without a co-infection.

In the scientific report for 2007, published by the HIV Monitoring Foundation (HMF) on 1 December 2007,

World AIDS Day, the most important developments in the course of the HIV epidemic in the Netherlands were presented. One important finding was that the HIV epidemic amongst men having sex with men, is not under control. Although large-scale cART has played an important role in limiting HIV transmission, the gains made through cART have been more than offset by an increase in the net transmission rate. Had this not occurred, the epidemic would have been in decline. The net transmission rate is largely determined by awareness of infection status and transmission risk behaviour. Especially those who are unaware of their infection status contribute substantially to the spread of HIV. Shortening the time period between infection and diagnosis of HIV, together with the timely start of cART, would probably contribute substantially to containing the epidemic.

We also reported the somewhat ignored fact that HIV-infected individuals still die of their infection, albeit less often than before the introduction of cART. Since 1996, when cART was introduced, 1127 deaths were recorded, corresponding with an average mortality rate of 1.43 (95% confidence interval [CI] 1.35–1.52) deaths per 100 person-years. The mortality slightly decreased over time ($p=0.008$), from 1.95 (95% CI 1.55–2.41) in 1997 to 1.23 (0.87–1.68) in 2007. The mortality rate currently reported for 2007 is higher than for 2006, although the data collection for 2007 (and, for some treatment centres, also for 2006) has yet to be completed.

Interestingly, the causes of death in the majority of cases were related to HIV infection and AIDS during the first seven years after the start of cART; causes classified as non-HIV-related were the most prevalent thereafter. In comparison to the age- and gender-standardised incidence in the general Dutch population, the overall incidence of cancer-related

deaths after starting cART was five times higher and the incidence of non-AIDS-defining cancers was two times higher amongst the HIV-infected population.

Despite the importance of starting cART when CD4 counts are still above 200 cells/mm³, more than half of all patients started cART below that threshold. The median CD4 cell count in the whole AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) population at start of cART was below 200 cells/mm³, although 65% of the patients presented early enough for HIV care.

We estimate that the HIV-infected population in the Netherlands aged between 15 and 50 years – including those unaware of their infection – amounts to 18,500 individuals. In our analysis of the size and age distribution of our registered population, we found that 6944 patients in the data and 6992 in the model were aged between 15 and 50 years. This implies that more than 60% of the HIV-infected patients are not yet in follow-up and thus, most likely, not yet aware of their HIV infection. The HIV-infected population in follow-up in 2015 is expected to be 3.3 times larger than the population in 2000, or 2.0 times larger than the population in 2005. The number of patients more than 50 years of age is predicted to increase by a factor of 6.3, whereas the number of patients less than 30 years of age is expected to increase by a factor of 1.5.

Treatment of the disease will be complicated by the increasing age of the HIV-infected population. In older patients, the potential for restoration of CD4 cells is generally less favourable than in younger patients and age-related diseases and other non-HIV-related illnesses will complicate the treatment of HIV. In addition, tolerability and safety of antiretroviral drugs in older HIV-infected patients may be less, and drug-drug interactions between antiretroviral drugs and other age-related medication may occur.

An HIV-infected population twice the size of the population currently being followed in the Netherlands might be expected to put a substantial strain on HIV healthcare. In an earlier study, we estimated that one year of treatment for an HIV-infected individual costs 12,500 euro. Hence, when the per capita costs and the population size are multiplied, the cost of HIV treatment will increase from 115 million euro annually in 2005 to 230 million euro in 2015.

The yearly report on the HIV epidemic in the Netherlands is based on the prospective collection of data on HIV-infected persons that are being followed in the 24 HIV treatment centres and subcentres and in the 4 paediatric HIV centres.

Quality control of the collected data is further concentrated to include essential information for data analyses. For that purpose, data-consistency checks are performed to select specific data items for quality control. Some of the data items (for example, cause of death) are now checked in 100% of cases. Finally, about 1% of the data are randomly selected for quality control.

The backlog in data entry in the database increased in 2007 with 5% compared to 2006. This increase is due to substantial backlogs in data entry in only a few HIV treatment centres. Measures have been taken to improve the data entry efficiency in these centres, largely by appointing specifically trained and dedicated staff from the office of the HMF.

The HMF's mission is to study the natural history of HIV and the effects of treatment, as well as to further the knowledge and understanding of the HIV epidemic and the course of HIV infection in both treated and untreated patients. In addition, the HMF monitors and contributes to the quality of HIV care. One important

way in which the HMF seeks to accomplish its mission is by making data available for HIV/AIDS-related research. To support the use of these data, an accurate and periodically updated description of the HIV-infected population from which the HMF draws its data is of great importance. The annual scientific reports provide such a description.

The HMF continues to participate in studies performed within the framework of the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), which encompasses 16 cohorts from various European countries, the United States and Canada. For ART-CC, the only data used are those obtained from patients starting cART without previous antiretroviral drug use. Studies have been performed on the changing life expectancy, different mortality rates after various AIDS-defining events, and the prognostic importance of the most recent CD4 cell count and of anaemia, as well as differences in the short-term virologic effect of various cART regimens.

In addition to ART-CC, a new European collaboration among observational cohorts was started two years ago. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) conducts epidemiologic research on the prognosis and outcome of HIV in the infected population and focuses on scientific questions that require large sample sizes of patients to answer its questions. The first research project on the effect of age on cART outcomes has been finalised and other projects have been started.

The HMF participates in the D:A:D study (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs), a highly successful collaboration between cohorts with the aim to detect and study side effects and toxicity of antiretroviral treatment at an early stage. In addition, the HMF supports the participation in EuroSIDA, a long-standing collaboration in which the AMC in

Amsterdam participates. Finally, substantial contributions are made through the Amsterdam Cohort Studies to CASCADE, an EU-funded collaborative study using data and materials of HIV seroconverters.

The long-standing collaboration with the Department of Infectious Disease Epidemiology of the Medical Faculty of Imperial College London has resulted in a model analysing the impact of large-scale administration of cART on the epidemic in the Netherlands and, recently, in a model comparing quality of care among hospitals in the Netherlands. Another study is examining the variation in HIV-1 plasma RNA set-points and the clustering around those set-points that maximise the transmission potential. In addition, after last year's report on transient viraemia during cART, the collection of data and development of a mathematical model assessing the impact of superinfection has been started.

The HIV/AIDS treating physicians, together with the HMF data collection staff in the HIV treatment centres throughout the Netherlands, are crucial for the work of the HMF. After transmission of data to the national HMF database, quality control is established by the HMF's data monitors. Data preparation and analyses are performed by the staff and assistant researchers of the HMF's analysis unit; this unit is essential for the execution of the registration and research programmes of the HMF and for the support of groups who have approval to use data from the ATHENA dataset.

In addition to its yearly scientific report and for the first time since its foundation, the HMF presented its contribution to further the understanding of the course of the HIV infection, the effect of antiretroviral treatment and the epidemic of HIV at a national conference. This national conference on HIV pathogenesis, prevention and treatment (NCHIV) was organised in Amsterdam on 28 November 2007 by the HMF in

collaboration with the Centre for Poverty-related Communicable Diseases (CPCD) of the AMC in Amsterdam, the Sanquin Blood Supply Foundation, the Netherlands Association of AIDS Treating Physicians (NVAB), the Dutch AIDS Fund and the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). NCHIV appeared to fulfil a need for a platform enabling researchers and research groups of various institutes to present results of basic and applied HIV/AIDS research on a national level and will be continued in 2008.

*Amsterdam, 29 March 2008,
Dr. Frank de Wolf, director*

Financia

Annual report

Financial report

Income

HIV registration and monitoring in the Netherlands

The budget of the HIV Monitoring Foundation for 2007, established on 18 July 2006 by the Board of Trustees, was approved on 1 September 2006 by the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport. On the same day, the Netherlands Healthcare Authority was asked by the Minister to adapt the relevant policy for HIV monitoring for the year 2007 on the basis of this budget.

The 2007 budget formed the basis for the allowance (through the Health Tariff Board) of a total of € 2,386,060 to be divided into 23 parts, providing € 103,741.74 for each centre. This sum was accounted for by the HMF.

The total budget for 2007, established at € 2,386,060, included a variable and a fixed component. The variable part of the budget was based on a total of 10,597 patients (10,448 adults and 149 children) who, as of 1 June 2006, were registered as active and were being monitored. That represents an increase of 10.1% compared to the number of patients (9,625) in active follow-up as of 1 June 2005. The increase in the number of patients influences the variable part of the budget of 2007.

The fixed part of the budget was indexed on the level of 2005 as determined by the Health Tariff Board for other expenses (1.42%) and according to the academic hospital 2006 collective labour agreement for the personnel expenses (1.5%).

Together with the increase in the number of patients, the total budget for registration and monitoring of HIV-infected patients living in the Netherlands increased with 10.1% compared to 2006.

HIV monitoring-related projects

Additional income was obtained from the D:A:D study (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs), the EuroSIDA study, and other projects (such as the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration).

For the D:A:D study, additional data from patients are collected and 100% quality-controlled. In 2007, the HMF received compensation from the Hvidovre University Hospital for the eighth data merge in the amount of € 209,764. The HMF also received the sum of € 25,095 from this hospital for the registration of D:A:D-related events; this compensation is reserved for those HIV treatment centres that reported D:A:D-related events and will be paid fully in 2008.

Since 2005, the HMF is responsible for governing and administering the Amsterdam Cohort Studies (ACS). In compliance with the 2007 budget for the Amsterdam Cohort Studies, € 543,316 was invoiced at the National Institute for Public Health and the Environment. Eighty percent of this budget has already been received by the HMF; the remaining 20% will be invoiced after approval of the final account for the year 2007 for this specific project. The HMF has invoiced € 50,000 to the Universitair Medisch Centrum Utrecht, conforming to the ACS budget.

Expenditures

Expenditures are of the following three types:

The donation to the HIV treatment centres for data collection and entry in the database

A sum of € 79.60 per patient was transferred to the HIV treatment centres in 2007.

The contributions to the HIV treatment centres were paid for 2007 on the basis of the total number of patients that were in active follow-up on 31 December 2006. In that way, the HIV treatment centres with a backlog

in data collection received less of the budgeted amount than the hospitals without a backlog. To eliminate this backlog, a few hospitals, per their own request, received assistance from the HMF with the collection of data. The personnel costs that the HMF incurred for that purpose were charged to these hospitals. In 2007, to give the HIV treatment centres a positive stimulus to reduce their backlog, the payment for the number of patients in active follow-up as of 31 December 2007 was re-calculated. Because of this re-calculation, the HMF paid an additional € 67,961 for the collection of patient data and the storage of patients' plasma.

The centres that outsourced data collection and entry to the HMF (AMC-UvA, OLVG, UMCL, Ziekenhuis Walcheren and Ziekenhuis Rijnstate) did not receive a contribution for data collection. However, the HMF did make a contribution to cover the costs for sampling and storage of patients' plasma; in total, € 149,623 was transferred to the HIV treatment centres to cover the costs for sampling and storage.

Personnel costs

Personnel costs were the largest expenditure for the HMF. On average, the workforce throughout 2007 consisted of 23.04 full-time equivalents (fte's), which differed from the budgeted 22.96 fte's. In addition, 1 fte was completely in charge of the HIV-related projects.

Material costs

In addition to the expenditure for personnel, there were expenditures for licensing and maintenance of the database as well as additional operating costs. The costs for database management were classified in this entry.

The Amsterdam Cohort Studies

The HMF is responsible for the ACS. In addition to the financial contributions of the Sanquin Foundation,

the Municipal Health Service of Amsterdam, and the Academic Medical Hospital of the University of Amsterdam, the Ministry of Health, Welfare and Sport through the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) substantially supports the ACS by maintaining the collection of data and materials that have been obtained from HIV-infected patients since 1984. The RIVM contribution, according to the budget for that contribution, is transferred to the Sanquin Foundation, the Municipal Health Service of Amsterdam, and the Academic Medical Hospital of the University of Amsterdam, respectively.

Reservations

The state of affairs for the in 2006 preserved funds for COHERE and Host Genetics:

COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) involves 26 European observational cohorts. The expense for this project in 2007 was € 25,000.

Host Genetics is a project developed in collaboration with the Sanquin Foundation and the Academic Medical Centre of the University of Amsterdam (Prof. H. Schuitemaker and Prof. J.M.A. Lange). No expenses were incurred in 2007.

In November 2007 the HMF organised the First Netherlands Conference on HIV pathogenesis, prevention and treatment (NCHIV) in collaboration with the Sanquin Foundation, the Centre for Poverty-Related Communicable Diseases (CPCD), the Netherlands Association of AIDS Treating Physicians (NVAB), the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) and the Dutch AIDS Fund. The HMF allocated € 10,000 as organising partner for NCHIV 2007. The HMF has created an earmarked reserve of € 10.000 for NCHIV. Of this amount € 8.000 has been used.

Results

The conclusion based on the operating result is that the total cost of activities was kept within the income of the HMF. Activities related to HIV monitoring resulted in a deficit of € 20,789. This is due to the increase in personnel costs caused by rising numbers of HIV-infected patients actually registered and in follow-up.

Reserves

By the end of 2007, the total financial reserves of the HMF amounted to € 922,527. Of that amount, € 369,906 was earmarked for six months' salary payment for personnel involved in the regular HIV registration and monitoring activities. The remaining € 525,621 was earmarked for activities involving the D:A:D study, COHERE, and the Host Genetics project.

Balance sheet as of 31 December 2007 after allocation of results

Assets	<u>2007 (€)</u>	<u>2006 (€)</u>	Liabilities	<u>2007 (€)</u>	<u>2006 (€)</u>
Fixed assets			Capital and reserves		
Tangible fixed assets	52,668	41,880	General reserves	396,908	417,690
			Earmarked reserves D:A:D study	473,625	375,135
			Earmarked reserves COHERE	0	25,000
			Earmarked reserves Host Genetics	50,000	50,000
			Earmarked reserves NCHIV	2,000	0
	<u>52,668</u>	<u>41,880</u>		<u>922,533</u>	<u>867,825</u>
Current assets			Short-term liabilities		
Debtors and accrued assets	138,458	286,237	Creditors	417,272	367,179
Cash	1,744,856	1,468,819	Other short-term liabilities and accrued expenses	596,177	561,932
	<u>1,883,314</u>	<u>1,755,056</u>		<u>1,013,449</u>	<u>929,111</u>
Total assets	<u>1,935,982</u>	<u>1,796,936</u>	Total liabilities	<u>1,935,982</u>	<u>1,796,936</u>

Profit and Loss Account 2007

	<u>Result 2007 (€)</u>	<u>Budget 2007 (€)</u>	<u>Result 2006 (€)</u>
Subsidy HIV Monitoring	2,386,060	2,386,060	2,167,035
Profits NCHIV 2007	8,921	0	0
Subsidy Amsterdam Cohort Studies	543,316	543,316	532,032
Subsidy D:A:D study	209,764	104,960	203,150
Contribution event registration D:A:D study	25,095	0	36,683
Subsidy other projects	3,000	0	305
Subsidy EuroSIDA	3,766	1,495	3,250
Total net revenue	<u>3,179,922</u>	<u>3,035,831</u>	<u>2,942,455</u>
Expenses material storage	149,623	132,449	115,820
Expenses data collection	507,380	460,629	448,566
Expenses software	30,618	27,796	26,522
Expenses office costs	13,170	11,956	11,419
Expenses Amsterdam Cohort Studies	543,315	543,315	532,033
Expenses event registration D:A:D study	25,095	104,961	36,683
Expenses COHERE	75,000	0	25,000
Expenses EuroSIDA events	2,695	0	0
Expenses NCHIV 2007	8,000	0	0
Personnel expenses	1,425,012	1,368,795	1,322,142
Depreciation on tangible fixed assets	20,409	0	15,232
Other operation charges	373,684	384,435	372,197
Total operation costs	<u>3,174,001</u>	<u>3,034,336</u>	<u>2,905,614</u>
Operating result	<u>5,921</u>	<u>1,495</u>	<u>36,841</u>
Financial income and expenses	45,723	0	28,188
Miscellaneous income and expenses	3,053	0	4,241
Result	<u><u>54,697</u></u>	<u><u>1,495</u></u>	<u><u>69,270</u></u>

Organisatie

onal report

HIV Treatment Centres

In 2007, a total of 24 health institutes was acknowledged by the Minister of Health, Welfare and Sport as HIV treatment centre or subcentre. Four institutes were also recognised as paediatric HIV treatment centre.

HIV treatment (sub)centres:

Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar

Academisch Medisch Centrum at the University of Amsterdam, Amsterdam

Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen, Amsterdam

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, location Oosterpark and location Prinsengracht, Amsterdam

Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam

Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam

VU Medisch Centrum, Amsterdam

Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

HagaZiekenhuis, location Leyenburg, Den Haag

Medisch Centrum Haaglanden, location Westeinde, Den Haag

Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Medisch Spectrum Twente, Enschede

Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Kennemer Gasthuis, Haarlem

Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, location Clara, Rotterdam

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen

Isala Klinieken, location Sophia, Zwolle

Centres for the treatment and monitoring of paediatric HIV and AIDS:

Emma Kinderziekenhuis, AMC-UvA, Amsterdam

Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU, Utrecht

Beatrix Kliniek, UMCG, Groningen

Sophia Kinderziekenhuis, EMC, Rotterdam

The HMF has contracts with each centre or subcentre for the collection of demographic, epidemiologic, clinical, virologic, immunologic, and pharmacologic data for HIV-infected patients who are being followed in one of these hospitals. These contracts are automatically renewed every three years.

As per September 2007, the Flevoziekenhuis in Almere was acknowledged as a new HIV treatment subcentre. Approval of an HIV registration and monitoring contract between the newly acknowledged treatment centre and the HMF is expected in the first half of 2008.

Besides the HMF's work in the Netherlands, data of HIV-infected persons are also collected at the St Elisabeth Hospital in Curacao, in collaboration with the Red Cross Blood Bank in Willemstad, Curacao.

Internal organisation of the HIV Monitoring Foundation

There are two units for the HMF's primary activities: one for the collection of patient data and quality control and the other for data processing and analysis, along with one supporting unit.

The data collectors, who are contracted by the HMF, work for the patient data and quality control unit. This unit also includes the administration of patient registrations for inclusion and exclusion, which involves the assignment of an identification code to each patient. The data monitors, who are responsible for the execution of the data quality control procedures, are also part of this unit.

The patient data and quality control unit coordinates the data management. This activity is outsourced to

Data Management Support (DMS), which is part of the Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics of the Academic Medical Centre of the University of Amsterdam. At least twice a year, but more often if necessary, the data from the database are merged with a dataset that can be used for data processing and analysis.

The patient data and quality control unit is managed by Sima Zaheri. During 2007, an average number of 12.7 fte's was assigned.

Three senior researchers who work in the field of epidemiology, statistics, and mathematical modelling of HIV are working in the Data processing and analysis unit. Together they execute the HIV registration programme, of which the results are presented in the annual HMF scientific report, published on 1 December–World AIDS Day, as well as in separate publications in peer-reviewed international scientific journals. This unit supports and collaborates nationally with researchers in HIV treatment centres and internationally with research groups that perform research with comparable observational cohorts in the field of epidemiology and the treatment of HIV. Also, this unit arranges the support of research applications from the Dutch pharmaceutical industry.

In addition to the three senior researchers, the unit has three assistant researchers in three PhD programmes. These programmes focus on the study of HIV transmission in the cART era, the study of immune reconstitution during antiretroviral therapy, and the prevalence of HIV superinfection and its effect on the course of the infection. A fourth research assistant is working on modelling the dynamics of superinfection at the Medical Faculty of the Imperial College in London, UK.

During 2007, an average number of 5.8 fte's was assigned to the data processing and analysis unit. This unit is led by Frank de Wolf, Director of the HIV Monitoring Foundation.

The primary activities of the HMF are supported by the office staff. This staff includes the secretariat, financial and personnel administration and control, and communication. The office is supervised by the HMF's controller, Daniëlle de Boer. The average number of personnel was 3.54 fte's in 2007; this number has remained constant over the past years.

As of 31 December 2007, the average total number of personnel was 24 fte's. Compared to the 24 budgeted fte positions, a staffing of 100% was reached. In addition, the HMF covers the costs for a total of 6.06 fte's who are appointed in the HIV treatment centres to handle data collection and entry, but who are not staff of the HMF. The average absence percentage during 2007 was 2.1%.

Database & data management

2007 saw the development and implementation of a database to handle the collection of data obtained from non-infected children born from HIV-infected mothers who were exposed to antiretroviral drugs. New data-entry screens were built for the collection of data on other sexually transmitted infections and quantitative data regarding hepatitis. In addition, patient summaries and graphs generated from data collected by the HMF and used in patient care by both HIV treating physicians and HMF's data collecting staff were adapted to these new data-entry screens.

The automated link that allows computerised laboratory data from the hospital information system to be entered directly and anonymously into the HMF database is now operational at the UMCU Utrecht and in a pilot phase at the LUMC Leiden and the MCT

Enschede. Plans to technically implement this so-called 'Lab-Link' are made for all other HIV treatment centres.

Frequency of data collection

Table 1 displays the results of manual and automated data collection. In 2007 the total quantity of manually collected data increased by 3%. Compared to 2006, the automated collection of data through Lab-Link increased in volume by 25%, but still amounts to no more than 2% of the total amount of laboratory data collected in that year.

Despite the substantial increase of 14% in the number of patients of whom data were collected during 2007, the increase in the amount of data is slowing down. This may result from an increase in the short-term backlog in entry of the data into the database, but also from a decrease in the average frequency of visits to the outpatient clinic.

The backlog in data entry per HIV treatment centre is summarised in table 2, subdivided into a backlog estimated to be less than and more than 365 days. The estimation is based on the difference between the predicted and actual time between the last outpatient clinic visit of a patient and the next one; the predicted time is calculated from the visit frequency in the year prior to the last visit.

Both short- and long-term backlogs have increased in 2007 as compared to 2006. The long-term increase is largely due to backlogs in three HIV treatment centres, VUMC Amsterdam, MC Haaglanden (Westeinde) Den Haag and MCL Leeuwarden, and is associated with limitations in the availability of data-entry staff. Data collection and data entry at MC Haaglanden has been taken over by HMF staff since January 2008; a similar approach will be discussed with the VUMC.

The short-term backlog in data entry increased with 19% in 2007. In part, this is due to an intentional change in the approach of the collection and entry of the data. Not all follow-up data of patients are available immediately after a patient's visit. And although it is key to try and keep the data entered into the national database as up-to-date as possible, it appears to be more efficient to first complete to a higher level the collection of patient data and to subsequently enter the data into the database. An additional impact on the short-term backlog figures may stem from a decreasing visit frequency as a result of the improved health status of a large group of infected patients since the start of antiretroviral therapy.

Quality of data collection

Different approaches were taken in the quality assessment (QA) of the data collected. Compared to the routine random QA, priority was given to checks performed on the basis of consistency among the data of one patient. For this consistency-based QA, routines were developed based on an analysis of the importance or impact of certain data on outcome analyses as performed by the data-analysis group. Nowadays, causes of death are fully (100%) checked and classified.

For purposes of personal coaching of the data collectors, at least five patient files of each data collector were selected. The results of the quality controls were discussed with the responsible data collectors, and item-specific training was given.

In Table 3 the number of patient files checked by HMF data monitors per selection procedure is summarised. During 2007 files of a total of 1,295 patients were checked by HMF data monitors, including those of 92 patients of whom data regarding a cardiovascular accident were checked as part of the D:A:D study protocol. The cause of death of all 128 deceased

patients was checked and classified. On average, the centres were visited 9.2 times by the regular HFM data monitors.

The shift from random selection procedures to consistency check procedures can clearly be seen in table 3 as well. The total increase of 3% in 2007 compared to 2006 in the number of patients of whom the data collected were checked in one QA procedure or another is in line with the total data increase.

Education

In April 2007, a review day was organised for data collectors, in which modules of the HIV/AIDS e-learning course, HIVeEducation, were discussed and evaluated.

Monitoring report

Development in the number of registered and monitored persons with HIV

Through 31 December 2007, a cumulative total of 14,412 persons with HIV infection was registered through the HIV treatment centres (Table 4). A total of 298 of those patients objected to inclusion of their data in the national monitoring database. As a result, the data of 14,114 persons are, or will be, collected; this is an increase of 1,287 (8.1%) persons compared to 2006. Of the total number of patients, 13,172 (91.4%) were registered as alive, and 1,240 (8.7%) as deceased. AIDS was diagnosed in 4,075 (28.3%) of the patients.

On 31 December 2007, 11,680 (81.1%) patients had been actively monitored through 2007, including 21 patients who had died in the course of this year. Of 1,605 (11.2%) patients no data had been obtained after 31 December 2006; a total of 1,127 patients (7.9%) had died before 31 December 2005.

On 31 December 2007, the database included the data of a total of 304 HIV-infected persons from the Netherlands Antilles, especially from Curacao. This is an increase of 104 persons compared to 2006.

Patients of whom no data were obtained in the course of 2007 are not, per se, lost to follow-up; for the most part, the lack of data is the result of a backlog in data entry. The variance in data entry among the treatment centres is large. The significant backlog for the VUMC, MC Haaglanden Westeinde and MCL Leeuwarden was partly already known. The increase in long-term backlogs (more than 365 days) is a challenge for the HMF and requires additional assistance by the HMF data collectors during 2008. The HMF has assumed responsibility for all data entry for the MC Haaglanden Westeinde as per January 2008.

Data from a total of 14,114 HIV-infected persons (10,961 [77.7%] men and 3,153 [22.3%] women), as registered on 31 December 2007, have been included in this annual report.

New registrations of persons infected with HIV in 2007 totalled 1,287; 21 (1.7%) died in 2007, and 153 (11.9%) were diagnosed with AIDS (Table 5).

Amongst those newly registered in 2007, 68% had received the HIV diagnosis in 2007, while 13% had received this diagnosis in 2006 (Figure 1). Amongst women who had received the HIV diagnosis, 63.8% was between 18 and 35 years of age; 6.1% was younger than 18 years and 29.1% was older than 35 years of age. Within the group of men, 42.2% was between 25 and 45 years of age, 1.4% was younger than 25 years, and 55.9% was older than 45 years when they received their HIV diagnosis (Figures 2 and 3).

Registration of HIV-infected adults

Of the total number of 13,969 registered adults in 2007, 10,880 (77.9%) were men aged 18 years or older and 3,089 (22.1%) were women. Amongst men, homosexual contact was by far the greatest risk factor (70%), whereas heterosexual contact was the greatest risk factor for women (88%). The median age at diagnosis was 36.2 (IQR, 30.3-43.1) for men and 30.2 (25.0-36.5) for women. Seven percent of the total population had known their HIV status for less than a year. In 29.2% the infection status had been known for five to ten years, and in 31.8% for more than ten years.

Of the 1,169 adults who were registered in 2007, 962 (82.3%) were men and 207 (17.7%) were women. Homosexual contact was still the most frequent risk factor (73.1%) amongst men and heterosexual contact amongst women (87.6%). The median age at diagnosis in 2007 was 38.4 (IQR, 31.6-45.5) in men and 32.9 (27.2-40.5) in women. Of the registered persons, 68.1 had known their HIV status for less than a year, whereas 3.7% had known about the presence of the infection for five to ten years, and again 3.7% had known for more than ten years.

Registration of HIV-infected children

On 31 December 2007, 145 children aged 17 years or younger were registered as HIV-positive. Amongst that group, 81 (55.9%) were boys and 65 (44.1%) were girls. The age at diagnosis was a median 1.6 year (IQR 0.5-5.0) for boys and 1.6 year for girls (0.4-4.1). The number of children per year of diagnosis is depicted in Figure 4; most diagnoses were made between 1999 and 2005. In 2007, only one diagnosis was made in this group. Vertical mother-to-child transmission was the route of infection in almost all (89.7%) children; apart from that, a few cases had been recorded as sexual transmission, all boys. In total, 60.0% of the infected children was of Dutch origin and 29.7% was born in sub-Saharan Africa.

Registration of HIV-infected pregnant women

In 2007, the total number of registered pregnancies increased to 1,394 in 966 women. In 51% of these cases, HIV had been diagnosed before onset of the pregnancy; in 46% the diagnosis was made during the pregnancy. The transmission route of HIV amongst the pregnant women was mostly through heterosexual contact (90%). The majority (60%) of the women originated from sub-Saharan Africa.

The median age at the first pregnancy was 28 years (IQR, 24-33). In 29% of the pregnant women cART was started before onset of the first pregnancy and in 65% during the pregnancy. In 20% of the women, the duration of the pregnancy was less than 16 weeks; in 76% the duration of pregnancy was between 30 and 43 weeks.

Monitoring of HIV-infected adults

The median follow-up of the population of infected adults was 6.2 years (IQR, 2.7-11.0); 6.4 years for men and 5.5 years for women. For children the median follow-up was 6.2 years (IQR, 3.7-9.7). The total follow-up in 2007 in the adult population was 96.100 person-years and in children 1.096 person-years. The average frequency of follow-up visits decreased from 4.2 (SD, ± 2.1) per year in 2000 to 3.1 (SD ± 1.9) in 2006. So far, the average frequency in 2007 is 2.7 (SD, ± 1.8); this might however be an underestimation as the short-term data-entry backlogs are relatively high.

Monitoring of treatment

In 2007 the majority of HIV-infected patients lived in the western part of the country, also known as the Randstad. Seventy-five percent of all patients was being monitored in one of the centres in Amsterdam, The Hague, Rotterdam, or the Utrecht region.

In 2007, 78.3% percent of the registered infected adults was being treated with cART; 19.9% was not being treated, and in 1.4% this information was unknown.

(In most cases, this was because the patients had not been registered yet.)

The median CD4 cell count at the time of HIV diagnosis was 315 cells/mm³ (IQR, 130-520) for the adult population. This number decreased to 200/mm³ (IQR, 90-310) at the start of cART and then rose again. The course of the median CD4 cell count per treatment category is depicted in Figure 5. The HIV-RNA plasma concentration at diagnosis had a median of 5.2 log₁₀ copies/ml (4.6-5.8) at diagnosis and 5.3 (IQR, 4.6-5.9) at the initiation of cART. Subsequently, the median HIV-RNA load decreased to 2.4 (IQR, 1.7-2.8) and 2.2 (1.7-2.6) at 24 and 48 weeks after the start of treatment, respectively. In Figure 6, the percentage of patients in whom the HIV-RNA load was less than 500 copies/ml is depicted by treatment category. After the start of cART, levels of HIV-RNA in plasma fell to <500 copies/ml in 80 to 90% of the anti-retroviral-therapy-naïve patients. In 61.2% of the treated population, the most recently measured HIV-RNA plasma concentration was lower than 500 copies/ml, in 21.8% this concentration was higher and in 17.0% the concentration of HIV-RNA in the blood was not known.

The most popular initial cART regimen in 2007 was tenofovir+emtricitabine+efavirenz (Table 6), followed by tenofovir+emtricitabine+nevirapine and tenofovir+emtricitabine+lopinavir/ritonavir, respectively.

The AIDS incidence has decreased since the introduction of cART in 1996 – from 14.7 (95% CI, 11.9-18.1) per 100 person-years of follow-up to 1.34 (1.08-1.63) in 2006. The AIDS-related mortality rate has also decreased – from 4.5 (95% CI, 3.0-6.5) in 1996 to 1.21 (0.82-1.71) in 2007.

Monitoring of resistance

Data on the genotyping results of the HIV reverse transcriptase and protease gene were obtained from five of six virology laboratories. A total of 6076

sequences were collected (Table 7); 593 of those were collected in 2007.

In 24 (5.3%) of the 452 patients with a recent infection in or after 2002, one or more resistance-associated mutations was found. Similarly, 99 (8.2%) of the 1202 patients with a recent diagnosis had at least one mutation. In 2007, 15 (8%) of the 183 newly diagnosed patients were resistant compared to 3 (5%) of the 55 recently infected patients.

In total, 593 sequences obtained in 2007 were available for analysis. Of these sequences, 153 (26%) harboured at least one resistance-associated mutation. Of these 153 sequences with resistance, 119 (78%) harboured mutations associated with resistance to NRTIs, 50 (33%) had mutations against PIs, and 89 (58%) had mutations against NNRTIs.

Monitoring of HIV co-infections

Infection with HBV or HCV can cause hepatic cirrhosis, hepatic fibrosis, and hepatocellular carcinoma. In combination with HIV, the course of such diseases is probably accelerated. Therefore, HBV and HCV are monitored in the HIV-infected population over time. In 2007, a chronic co-infection with HCV was found in 10.1% of patients with HIV and 8.2% had a co-infection with HBV; 0.9% had a co-infection with both HCV and HBV. Of the patients with an HBV co-infection, hepatic fibrosis developed in 1.4%, hepatic cirrhosis developed in 2.6% and hepatocellular carcinoma was found in 0.3%. For HCV-co-infected patients these figures were 2.1%, 3.9% and 0.1%, respectively.

Registration and monitoring in Curacao

The registration and monitoring of HIV-infected persons being followed and monitored in the St Elisabeth Hospital in Willemstad, Curacao, was continued during

the past year. Data on 2007 have been entered into the database in January 2008; results from the monitoring in the Netherlands Antilles will be presented in 2008.

Sample collection

Since the start of the ATHENA project in 1996, a total of 267,560 plasma samples from patients in follow-up have been stored in the microbiological laboratories at or associated with the HIV treatment centres. This sample collection is exceptionally valuable for clinical epidemiologic research, especially research involving resistance development over time and research involving the response of subtypes of HIV-1, other than the most common subtype B, to antiviral therapy. Results of such research are meaningful both for the quality of care of individual patients and for public health purposes.

Amsterdam Cohort Studies

The Amsterdam Cohort Studies (ACS) on HIV and AIDS amongst homosexual men were started in 1984 and amongst drug users in 1985. The ACS were started with the purpose of making epidemiologic, pathogenetic, and clinical research on HIV and AIDS possible, thereby contributing to the worldwide fight against HIV/AIDS. The realisation of these studies was made possible through a collaboration between the Sanquin Blood Supply Foundation, the Municipal Health Service of Amsterdam, the Academic Medical Hospital of the University of Amsterdam, and the University of Utrecht. For three years, the HMF has been responsible for governing and administering the ACS. Financing of the ACS is accomplished through a combination of contributions from the participating institutes and the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM).

The ACS is unique because it allows the follow-up of two populations at risk for HIV infection: the HIV-negative populations of homosexual men and of drug users. These populations are followed by the Municipal Health Service; the HIV-infected persons in the ACS are still followed mostly through the HIV care facilities and through the monitoring of HIV by the HMF. In addition to the provision of care, research material was provided and stored for specific immunologic and virologic studies. This included material from persons who were infected during follow-up and from those who began participating in the ACS after having been infected subsequent to the time of the study design in 1984-5.

Registration programme

Changes in effectiveness of first-line cART over time

Various combinations of antiretroviral drug classes in first-line cART were compared with respect to short-term immunologic and virologic outcomes and analysed differences in time to change of the initial cART regimen. It appeared that the short-term virologic outcome improved over time, independent of the type of cART combination used. When comparing the currently most frequently used cART with a non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) or a boosted HIV protease inhibitor (PI) added to the nucleotide reverse transcriptase (NRTI) backbone, we found no significant differences in short-term virologic outcome.

First of all, these results indicate that there is residual confounding through variables not adjusted for in the analysis. But the efficacy may also be affected by the specific drugs used in the NRTI component of cART. A closer follow-up of specific subgroups is needed as it appeared that patients of non-Western origin and younger patients showed a diminished virologic

response after 24 weeks of cART. Moreover, patients of non-Western origin had smaller gains in CD4 cell count. Our results confirm those found in studies by others and are probably best explained by differences in adherence.

Another factor that might affect the results is patients starting cART when CD4 cell counts are still high. Those patients have a higher risk of changing therapy and a lower virologic response. Again, this is probably due to limited adherence, since feeling healthy is a reason for not taking medication.

A higher risk of a toxicity-related change in therapy was found in patients, including women, with a lower body weight. Therapeutic drug monitoring to guide the lowering of the antiretroviral drugs dosage might benefit patients who are considered to be at higher risk of drug toxicity.

Finally, women starting cART during pregnancy had a lower probability of achieving an HIV-RNA plasma concentration <50 copies/ml after 24 weeks of treatment, although they experienced a higher increase in CD4 cell count. This is probably the result of starting cART with a high CD4 cell count and then stopping treatment after delivery.

Short-term virologic response after changing the initial cART regimen

In a substantial proportion of patients, the initial combination of antiretroviral drugs is altered for reasons varying from toxic response to one or more of the drugs to virologic failure, the inability to adhere to the prescribed regimen, or simplification of the regimen. We looked at the short-term virologic efficacy of new antiretroviral drug combinations administered to patients after failure of their initial cART regimen because of either toxicity or insufficient HIV suppression.

In 85% of the patients whose HIV-RNA had been measured, the HIV-RNA plasma concentration was below 50 copies/ml after 24 weeks of new cART. The proportion of patients with <50 HIV-RNA copies/ml at week 24 was highest amongst those who switched because of simplification of the initial regimen (94.6%), followed by those who switched because of toxicity (85.0%), and then by patients who showed virologic failure on their initial regimen (70.4%). The risk of insufficient HIV suppression 24 weeks after starting a second cART regimen was higher amongst patients from regions other than the Netherlands.

In accordance with the improved results of the use of initial cART regimens, the results of a second regimen have also improved over time. As with first-line regimens, this improvement most probably results from the introduction of less toxic drugs with a lower pill burden and a higher therapeutic efficacy in more recent years. In addition, genotypic resistance-guided HIV-treatment decisions in patients with plasma HIV concentrations >1000 copies/ml may also contribute, whilst therapeutic drug monitoring may be effective in decreasing toxicity-related changes in the regimen.

Resistance

Our 2007 update shows that only 4.8% of the recently infected patients in the Netherlands has drug-resistant HIV. Amongst newly diagnosed patients, 8% resistance was found. These percentages are comparable to those observed in other Western countries, although increasing percentages of resistance have been reported elsewhere. When resistance mutations that were found were translated into a predicted susceptibility score, approximately 4% of the patients in both groups were infected with a strain that carried intermediate or high-level resistance to at least one antiretroviral drug. Hence, the presence of a major resistance-associated mutation does not necessarily have to be a sign of full resistance.

The higher proportion of newly diagnosed patients with resistance-associated mutations compared to the proportion of recently infected patients with resistance-associated mutations was due to a higher percentage of patients with an M41L mutation, either as a single mutation in RT or in combination with a T215X mutation. The M41L mutation has been shown to be stable in patients infected with a resistance-carrying virus strain. Most likely, patients harbouring an M41L mutation were infected in the 1990s, when resistance to zidovudine and stavudine was most abundant.

The stable and low level of transmission of resistant virus strains is somewhat surprising, given the increase in the number of cART-treated patients since 1996. One explanation is that the proportion of patients failing therapy has decreased over time, and, as a consequence, the reservoir of possibly infectious patients – those having HIV-RNA levels above 500 copies/ml – is relatively small. On the other hand, it also confirms that most HIV infections are transmitted from HIV-infected individuals who are untreated or are not yet even aware of their infection.

The annual proportion of patients who failed on cART declined from 60% in 1997 to 19% in 2006 and 14% in 2007 amongst those who were antiretroviral-drug-experienced and increased slowly from 10 to 14% over the same period amongst those who were antiretroviral-drug-naïve. Resistance to antiretroviral drugs was found in 88.4% of pre-treated patients and 64% of therapy-naïve patients. As observed previously, the prevalence of resistance to specific antiretroviral drugs has changed over time in correlation with changes in antiretroviral drug use.

cART and treatment response in pregnant women

The virologic and immunologic efficacy of cART, started either before or during pregnancy, was studied

in 570 HIV-infected pregnant women. Only first-time pregnancies between 1 January 1998 and 1 June 2007 that occurred after the mother had been diagnosed with HIV were included in the analyses.

Overall, 85% of the women delivered a baby. Most women had undetectable HIV-RNA plasma levels at the time of delivery. Women who initiated cART during their pregnancy had significantly higher HIV-RNA plasma levels in the first two trimesters of the pregnancy than women who initiated cART before they became pregnant, but in both groups the HIV-RNA plasma levels reached the same level at the time of delivery. cART drug combinations included nelfinavir or nevirapine and were well tolerated during pregnancy.

CD4 cell counts declined in the first two trimesters of the pregnancy amongst both the women who were already on treatment and those who initiated cART during pregnancy. This decline may be explained by hormonal changes as the immune system alters under the influence of immune suppressive reproductive hormones. Apparently, this decline does not accelerate the development of HIV. The increasing CD4 cell counts found in the last trimester have been shown to be pregnancy-related as well. However, in our study, the increase in CD4 cell count between weeks 20 and 28 amongst women who initiated cART during pregnancy is likely to be a response to treatment because most women initiated cART during that period.

Since current guidelines recommend the start of cART between weeks 20 and 28, the decline in HIV-RNA levels was strongest during that period. A sharp decline in HIV-RNA levels was also seen amongst women who were already on cART. This probably reflects a change in cART regimen to a more effective or a more preferable combination during pregnancy. In addition,

a proportion of women temporarily interrupted cART at the beginning of their pregnancy.

Despite the strong decline in HIV-RNA plasma levels among pregnant women receiving cART, 30% to 36% still had a detectable viral load during delivery; 60% of the women with a detectable viral load underwent an elective caesarean section.

Increasing importance of non-AIDS-defining causes of death with increasing time on cART

Differences in morbidity and mortality and, especially, causes of death within the ten-year time frame following the start of cART were evaluated by comparing anti-retroviral-therapy-naïve groups of patients according to their CD4 cell count at start of cART.

In total, 463 patients died. The cause of death was related to HIV in 45.8%; not related to HIV in 41.0%; related to therapy in 1.1%; and unknown in 12.1%. All-cause mortality ten years after starting cART was 10.6%: 3.7% for HIV-related causes, 5.5% for non-HIV-related causes, 1.3% for deaths of unknown cause, and 0.1% for antiretroviral-therapy-related causes. Most of the deaths that occurred in the first seven years after the start of cART were HIV-related; after that period, most deaths were non-HIV-related. There was no significant difference in the proportion of specific causes of death before and after 1 January 2004, except for deaths related to cardiovascular complications and suicide, both of which were more frequent in or after 2004. The overall incidence of cancer-related deaths after starting cART was five times higher than the age- and gender-standardised incidence in the general Dutch population, and the incidence of non-AIDS-defining cancers was two times higher amongst the HIV-infected population.

When CD4 counts were below 100 cells/mm³ before start of cART, hazard ratios for death increased rapidly.

When the CD4 counts were above 100 cells/mm³, a monotone trend was observed for a lower hazard of death with increasing counts at the start of cART. There was no effect of baseline HIV-RNA levels on the hazard of death within three years of starting cART. The death hazard of patients with symptomatic HIV was two times higher than that of patients without AIDS; the death hazard of patients with AIDS was four times higher. Patients with progressive multifocal leukoencephalopathy or non-Hodgkin's lymphoma (including primary brain lymphoma) were at the highest risk of death compared to patients with other AIDS events.

The probability of death continued to decrease as the CD4 cell counts at the start of cART increased, even for very high CD4 cell counts, whereas the risk of a new AIDS event was similar across CD4 counts higher than 300 cells/mm³ at the start. Despite the importance of starting cART when CD4 counts are still above 200 cells/mm³, more than half of the patients started below that threshold. This indicates that there is room to improve the mortality and morbidity rates by starting treatment earlier in the course of the infection.

Immune response of HIV-1-infected children on cART

As of adults, the life expectancy of HIV-infected children has improved dramatically since cART has become generally available. Children have a better capacity for CD4 cell reconstitution than adults, which has been linked to a higher thymic function. With age, the absolute CD4 cell counts decrease and the immune response varies. Together, these two variables complicate evaluation of the immune response amongst HIV-1-infected children on cART.

The CD4 cell percentages are probably a better marker for comparing the immunologic response after cART between children of different ages. Children who were more than two years of age at the time of cART initiation

had significantly higher CD4 cell percentages, and the proportion of CD4 cells increased faster among the older children. Children who were older than two years of age when starting cART were more likely to achieve an undetectable viral load than the younger children. Older children had lower HIV-RNA levels at start of cART initiation and also at 24 weeks after the start of cART. A higher CD4 percentage at baseline and during the first year on cART is likely to be a result of the higher virologic suppression in the group of older children.

The results of this study indicate that the immunologic and virological response among HIV-1-infected children on cART is age-dependent. Although younger children have higher CD4 cell counts, the immune response is stronger in older children, as reflected by the higher CD4 percentages.

Immunologic response to treatment of hepatitis C co-infection

Declines in CD4 cell count have been observed during HCV treatment with (pegylated) interferon (IFN). Although short-term complications such as opportunistic infections have not been reported, it is unknown whether these CD4 cell declines have a negative effect on the long-term effect of HIV treatment. CD4 cell count and HIV-RNA trajectories were studied during HCV treatment among HIV/HCV-co-infected patients. All-cause mortality was compared among HIV/HCV-co-infected patients with and without HCV treatment and individuals infected only with HIV.

The median duration of anti-HCV treatment amongst 33 patients was 22 weeks. The median CD4 cell count declined strongly and significantly in the first 12 weeks, and less, but still significantly, in the following 12 weeks. After week 24, when most of the patients had discontinued their (peg)-IFN treatment, CD4 cell counts increased, albeit not significantly.

Median HIV-RNA levels showed a non-significant increase after 24 weeks. The adjusted risk of progression to AIDS was non-significantly lower in both HIV/HCV-co-infected patients receiving (peg)-IFN and patients infected only with HIV as compared to HIV/HCV-co-infected patients without anti-HCV treatment. HCV-co-infected patients died significantly more quickly than the non-co-infected patients. Time to death did not significantly differ between HCV-co-infected patients receiving (peg)-IFN and those who did not receive (peg)-IFN. Five years after cART initiation, all-cause mortality was 10% (95% CI 8-12) amongst patients with an HIV/HCV co-infection without (peg)-IFN treatment, and 5% (3-14) amongst the HIV/HCV-co-infected patients receiving (peg)-IFN. Of the non-co-infected HIV-infected patients, 4% (3-4) died after five years of cART.

Death and AIDS

Using a prognostic model for predicting survival probabilities of HIV-infected patients after diagnosis with HIV instead of only after the start of cART, we performed an updated analysis of annual mortality rates and the incidence of AIDS in both the total HIV-infected and cART-treated populations in the Netherlands since 1996.

The overall mortality rate in the HIV-infected population in the Netherlands has slightly declined since 1996 to a level just above one death per 100 person-years of follow-up. Mortality rates in the cART-treated population have declined over time to a level similar to those in the total infected population. However, this decline was observed only in the pre-treated population; since the pre-treated population accounts for only 18% of the total HIV-infected population, this explains why the effect of cART in the total population was minimal. Presently, the mortality rate amongst pre-treated patients is still two times higher than amongst therapy-naïve patients, although

the incidence of AIDS events is the same in both populations.

Last year we reported a mortality rate of 0.84 (95% CI 0.54–1.24) for 2006, which was substantially lower than that observed for 2005. In the current analysis, the rate for 2006 increased to 0.97 (95% 0.79–1.19), still lower than the currently reported value for 2005, 1.40 (1.18–1.66), but less sharp. The mortality rate currently reported for 2007 is higher than for 2006, but the data collection has not yet been completed.

A resurgent HIV-1 epidemic amongst MSM in the Netherlands

We evaluated the separate impact of risk behaviour, HIV testing behaviour and cART on the HIV epidemic in MSM in the Netherlands by means of a mathematical model fitted to data from the HMF database and from the Amsterdam Cohort Studies.

The number of new infections amongst MSM per year in the Netherlands peaked in 1983 with 802 new infections; that number was approximately 250 each year in the 15 years thereafter. Subsequently, the number of new infections increased from 224 in 1999 to 554 in 2004. Between 1980 and 1983, the estimate of the reproduction number $R(t)$ was 2.39 (95% CI, 2.17–2.76), indicating an expanding epidemic. Between 1984 and 1995, the net transmission rate declined by a factor of 2.33 (2.03–2.83) relative to the period before, thereby indicating large reductions in risk behaviour. As a result, the reproduction number $R(t)$ was reduced to 0.89 (0.85–0.93), which is below one, and thus, just below the epidemic threshold.

After 1995, when cART was introduced, the reproduction number declined further to 0.76 (95% CI, 0.70–0.86). The reduction could have been larger if the transmission rate had not increased by 18% (3–34). During the period

2000 to 2004, the net transmission rate was estimated to have increased even more, returning to a level only 29% (22–72) below the value in the initial period of 1980 to 1983. A reduction in the estimated mean time from infection to diagnosis, which was 3.71 (3.49–3.97) years between 1984 and 1995 and 2.90 (2.84–3.03) years in the period after 2000, resulted in a much lower reproduction number than that in the initial period. Still, for the last period, $R(t)$ was estimated to be 1.04 (0.98–1.09), near or above the critical epidemic threshold, thus indicating that HIV once again has been spreading epidemically amongst MSM in the Netherlands.

From this modelling work, we concluded that cART has played an important role in limiting transmission, but any gains made have been more than offset by an increase in the net transmission rate. Had these increases not occurred in the cART era, the reproduction number $R(t)$ would have declined to 0.6, and the epidemic would have been in a convincing decline.

The HIV-infected population in the coming ten years

As a result of the decreasing mortality and morbidity rates amongst HIV-infected patients due to the widespread treatment with combination antiretroviral therapy (cART), the HIV-infected population in the Western world is ageing.

Using a mathematical model, we estimated the size and ageing of the known HIV-infected population in the Netherlands in the coming years. Subsequently, the size and age distribution of the population in follow-up in 2015 was predicted on the assumption that from 2006 onwards, trends observed in the data between 2000 and 2005 would continue.

According to our model, the HIV-infected population in follow-up in 2015 is expected to be 3.3 times larger than the population in 2000, or 2.0 times larger than the

population in 2005. The number of patients more than 50 years of age is predicted to increase by a factor of 6.3, whereas the number of patients less than 30 years of age is expected to increase by a factor of 1.5. Treatment of the disease will be complicated by the increasing age of the HIV-infected population. In older patients, the restoration of CD4 cells is generally less favourable than in younger patients. Moreover, the appearance of age-related diseases and other non-HIV-related illnesses could complicate the treatment of HIV. In addition, few studies have examined the tolerability and safety of antiretroviral drugs in older HIV-infected patients. In older patients, renal and hepatic functions decrease, which could lead to a reduced tolerability compared to that in younger patients. Another complication could be drug-drug interactions between antiretroviral drugs and medication used for the treatment of age-related morbidities.

We explored a few hypothetical scenarios by using our model. These scenarios were based on the assumption that all other factors would remain constant. More than 1000 new cases would be avoided if either infections amongst sub-Saharan Africans would be halted or the number of diagnoses amongst homosexual men would remain at the level of those in 2006. The first of these two scenarios, however, will be hard to realise, since most patients of sub-Saharan African origin are infected in that region. Reducing the number of diagnoses would then be possible only if immigration from sub-Saharan Africa would decline. The second scenario might be possible if risk behaviour amongst MSM decreases.

An increase in the annual number of diagnoses amongst individuals of non-Dutch origin for all transmission groups would mainly affect the heterosexual population. The last, less hypothetical scenario took into account the increasing age at diagnosis amongst MSM as a result of the increasing age of the source

population, which was on average more than 40 years. The largest gain in reducing the number of new diagnoses amongst MSM might therefore be obtained by a reduction in risk behaviour amongst middle-aged MSM.

Quality of HIV care in the Netherlands and the impact of late presentation at the clinic

When taking survival as a crucial indicator for quality of care, late presentation may play as important a role as patient profile differences per HIV treatment centre. We compared the survival rates after the start of cART between the different HIV treatment centres, taking into account the differences in the patient population as well as the impact of late presentation for care.

For all except two HIV treatment centres, the risk of death within the first three years on cART did not significantly differ from the national average. Two HIV treatment centres showed a higher risk, even after adjusting for gender, age, HIV transmission category, and clinical differences in the patient population. Both HIV treatment centres showed a significantly lower CD4 cell count in patients at presentation for care. After adjusting for CD4 cell count at presentation, the risk of dying became the same, indicating that differences between HIV treatment centres depend largely on patient characteristics and especially on the timing of presentation at the clinic.

Recommendations

A comprehensive description of the results of the 2007 registration programme can be found in the 2007 scientific report or on the HMF website (www.hiv-monitoring.nl). Based on the reported results, three recommendations were made in December 2007 for improved data collection, especially with respect to shortening the time between HIV transmission and diagnosis and the time between diagnosis and entry into care. In addition, it was recommended to develop

policies to ensure timely entrance, and thereby antiretroviral treatment, of infected persons into HIV care. Finally, a recommendation was made to start studying the interaction between ageing and chronic HIV infection, including also the effect of an ageing HIV-infected population on the costs of HIV care.

Managerial developments

Change in the composition of Governing Board

As from 1 December 2007, Drs. H. Polee has stepped down as a member of the Governing Board of the HIV Monitoring Foundation. Drs. Polee was appointed as a member from the Dutch HIV Association.

National collaboration

Data on the registration of new HIV infections within the framework of the national HIV registration and surveillance programme are received and coordinated by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM).

At the beginning of 2005, the Centre for Infectious Disease Control (CIb) was founded as a part of the RIVM. This centre's mission is the enforcement of disease control on a national level. It functions as a bridge between policy, control, and science, and thus its activities and procedures should match practical needs. The centre is designed to take a service approach, but it will act vigorously at (the threat of) an outbreak. The tasks and activities of the RIVM laboratories in infectious diseases and those of the LCI bureau of the Municipal Health Service of the Netherlands are located in this new centre.

The activities of the HMF are obviously associated with the activities of the CIb, not only as regards HIV, but also HBV, HCV, sexually transmitted diseases (STDs) and infectious diseases such as tuberculosis. The way in which the CIb will perform in the area of STDs is a subject of discussion in which the HMF has a voice. The underlying assumption for the Board and Director is that, although the tasks of the HMF are not open to debate, the HMF is receptive to determining the most desirable form of collaboration.

Agreements for current surveillance activities are reached each year with the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) regarding results of HIV monitoring and the Amsterdam Cohort Studies that could impact the work of the CIb.

International collaboration

WHO-European Regional Office

In 2007, the HMF continued international activities to support the implementation of monitoring systems. At the request of the European office of the WHO, the HMF consulted in Macedonia and Georgia.

DIDE

Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE), Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK (Professor Brian Spratt, Professor Sir Roy Anderson, Professor Geoffrey Garnett and Dr. Christophe Fraser). The DIDE and the HMF have had an agreement regarding scientific collaboration since 2002; focus is the DIDE's statistical and mathematical support of the HMF for analysis of observational cohort data and execution of the HIV registration programme. An important goal of the DIDE research programme is to gain more insight into the interplay of

variables that determine the typical progress of infection in a host, as well as into those variables that determine the progress of infection in a particular population. To provide answers to such questions, necessary techniques include the study of the qualities of non-linear differential equations, organisation and management of large-scale field studies into transmission and control of an infection in populations, and analysis of large data sets. During 2007, the study on the influence of cART on the course of the HIV epidemic amongst MSM was finalised. Studies on epidemic changes in the heterosexual population, but also on the dynamics of HIV, including the heritability of the HIV set-point, and studies on HIV superinfection were continued.

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 including (at this time) 13 cohort studies in Europe and North America. ART was initiated to assess the prognosis of therapy-naïve patients starting cART. Dr. Frank de Wolf is the principal investigator for this collaboration on behalf of the HMF. ART-CC is financed by the Medical Research Council of the United Kingdom, and the second successful programme was finished in 2006. New and substantial support by the MRC (UK) has been achieved for the coming years.

D:A:D

This collaboration with several different observational clinical cohorts focuses on the early recognition of cardiovascular problems that could result from HIV treatment with antiretroviral agents, in particular protease inhibitors. In the meantime it has been decided to include other adverse events in the study. Professor D.J. Lundgren (Department of Infectious

Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark) coordinates the study, and Prof. dr. Peter Reiss (Department of Internal Medicine, AMC, Amsterdam) is the principal investigator for ATHENA/HMF. Discussion regarding how D:A:D will be continued is now underway.

EuroSIDA

EuroSIDA is a longstanding collaboration involving a few European HIV hospitals, including the AMC for the Netherlands. By request of the principal investigator of EuroSIDA, Prof. dr. Peter Reiss, the HMF performs data collection on behalf of the AMC for EuroSIDA.

COHERE

COHERE is a unique collaboration of cohorts in Western and Eastern Europe that helps answer scientific questions requiring a large sample size. COHERE's mission is to conduct epidemiologic research on the prognosis and outcome for HIV-infected people of all ages from across Europe. The basic function of COHERE is to coordinate and carry out research that cannot be performed by individual cohorts or existing cohort collaborations.

A total of 33 cohorts representing 30 different European countries has agreed to contribute data collected over a period of many years from 6,410 paediatric and 246,600 adult patients, plus 28,000 mother-infant pairs. Two Regional Co-ordinating Centres have been established; one is located in Bordeaux and one in Copenhagen.

In 2007 a proof-of-concept project to demonstrate COHERE's collaborative value was finalised with a paper on the effect of age on the response to cART. Funding was obtained from the French Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS), the Danish fund Augustinas, as well as from the HMF in the amount of € 50,000.

Other COHERE studies are ongoing:

- a. The second study focused on the development of HIV-related lymphomas since the introduction of cART. This project won a Swiss Bridge Award of € 156,000 in October 2006 and analysed the changes in the incidence of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and Hodgkin's disease (HD).
- b. The third study looked at the risk of triple-class virologic failure in therapy-naïve patients starting cART (PLATO 2). The project's aim was to study patients with extensive triple class virological failure (ETCF) with a description of the incidence and prevalence of ETCF, the changes in viral load, and drug history.

As was shown especially in the second study, a modular approach for the financing of COHERE projects is possible. A similar financial structure is being sought for other projects on the COHERE agenda.

A pre-condition for a financial contribution from the HMF and the ANRS to COHERE was that the Executive and Steering Committees would seek financing from the European Union. An important step towards that goal was COHERE's acceptance as part of the European Coordinating Committee for the Integration of Ongoing Coordination Actions (CAs) Related to Clinical, Virologic and Epidemiologic HIV Research: EUROCORD. EUROCORD consists of four Coordination Actions that are financed for a four-year period through the sixth framework of the European Union: CASCADE, EuroHIV resistance, EuroSIDA, and PENTA/ECS. The principal investigators of those four CAs formed a committee, together with the chairman of COHERE, with the following tasks:

- To facilitate the conduct of collaborative research
- To work towards integration/harmonisation of the four CAs with the aim of having a robust organisation with a common platform by 2009 (that is, close to the time when current funding for the four CAs will be exhausted and FP7 will be in operation).
- To establish collaboration with existing EC-funded networks.

Scientific o

output 2007

In 2007, eight requests were made for access to the national HIV monitoring data. In 2007, 13 papers for which HIV monitoring data were used were published in peer-reviewed journals. Fifteen abstracts of the HIV Monitoring Foundation were accepted for presentation at 13 meetings and conferences (9 posters and 15 oral presentations).

All of these research projects and publications from the HMF are listed on our website www.hiv-monitoring.nl.

Overview of completed research projects

I07903 Antiretroviral treatment of primary HIV infection

J.M. Prins, R. Steingrover, F.P. Kroon, I. van Valkengoed

Date of Approval: April 15th 2003

This research is continued through a new research proposal with the following title 'Primo-SHM' (I08044) which started as from February 2008.

I07015 Nevirapine hypersensitivity reactions study

F. Wit, A.M. Kesselring, L.A.J. Gras, J.M.A. Lange, F. de Wolf, P. Reiss

Research project completed. The article 'Discontinuation of Nevirapine Due to Hypersensitivity Reactions in Patients with Prior Treatment-experience Compared to Treatment-naïve Patients: The ATHENA Cohort Study' has been published on 15 March in the journal *Clinical Infectious Diseases*.

Overview of research projects – progress information

I06208 Long-term quality of life and self-reported symptoms among HIV-infected patients treated with highly active anti-retroviral therapy

M.A.G. Sprangers, P.T. Nieuwkerk

Publication 2007

Nieuwkerk PT, Hillebrand-Haverkort ME, Vriesendorp R, Frissen PH, de Wolf F, Sprangers MA; Athena study group. Quality of life after starting highly active antiretroviral therapy for chronic HIV-1 infection at different CD4 cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:600-1.

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

J.G. den Hollander, R. van Aalsburg, S. de Marie, M.E. van der Ende,

J.T.M. van der Meer, K. Brinkman, M.M.E. Schneider, M.E.E. Kasteren, F. de Wolf

Article submitted to journal *AIDS*.

I05011 Atazanavir switch study

M. van Vonderen, P. Reiss, L.A.J. Gras, F. Wit

Article submitted to journal *Antiviral Therapy*.

I05513 HIV Resistance Response Database Initiative (RDI)

A. Revell

Date of Approval: October 27th 2005

Computational models

New computational models were developed and tested for use in the current clinical pilot study. A single RF and a committee of 10 ANN models were trained to predict virologic response (Δ VL) using 82 input variables (58 mutations, 17 antiretroviral drugs, viral load, CD4 count, treatment history and time to follow-up) from 3,188 treatment change episodes (TCEs) from the RDI database (multiple clinical sources including ATHENA). These included 365 and 215 TCEs involving DRV and ENV, respectively. These models were then tested using the input data from an independent test set of 100 TCEs and comparing the RF and ANN predictions of Δ VL, separately and combined (mean), with the actual Δ VL values from the test set. Alternative predictions for TCEs including ENV were made by modelling the backbone and subtracting a further 0.82 log copies/ml from the predicted Δ VL (the mean ENV effect observed in the TORO studies).

Correlations between predicted and actual Δ VL gave r^2 values of 0.63 and 0.64 for the RF and ANN, respectively. Mean absolute differences between predicted and actual Δ VL were 0.55 and 0.47 log copies/ml, respectively. The combined outputs yielded an r^2 value of 0.68 and a mean absolute difference score of 0.49. For the 14 test TCEs containing ENF, the results of modelling response to the whole regimens were more accurate ($r^2=0.84$, mean absolute difference score = 0.58) than those generated by modelling the backbones and applying a constant Δ VL of 0.82 for ENF ($r^2=0.79$, mean absolute difference score = 0.83). These results suggest that the combination of outputs from different modelling methods may provide the most accurate predictions of virologic response. The accuracy of the predictions for the new drugs was particularly encouraging. These models are now being used in combination in an international, multicentre clinical trial of the RDI system.

User interface

We have developed a web-based interface for participants in the current clinical pilot study. The interface is accessed through the RDI web site and each investigator has a

password-protected account. The interface allows investigators to enter their patients data and their intended treatment (antiretroviral drug regimen). The data are taken by the RDI models described above and predictions of virological response are produced to several hundred alternative drug combinations in common clinical use. The drug combinations that are predicted to be most effective are represented to the investigator on a report. The investigator then enters their final treatment decision and ultimately a 12-week viral load determination.

Clinical pilot study

The clinical pilot study is underway in Canada and Italy and is about to start in Australia. This is an open prospective study. The main endpoint is the comparison of the viral load at 12 weeks with the models' predictions.

Publications 2007

The development of artificial neural networks to predict virological response to combination HIV therapy

Larder B, Wang D, Revell A, Montaner J, Harrigan R, De Wolf F, Lange J, Wegner S, Ruiz L, Pérez-Elías MJ, Emery S, Gatell J, Monforte AD, Torti C, Zazzi M, Lane C. *Antivir Ther.* 2007;12(1):15-24.

Presentations 2007

Poster presentation:

XVI International HIV Drug Resistance Workshop, Bridgetown, Barbados, 12-16 June 2007
Development of computational models for prediction of virologic response in a prospective clinical study

Brendan Larder, Dechao Wang, Andrew Revell, Julio Montaner, Richard Harrigan, Frank De Wolf, Joep Lange, Scott Wegner, Lidia Ruiz, María Jesús Pérez-Elías, Sean Emery, Jose Gatell, Antonella D'Arminio Monforte, Carlo Torti, Maurizio Zazzi and Clifford Lane.

10000 Role of host genetics in the clinical course of HIV infection

H. Schuitemaker, F. de Wolf, A. van 't Wout

Progress

We designed the study to progress through consecutive steps: (i) identification by association of candidate markers associated with disease progression in homosexual participants of the Amsterdam Cohort Studies (ACS), (ii) verification of the most significantly associated candidate markers in the intravenous drug users of the ACS, and (iii), further validation of candidate markers in HIV-infected patients registered at the Netherlands HIV Monitoring Foundation.

Steps (i) and (ii) have now been completed. DNA from 335 homosexual cohort participants was subjected to genome-wide single nucleotide polymorphism (SNP) analysis using Infinium HumanHap300 BeadChip (Illumina). After quality control approximately

215,000 SNPs were analyzed for association with HIV-1 disease course. Of the top 10 most associated SNPs, 3 remained significantly associated in 121 participants of the intravenous drug-user cohort.

To further validate these findings, we queried the SHM database for patients with a known viral load and/or CD4 set point at approximately 18 months post seroconversion – in the absence of effective antiretroviral treatment – as these measures are known to be associated with disease course. The database contained 659 patients of 18 years or older with at least one of the 2 set points available. All HIV treatment centres were approached for collaboration to enter their patients into this SHM set-point cohort. After obtaining the necessary central and local approvals, sample collection for DNA isolation in the first participating centres commenced in September 2007. Currently, 18 HIV treatment centres are actively recruiting patients for this study and 97 patients have agreed to participate and have had blood drawn for DNA isolation. We expect that by this summer the majority of samples for this cohort will have been collected and that further validation of host genetic markers can then be initiated.

I05514 Analysis of the enfuvirtide cohort in The Netherlands

I.M. Hoepelman, C.A.B. Boucher, A.M.J. Wensing, M. Riedijk, M. Kuipers, K. Brinkman, J. Prins, M.E. van der Ende, P. Koopmans, R. Ten Kate, H. Nottet, R. Schuurman
Date of approval October 27th, 2005

Two publications will be submitted in 2008 to two peer-reviewed journals.

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

M. Prins, E.L.M. Op de Coul, M.A. Kramer, M.I. Cornelissen, A.I. van Sighem, L.O.A. Sabajo

Date of Approval: July 8th, 2004

In the Netherlands, the proportion of heterosexuals among the HIV-infected population is rising, with a large proportion being originally from Surinam, the Netherlands Antilles and Aruba. Previous molecular epidemiological research suggested that the increase in the heterosexually HIV-infected population 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 are collected.

More than 2000 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, 127 serum samples are collected from heterosexually HIV-infected persons originating from Surinam, the N. Antilles and the Netherlands.

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

All samples have been genotyped (env, gag and pol) and phylogenetically analyzed. For comparison and more in-depth phylogenetic analyses, 145 protease and RT sequences obtained through the SHM were included.

In the tree of pol sequences we observed two Surinamese and three Antillean clusters of related viruses. These clusters included sequences of individuals living in Surinam and the Antilles as well as those who have migrated to the Netherlands. Similar clustering patterns could also be observed in env and gag. All sequences of Dutch heterosexual patients (n=83) showed no phylogenetic relationship with Surinamese and Antillean strains.

Additionally in collaboration with Dr D Paraskevis, HIV-1 mobility among ethnic groups was examined by estimating migration events from phylogenetic trees using parsimony. These analyses showed significantly lower migration between all groups than expected under the hypothesis of panmixis; apart from higher HIV migration between Antilleans living in the Netherlands and all other groups.

Conclusion

Our study shows that transmission of HIV mainly occurs within an individual's own ethnic group. This suggests that cultural factors could have a larger impact on HIV mobility than geographic distance.

Publication

A paper with the results described above will be submitted in February 2008.

Oral presentations 2007

11th National Congress SOA*HIV*AIDS, 30 November 2007 – RAI Congrescentrum, Amsterdam

HIV transmission patterns between Surinam, the Netherlands Antilles and the Netherlands: a molecular epidemiological study.

M Kramer (presenter), M Cornelissen, D Paraskevis, M Prins, RA Coutinho, AI van Sighem, L Sabajo, AJ Duits, CN Winkel, JM Prins, ME van der Ende, RH Kauffman, ELM Op de Coul

5th European Congress on Tropical Medicine and International Health, May 2007– RAI Congrescentrum, Amsterdam

Risk of Heterosexual Transmission of HIV between Surinam, the Netherlands Antilles and the Netherlands?

M Kramer (presenter), M Cornelissen, M Prins, RA Coutinho, AI van Sighem, L Sabajo, AJ Duits, CN Winkel, JM Prins, ME van der Ende, RH Kauffman, ELM Op de Coul

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 (presenter), Anneke A.R. van den Hoek, Roel A. Coutinho, Marion Cornelissen, Eline L.M. Op de Coul, Maria Prins.

107803 Virologic and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Indigenous and Nonindigenous HIV-1 Infected Patients in The Netherlands

Date of Approval: April 15th 2003

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

Article entitled 'Treatment results in adherent patients: indigenous Dutch patients compared with non-indigenous Dutch patients' is submitted to a journal.

107020 A longitudinal inter-cohort study on antiretroviral combinations including nevirapine

F. Wit, P. Reiss, J.M.A. Lange, A. Calmy, A. Nguyen, B. Hirschel

Presentations 2008

Poster presentation

15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4 February 2008 – Boston, United States

Nevirapine Administered Once Daily Is as Efficient as a Twice-daily Dosing: A Collaborative Cohort Study

A Calmy, A Nguyen, J Lange, M Battegay, F de Wolf, P Reiss, B Hirschel, and F Wit for the Swiss HIV Cohort Study and The Netherlands ATHENA Observational Cohort

I07087 Combined use of lopinavir/ritonavir and rifampin in HIV patients co-infected with tuberculosis (TB)

R. L'homme, H. Nijland, D.M. Burger, R. Aarnoutse

A final version of an article about simultaneous use of Kaletra and rifampin is nearly finished and will be sent to AIDS shortly.

Other research projects

No progress reports have been obtained by the HMF on the following research projects. Some of these projects have not yet begun, whereas others have no particularly significant progress to report at this time.

I07058 Nevirapine, nelfinavir and other protease inhibitor side effects during pregnancy, M.E. van der Ende, K. Boer - M.H. Godfried, F.J. Nellen

I07252 Study on sexual behaviour among HIV infected homosexual men - F. Lambers, A. Krol, M. Prins, A. van Eeden, M. Groot, I. Stolte

I07269 Incidence, prevalence and outcome of extensive virologic failure among over 60,000 patients with HIV (PLATO II) - A. Philips

I05511 Influence of HIV-1 co-receptor usage on the clinical course of infection under HAART and the outcome of antiretroviral therapy - H. Schuitemaker, K. Brinkman

I05512 Models for the Estimation of Causal Treatment Effects with Observational Data - R. Geskus, A. Zwinderman, J. Korevaar, F. de Wolf, M. Prins

I05548 Incidence of HPV-related anogenital cancers in HIV-infected patients - M.E. van der Ende, E. Snoek

I08103 ART Cohort 1: PI vs NNRTI - F. de Wolf

I08103 ART Cohort 2: verlenging naïeve studie 5 i.p.v. 3 jaar - F. de Wolf

I04034 The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) - P. Reiss

I07010 Efficacy and safety of dose reductions of efavirenz as part of therapeutic drug monitoring - D.M. Burger

I07267 Novel HIV Protease Inhibitor resistance mechanisms explaining failure of ritonavir-boosted PI-containing HAART - W.F.W. Bierman, M.A. van Agtmael, C.A.B. Boucher, M. Nijhuis

I07203 Incidence of solid tumours among HIV-1 infected patients treated with HAART - A. Verbon, G. van Twillert, J.M. Prins

I04014 Rol van 3-NRTI therapie tijdens initiële- en vervolgbehandeling - K. Brinkman, F. Jurissen, R. Vriesendorp, C. Richter, M.E.E. van Kasteren, G. Schreij

I04015 HIV-1 and HIV-2 infection in West African residents in the Netherlands: Epidemiology and missed diagnosis - M. Schutten, M.E. van der Ende, F. de Wolf, A.D.M.E. Osterhaus

I11303 Protease Inhibitor containing therapy as a driving force of in vivo HIV-evolution - A.I. van Sighem, V. Lukashov, N. Ferguson, L. van der Hoek, N.K.T. Back, S. Jurriaans, R. Schuurman, M. Schutten, H.C.J. Claas, F. de Wolf

I05006 Epidemiology and pathology of HIV coinfection with Hepatitis B and C - I.M. Hoepelman, C.A.B. Boucher, J.E. Arends, F. de Wolf, L.A.J. Gras

Publications 2007

25 years of HIV: trends in mortality, HIV coinfections, and HIV-related risk behaviour

Thesis 2007, Colette Smit, Zaandam, the Netherlands.

ATHENA: uniek nationaal observationeel cohort van hiv-geïnfekteerde patiënten in Nederland

HIV/AIDS Nieuwsbulletin, jaargang 1, nummer 1, 10-11 (2007), F. de Wolf, ATHENA, Van Zuiden Communications.

CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater

Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC, Miedema F, Reiss P, Lange JM, de Wolf F; ATHENA, Netherlands National Observational Cohort Study. HIV Monitoring Foundation, Amsterdam, The Netherlands. J. Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Jun 1;45(2):183-92.

Chronic renal failure among HIV-1-infected patients

Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, Beniowski M, Viard JP, Staszewski S, Lundgren JD. AIDS. 2007 May 31;21(9):1119-27.

Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction

DAD Study Group, Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, Thiébaud R, De Wit S, Kirk O, Fontas E, Law MG, Phillips A, Lundgren JD. N Engl J Med. 2007 Apr 26;356(17):1723-35.

Effects of active treatment discontinuation in patients with a CD4+ T-cell nadir greater than 350 cells/mm³: 48-week Treatment Interruption in Early Starters Netherlands Study (TRISTAN)

Pogány K, van Valkengoed IG, Prins JM, Nieuwkerk PT, van der Ende I, Kauffmann RH, Kroon FP, Verbon A, Nievaard MF, Lange JM, Brinkman K. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Apr 1;44(4):395-400.

Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immuno-deficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users

Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M; Amsterdam Cohort. Addiction. 2007 Sep;102(9):1454-62.

Importance of Baseline Prognostic Factors With Increasing Time Since Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy: Collaborative Analysis of Cohorts of HIV-1-Infected Patients

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Dec 15;46(5):607-15.

Major decline of hepatitis C virus incidence rate over two decades in a cohort of drug users

Van den Berg CH, Smit C, Bakker M, Geskus RB, Berkhout B, Jurriaans S, Coutinho RA, Wolthers KC, Prins M. Eur J Epidemiol. 2007;22(3):183-93. Epub 2007 Mar 3.

Monitoring of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in the Netherlands Report 2007

Gras L, van Sighem A, Smit C, Zaheri S, Schuitemaker H and de Wolf F, on behalf of the Netherlands collaborative HIV treatment centres. HIV Monitoring Foundation, Amsterdam, the Netherlands.

Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies

The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. AIDS. 2007 May 31;21(9):1185-97.

Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2006

MG van Veen, FDH Koedijk, IVF van der Broek, ELM Op de Coul, IM de Boer, AI van Sighem, MAB van der Sande. National Institute for Public Health and the Environment and HIV Monitoring Foundation. RIVM report 210261003

Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score

Mocroft A, Ledergerber B, Zilmer K, Kirk O, Hirschel B, Viard JP, Reiss P, Francioli P, Lazzarin A, Machala L, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA study group and the Swiss HIV Cohort Study. AIDS. 2007 Sep 12;21(14):1867-75.

Stichting HIV Monitoring - de enige nationale cohortstudie in de wereld

Matthieu Klein Tank. Soa AIDS magazine. 2007 Jaargang 4, nummer 4, Oktober.

The development of artificial neural networks to predict virological response to combination HIV therapy

Brendan Larder*, Dechao Wang, Andrew Revell, Julio Montaner, Richard Harrigan, Frank De Wolf, Joep Lange, Scott Wegner, Lidia Ruiz, María Jesús Pérez-Elías, Sean Emery, Jose Gatell, Antonella D'Arminio Monforte, Carlo Torti, Maurizio Zazzi and Clifford Lane
Antiviral Therapy 12:15-24 (2007)

Therapeutic drug monitoring of the HIV protease inhibitor atazanavir in clinical practice

Cleijisen RM, van der Ende ME, Kroon FP, Lunel FV, Koopmans PP, Gras L, de Wolf F, Burger DM.

J Antimicrob Chemother. 2007 Oct;60(4):897-900. Epub 2007 Aug 17.

Tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in low-income and high-income countries

Antiretroviral Therapy in Low-Income Countries Collaboration of the International epidemiological Databases to Evaluate AIDS (IeDEA); ART Cohort Collaboration, Brinkhof MW, Egger M, Bouille A, May M, Hosseinipour M, Sprinz E, Braitstein P, Dabis F, Reiss P
Clin Infect Dis. 2007 Dec 1;45(11):1518-21. Epub 2007 Oct 22.

Variation in HIV-1 set-point viral load: epidemiological analysis and an evolutionary hypothesis

Fraser C, Hollingsworth TD, Chapman R, de Wolf F, Hanage WP

Proc Natl Acad Sci USA. 2007 Oct 30;104(44):17441-6. Epub 2007 Oct 22.

Oral presentations

151 Despite HAART, HIV-1 Is Once again Spreading Epidemically among Men Having Sex with Men in the Netherlands

Daniela Bezemer

Daniela Bezemer*, F de Wolf, M Boerlijst, A van Sighem, D Hollingsworth, M Prins, R Geskus, L Gras, R Coutinho, and C Fraser. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 25 February 2007.

124LB Early Treatment of Primary HIV-1 Infection Lowers the Viral Set Point

Radjin Steingrover*, D Bezemer, E Fernandez Garcia, F Kroon, F de Wolf, M Prins,

J Lange, and J Prins. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 25 February 2007.

HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and Non-AIDS-defining malignancies: Results from the D:A:D Study Group

A D'Arminio Monforte, D Abrams, C Pradier, R Weber, F Bonnet, S De Wit, N Friis-Møller, A Phillips, C Sabin, JD Lundgren, and the D:A:D Study Group.

14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 27 February 2007.

Incidence of nevirapine-associated hypersensitivity reactions is different in patients with prior treatment experience compared to treatment-naïve patients. The ATHENA cohort study

FW Wit, AM Kesselring, LA Gras, C Richter, ME van der Ende, K Brinkman, JMA Lange, F de Wolf and P Reiss. 11th Workshop on HIV Observational Databases, 22 March 2007.

Despite HAART, poorer treatment response among HCV-coinfected patients treated with combined HIV/HCV therapy compared to solely HIV-infected patients

C Smit, LA Gras, Al van Sighem, T Ruys, JMA Lange, F de Wolf. 11th Workshop on HIV Observational Databases, 22 March 2007.

Effect of switching to ATV including HAART on lipid profile and maintenance of plasma viral load suppression in the ATHENA HIV observational cohort study

M van Vonderen, L Gras, F Wit, F de Wolf, P Reiss. 11th Workshop on HIV Observational Databases, 22 March 2007.

Scaling up testing and counselling as it looks from treatment data monitoring perspectives: The applied research outcomes and the policy implications it generates – Dutch experience

F. de Wolf. WHO Technical meeting on HIV in Eastern Europe and Central Asia, Yerevan, Armenia, 18-20 April 2007.

HIV testing and monitoring in The Netherlands: Applied research outcomes and the policy implications

F. de Wolf. Workshop & Symposium: HIV and AIDS in the Netherlands Antilles, Willemstad, Curacao, 26-28 April 2007.

Resistance of HIV to antiretroviral drugs amongst Antillean patients treated in Curacao and the Netherlands

F. de Wolf. Workshop & Symposium: HIV and AIDS in the Netherlands Antilles, Willemstad, Curacao, 26-28 April 2007.

Postgraduate courses on HIV: The HIV epidemic in Curacao

F. de Wolf. NASKHO conference, Willemstad, Curacao, 16-18 May 2007.

ART Monitoring in the Netherlands

A.I. van Sighem. Moscow, WHO technical consultation on Standardised ART Outcome Monitoring System, 4-5 June 2007.

Scaling up testing and counselling as it looks from treatment data monitoring perspectives: The applied research outcomes and the policy implications it generates – Dutch experience

F. de Wolf. WHO Technical meeting on HIV in Eastern Europe and Central Asia (NGO meeting), Lisbon, Portugal, 5-7 June 2007.

Monitoring of HIV and AIDS: Development of a new data collection and reporting protocol for the monitoring of PLWHA to improve and complement existing HIV/AIDS/STI surveillance systems

F. de Wolf. WHO Technical consultancy, Skopje, Macedonia, June 25-26, 2007.

HIV monitoring: Effect of treatment on the epidemic

Frank de Wolf. 1st Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment (NCHIV2007), 28 November 2007.

Databases, harmonisation and IT infrastructures: barriers and solutions

Frank de Wolf. Tweede Symposium Parelsnoer Initiatief, 13 December 2007.

Poster presentations

Predicting the risk of coronary heart disease (CHD) in HIV-infected patients: The D:A:D CHD risk equation

N Friis-Møller, R Thiébaud, P Reiss, W El-Sadr, R Weber, A D'Arminio Monforte, E Fontas, SW Worm, O Kirk, A Phillips, CA Sabin, JD Lundgren, M Law, and the D:A:D Study Group. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 27 February 2007.

Improved toxicity profile of recent HAART regimens

Luuk Gras, Colette Smit, Ard van Sighem, Peter Reiss, Frank de Wolf. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 27 February 2007.

Increased progression to liver disease and death in HIV-HCV compared to HBV co-infected patients

Colette Smit, Luuk Gras, Ard van Sighem, Thomas Ruys, Joep Lange, Frank de Wolf. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 27 February 2007.

A CD4 threshold below 350 cells/mm³ for initiation of HAART is associated with a higher risk of AIDS

Al van Sighem, LAJ Gras, C Smit, AM Kesselring, FP Kroon, K Brinkman, J Lange and F de Wolf. 11th Workshop on HIV Observational Databases, 22 March 2007.

Modelling the age distribution of the HIV-infected population in the Netherlands

Al van Sighem, DO Bezemer, F de Wolf. 11th Workshop on HIV Observational Databases, 22 March 2007.

150 Increased progression to liver disease and death in HIV-HCV compared to HBV coinfecting patients

Colette Smit, Luuk Gras, Ard van Sighem, Thomas Ruys, Joep Lange, Frank de Wolf. WEON, 21 June 2007.

Incidence of nevirapine-associated hypersensitivity reactions is different in patients with prior treatment experience compared to treatment-naïve patients. The ATHENA cohort study

A Kesselring, F Wit, L Gras, C Richter, M van der Ende, K Brinkman, J Lange, F de Wolf and P Reiss. IAS Conference, 22 July 2007.

A CD4 threshold below 350 cells/mm³ for starting HAART is associated with a higher risk of disease progression

Al van Sighem, LAJ Gras, C Smit, AM Kesselring, FP Kroon, K Brinkman, J Lange, F de Wolf. IAS Conference, 22 July 2007.

Ageing of the growing HIV-infected population in the Netherlands

Ard van Sighem, Daniela Bezemer, Frank de Wolf. IAS Conference, 22 July 2007.

The HIV Monitor

ring Foundation

The HIV Monitoring Foundation

Governing Board of the HIV Monitoring Foundation

Name	Position	Affiliation
Prof. dr. S.A. Danner	Chairman	NVAB
Drs. M.A.J.M. Bos	Treasurer	ZN
Prof. dr. J. Goudsmit	Member	AMC-UvA
Prof. dr. L.J. Gunning-Schepers	Member	NFU
Dr. D.J. Hemrika	Secretary	NVZ
Drs. M.I. Verstappen	Member	GGD Nederland
Drs H. Polee	Member	HIV Vereniging Nederland
Prof. dr. R.A. Coutinho	Observer	RIVM
Dr. F. de Wolf	Director	HMF

Advisory Board

Name	Affiliation
Prof. dr. J.M.A. Lange (chairman)	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Dr. F.P. Kroon (vice chairman)	LUMC, Dept. of Internal Medicine, Leiden
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
Prof. dr. R. de Groot	UMCN St Radboud, Dept. of Internal Medicine, Nijmegen
Prof. dr. I.M. Hoepelman	UMC Utrecht, Utrecht
Dr. R.H. Kauffmann	Leyenburg Hospital, Dept. of Internal Medicine, The Hague
Prof. dr. A.C.M. Kroes	LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden
Dhr. C. Rümke	Dutch HIV Association, Amsterdam
Prof. dr. P. Speelman	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Prof. dr. Sir R.M. Anderson	Imperial College, Faculty of Medicine, Dept. of Infectious Disease Epidemiology, London, United Kingdom
Prof. dr. G. Pantaleo	Hôpital de Beaumont, Dept. of Medicine, Lausanne, Switzerland

Working group Clinical Aspects

Name	Affiliation
Dr. M.E. van der Ende (chairman)	Erasmus Medical Centre, Dept. of Internal Medicine, Rotterdam
Prof. dr. K. Brinkman (vice chairman)	Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, location Oosterpark, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Dr. K. Boer	AMC, Dept. of Obstetrics/Gynaecology, Amsterdam
Dr. D.M. Burger (subgr. Pharmacology)	UMCN – St Radboud, Dept. of Clinical Pharmacy, Nijmegen
Dr. S.P.M. Geelen	UMCU – WKZ, Dept. of Paediatrics, Utrecht
Dr. J.R. Juttman	St Elisabeth Hospital, Dept. of Internal Medicine, Tilburg
Dr. R.P. Koopmans	UMCN – St Radboud, Dept. of Internal Medicine, Nijmegen
Prof. dr. T.W. Kuijpers	AMC, Dept. of Paediatrics, Amsterdam
Dr. W.M.C. Mulder	Dutch HIV Association, Amsterdam
Dr. C.H.H. ten Napel	Medisch Spectrum Twente, Dept. of Internal Medicine, Enschede
Dr. J.M. Prins	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Prof. dr. P. Reiss (subgroup Toxicity)	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Dr. G. Schreij	Academic Hospital, Dept. of Internal Medicine, Maastricht
Dr. H.G. Sprenger	Academic Hospital, Dept. of Internal Medicine, Groningen

Working group Virology

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

Personnel HIV Monitoring Foundation Amsterdam

Name	Position	Telephone +31 (0)20 56	E-mail
Yvonne Bakker	Data collection AMC	67021	y.bakker@amc.uva.nl
Rosalind Beard	Registration & Patient Administration	67052	r.beard@amc.uva.nl
Drs. Daniela Bezemer	Data analysis	67180	d.o.bezemer@amc.uva.nl
Daniëlle de Boer	Financial controlling	67060	d.deboer@amc.uva.nl
Irene de Boer	Assistant Personnel	67538	i.h.deboer@amc.uva.nl
Marjo van Broekhoven-Kruijine	Data collection LUMC	071-5262482	M.J.vanBroekhoven-Kruijine@amc.uva.nl
Drs. Daphne de Gouw	Communication Management	68110	d.n.degouw@amc.uva.nl
Drs. Luuk Gras	Data analysis	66472	l.a.gras@amc.uva.nl
Drs. Shula Grivell	Data monitoring	67039	s.grivell@amc.uva.nl
Leonie de Groot-Berndsen	Data collection (from January 15, 2007)	66482	L.G.deGroot-Berndsen@amc.uva.nl
Drs. Mariska Hillebregt	Data monitoring	67039	m.m.hillebregt@amc.uva.nl
Drs. Anouk Kesselring	Data analysis	66472	a.m.Kesselring@amc.uva.nl
Clara Kuiper	Data collection Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen	020-6622494	c.h.Kuiper@amc.uva.nl
Carla Lodewijk	Data collection AMC	66482	c.r.lodewijk@amc.uva.nl
Drs. Henk van Noort	Assistant Financial Controlling	68548	h.j.vannoort@amc.uva.nl
Brid Peeck	Data collection OLVG Oosterpark	020-5993696	b.m.Peeck@amc.uva.nl
Yolanda Ruijs-Tiggelman	Data collection AMC	67021	y.m.ruijs@amc.uva.nl
Drs. Ellen Scholte	Executive Secretary	64172	g.e.scholte@amc.uva.nl
Dr. Ard van Sighem	Data analysis	66781	a.i.vansighem@amc.uva.nl
Drs. Bianca Slieker	Data monitoring	67039	b.slieker@amc.uva.nl
Dr. Ir. Colette Smit	Data analysis	66472	colette.smit@amc.uva.nl
Els Tuijn-de Bruin	Data collection OLVG Oosterpark	020-5993696	e.m.tuijn-debruin@amc.uva.nl
Lia Veenenberg-Benschop	Data collection AMC	66482	l.veenberg@amc.uva.nl
Emma Overheul	Assistant Data monitor (from July 24, 2007 until October 31, 2007)		
Ing. Bep Verkerk	Data monitoring	66473	e.c.verkerk@amc.uva.nl
Chantal Deurloo-van Wanrooy	Data collection Rijnstate	026-3788821	c.w.deurloo-vanwanrooy@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
Drs. Shuangjie Zhang	Data analysis	67180	s.zhang@amc.uva.nl

Jaarverslag 2007, vastgesteld door het Bestuur van de Stichting HIV Monitoring op 22 april 2008

Annual report 2007, approved by the Board of Governors of the HIV Monitoring Foundation on April 22, 2008

Met dank aan Rosalind Beard, Daniëlle de Boer, Irene de Boer, Daphne de Gouw, Luuk Gras, Henk van Noort, Ellen Scholte, Ard van Sighem, Colette Smit en Sima Zaheri.

We would like to thank Rosalind Beard, Daniëlle de Boer, Irene de Boer, Daphne de Gouw, Luuk Gras, Henk van Noort, Ellen Scholte, Ard van Sighem, Colette Smit and Sima Zaheri for their support.

Correspondence to:

Frank de Wolf

E-mail: 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

©2008 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.

Editing: Petra Hollak

Art Direction: Guus Ottens, Aan de Bak BV, Haarlem

DTP: Studio Zest, Amsterdam

Print: Oktoberdruck AG, Berlin


HMF

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 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 on the course and treatment of HIV infection to report to government and other organisations;
 - 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 informational purposes.
- 
- A decorative graphic at the bottom of the page consisting of several vertical bars of varying heights and widths, some solid black and some light gray, arranged in a staggered pattern.

W