

STICHTING HIV MONITORING
JAARVERSLAG 2009 ANNUAL REPORT



STICHTING HIV MONITORING

A large, dark grey, stylized letter 'V' graphic that spans across the left and center of the page. It is composed of two thick, parallel lines that meet at a sharp point at the bottom center.

SHM

Bevorderen van de kwaliteit van HIV zorg

De Stichting HIV Monitoring (SHM) werd in 2001 opgericht. Zij is gevestigd te Amsterdam. De SHM is door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangewezen als de instantie die de registratie en monitoring van HIV-geïnfecteerde patiënten uitvoert.

Ons doel:

Om de HIV epidemie, de behandeling van HIV en de eigenschappen van HIV in Nederland te monitoren

Onze missie:

Een bijdrage leveren aan de ontwikkeling van kennis over HIV en het verloop van zowel behandelde als onbehandelde infectie met HIV.

Contributing to the quality of HIV care

The Stichting HIV Monitoring (SHM), the Dutch foundation for HIV monitoring, was founded in 2001. Based in Amsterdam, the SHM was appointed by the Dutch Minister of Health as the executive organisation for the registration and monitoring of HIV-infected patients in the Netherlands.

Our Goal:

To monitor the HIV epidemic, the treatment of HIV and the characteristics of HIV in the Netherlands.

Our Mission:

To further the knowledge and understanding of the epidemiology and course of treated and untreated HIV infection.

www.hiv-monitoring.nl

Table of contents

Inleiding	2	<i>Introduction</i>	<i>34</i>
Organisatie verslag	8	<i>Organisational report</i>	<i>40</i>
Financieel verslag	26	<i>Financial report</i>	<i>58</i>
SHM samenstelling	64	<i>Composition of the SHM</i>	<i>64</i>
Tabellen en figuren	70	<i>Tables and figures</i>	<i>70</i>
Onderzoeksprojecten en publicaties 2009	80	<i>Scientific output 2009</i>	<i>80</i>

inlei

dingg

De kerntaak van de Stichting HIV Monitoring (SHM) is om de HIV-epidemie en de behandeling van HIV in Nederland te monitoren. Ook in 2009 waren de activiteiten van de SHM daarop gericht. De SHM heeft op die manier belangrijk kunnen bijdragen aan de kennis over het beloop van de HIV-epidemie en over het effect van de levenslange behandeling van HIV op mortaliteit en morbiditeit.

Voornaamste ontwikkelingen van de epidemie en behandeling in 2009

Het aantal mensen in Nederland met een HIV infectie is in 2009 opnieuw toegenomen. De SHM heeft per 31 december 2009 in totaal 16.823 HIV positieve personen geregistreerd. Gegevens over het beloop van de infectie bij deze personen zijn opgenomen in de nationale HIV registratie en monitoring database, ook wel bekend onder de naam ATHENA (AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands). In het afgelopen jaar zijn 1.042 nieuwe HIV diagnoses geregistreerd, waarvan bij 63% die diagnose ook in 2009 voor het eerst werd vastgesteld. Het aantal nieuw geregistreerde patiënten is ongeveer gelijk aan dat van 2008. Samen met het groeiende percentage patiënten met een geregistreerde datum van een laatste negatieve HIV test, duidt dit erop dat de tijd tussen besmetting en HIV diagnose en tussen diagnose en registratie voor HIV zorg, aanzienlijk korter is geworden.

Het aantal CD4 cellen op het moment van HIV diagnose bij de mensen zonder een laatste negatieve testuitslag bedraagt in 2009 mediaan 380 cellen/mm³. Dat is hoger dan in 1996, maar lager dan in de groep met een geregistreerde laatst negatieve HIV test. Het verder bekorten van de tijd tussen HIV besmetting, diagnose en start HIV zorg blijft dus onverminderd belangrijk.

In eerdere studies hebben we laten zien dat de tijd tussen besmetting en diagnose een grote rol speelt bij het beperken van de verdere verspreiding van HIV. Mensen die niet weten dat ze besmet zijn dragen vooral

bij aan de verspreiding, vooral als die besmetting een recente is en de hoeveelheid virus hoog. Er is een duidelijke relatie tussen de hoeveelheid HIV op het zogenaamde virale setpoint en de kans op transmissie.

Uit een in 2009 gepubliceerde SHM studie onder HIV positieve mannen is gebleken dat de HIV-1 RNA concentratie in bloed op het moment van dit virale setpoint geleidelijk is gestegen sinds het begin van de epidemie in de 80-er jaren van de vorige eeuw. Tegelijkertijd was er een afname van het aantal CD4-cellen dat werd gemeten bij het viraal set-point. Deze resultaten zouden kunnen wijzen op het over de jaren geleidelijk fitter worden van HIV. Mogelijk kan dat weer voor een deel verklaren waarom de laatste jaren de transmissiekans is toegenomen onder mannen die seks hebben met mannen (MSM).

In 2009 zijn in totaal 183 HIV-geïnfecteerde kinderen (jonger dan 18 jaar) geregistreerd en werden vier nieuwe diagnoses in deze leeftijdsgroep gesteld.

De grote meerderheid van de volwassen patiënten in Nederland is man (78%) en het grootste deel van hen is besmet via homoseksueel contact. Een kleinere, maar langzaam groeiende groep patiënten is geïnfecteerd via heteroseksueel contact en meer dan de helft daarvan is vrouw.

De leeftijd van de groep HIV positieve personen in Nederland is toegenomen. Van de groep die in 2009 in follow-up is, is 28% 50 jaar of ouder. De levensverwachting van geïnfecteerde patiënten is beduidend toegenomen, vooral sinds de introductie van de anti-retrovirale combinatietherapie (cART) in 1996. Voor 1996 had HIV positieve persoon van 25 jaar 5% kans om de leeftijd van 50 jaar te bereiken; tegenwoordig is die kans 80%. In een eerder gepubliceerde studie hebben we aangetoond dat de levensverwachting van een HIV patiënt die wordt behandeld met cART, vergelijkbaar is

met die van een diabetespatiënt. In de komende jaren zal de verwachte leeftijd van de groep HIV patiënten verder stijgen en naar schatting 41% van de behandelde HIV patiënten zal in 2015 ouder zijn dan 50 jaar.

Bovendien is de verwachting dat de behandeling van HIV door het ouder worden van de geïnfecteerde populatie moeilijker zal worden, omdat ouderdomsziekten en andere niet-AIDS gerelateerde aandoeningen een rol gaan spelen. De totale kosten van HIV behandeling stijgen van 110 miljoen euro vandaag naar na schatting 230 miljoen euro in 2015.

In 2009 werd 80,3% van de met HIV geïnfecteerde volwassenen behandeld met cART; 14,6% werd niet behandeld, voornamelijk omdat zij niet voldeden aan de criteria om met cART te beginnen. Voor 4,8% was de behandelstatus onbekend (in de meeste gevallen was de behandelstatus nog niet geregistreerd). De combinatie van middelen die als eerste keus wordt gebruikt bij de start van de behandeling van HIV bestaat uit tenofovir, emtricitabine en efavirenz.

Tijdens onderzoeken is bij 5% van de HIV-geïnfecteerde patiënten een chronische infectie met hepatitis B (HBV) aangetroffen. Bij 13,1% van de geïnfecteerde patiënten is een chronische infectie met hepatitis C (HCV) geconstateerd. Bij 1,1% werd een coinfectie met zowel HBV als HCV vastgesteld. Bij bijna 14% van de patiënten met een coinfectie werd leverfibrose, bij 7% levercirrose en bij 0,3% hepatocellulair carcinoom aangetroffen. Het risico op een leverziekte was bij HIV-positieve patiënten met een coinfectie hoger dan in een vergelijkbare groep HIV positieven zonder een coinfectie.

In vergelijking met de periode voor de introductie van cART zijn sinds 1996 de mortaliteit en AIDS incidentie aanzienlijk gedaald, maar de mortaliteit is nog steeds hoger vergeleken met de voor geslacht en leeftijd gematchte algemene Nederlandse bevolking.

Kwaliteit van dataverzameling

De SHM is zeer tevreden over de manier waarop zij in staat is hoogwaardige data te verzamelen en te verwerken. In 2009 is opnieuw veel aandacht uitgegaan naar het verfijnen van dit proces. Het continu verzamelen van nieuwe gegevens is essentieel voor het uitvoeren van de kerntaak van de SHM. De jaarlijkse rapportage over het verloop van de HIV-epidemie in Nederland is gebaseerd op de gegevensverzameling van alle HIV-geïnfecteerde personen die in een van de 25 HIV behandelcentra en subcentra of in een van de 4 kinderbehandelcentra worden gevolgd.

In 2009 is extra aandacht uitgegaan naar de gegevensverzameling van nieuwe 'endpoints', zoals bijvoorbeeld nier- en levercomplicaties, gebaseerd op internationale richtlijnen voor monitoring van ouderwordende HIV-geïnfecteerde patiënten. De voordurende groei en de bewerking van gegevens heeft geleid tot de ontwikkeling door SHM van een 'data warehouse'. Aangenomen wordt dat deze ontwikkeling tot verbetering van het data management zal leiden.

In 2009 hebben we de ontwikkeling van twee soorten producten met onderzoeksgegevens geïntroduceerd: een halfjaarlijks rapport met een overzicht van demografische gegevens per behandelingscentrum en een dataset gebaseerd op het HIV Collaboration Data Exchange Protocol (HICDEP) die wordt gebruikt door Europese samenwerkende partijen op het gebied van HIV onderzoek.

De kwaliteitscontrole van de verzamelde gegevens is verder toegespitst op informatie die voor de data analyse essentieel is. Daartoe worden consistentie checks uitgevoerd om specifieke data items te selecteren voor de kwaliteitscontrole. In 2009 werd prioriteit gegeven aan het controleren van gegevens van belang voor de oorzaken van overlijden en voor comorbiditeit bij HIV. Deze gegevens werden voor 100% gecontroleerd.

De achterstand in de gegevensinvoer, dat wil zeggen het ontbreken van nieuwe ingevoerde gegevens over een periode langer dan een jaar, nam toe van 3% in 2008 naar 7% in 2009. Een aantal centra droeg substantieel bij aan de lange termijn invoerachterstand en gedurende 2009 heeft de SHM maatregelen genomen en dataverzamelaars ingezet in deze centra om zodoende de achterstand te minimaliseren.

Met uitzondering van deze centra is de gemiddelde lange termijn invoerachterstand met 1% afgenomen. Over het algemeen is de gemiddelde korte termijn invoerachterstand (minder dan een jaar) teruggebracht van 23% in 2008 naar 18% in 2009.

‘Monitoring van HIV infectie in Nederland’ Rapport 2009

Tijdens de Wereld AIDS Dag op 1 december 2009 heeft de SHM haar wetenschappelijk rapport van 2009 gepresenteerd, waarin de meest belangrijke ontwikkelingen op het gebied van de HIV-epidemie in Nederland worden beschreven. Met de jaarlijkse publicatie van dit rapport dragen de HIV Behandelcentra en SHM nadrukkelijk bij aan de kennis op het gebied van de HIV-epidemie en de behandeling van HIV in zowel in Nederland als in andere landen.

Het rapport van 2009 bevestigt de blijvende stijging van het aantal HIV diagnoses onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). Verder wordt vermeld dat de mate waarin cART effectief de virusproductie onderdrukt in de onderzochte populatie is toegenomen, terwijl de toxiciteit van cART is afgenomen. Veranderingen in overlevingspatronen tonen aan dat de oorzaak van het overlijden van levenslang behandelde chronische HIV-geïnfecteerde patiënten vaker niet-AIDS gerelateerd is.

Wetenschappelijk onderzoek en publicaties

De bijdrage van de SHM aan het bevorderen van kennis en inzicht over de HIV/AIDS epidemie en het effect van

antiretrovirale behandeling op het verloop van de infectie, blijkt behalve uit het jaarlijkse wetenschappelijk rapport, ook uit het aantal wetenschappelijke onderzoeksprojecten en publicaties. De SHM heeft meegewerkt aan 17 publicaties in gerenommeerde internationale wetenschappelijke tijdschriften. De stichting heeft haar werk gepresenteerd op 40 verschillende internationale conferenties, workshops en bijeenkomsten.

NCHIV 2009

De werkzaamheden van de SHM werden ook gepresenteerd tijdens de Nationale Conferentie over HIV pathogenese, preventie en behandelingen 2009 (NCHIV). Deze jaarlijkse conferentie wordt georganiseerd door de SHM, in samenwerking met The Centre for Poverty-related and Communicable Diseases (CPCD) onderdeel van het AMC in Amsterdam, de Stichting Sanquin Bloedvoorziening, de Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren (NVAB), het AIDS Fonds en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Samenwerking

De SHM blijft samenwerken met andere observationele cohorten binnen en buiten Europa. In Nederland hebben we een overeenkomst met het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb), onderdeel van het RIVM, voor het uitwisselen van gegevens, die door de SHM worden verzameld.

De SHM neemt deel aan internationale studies die worden verricht in het kader van de Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Deze samenwerking bestaat uit in totaal 16 cohorten uit verschillende Europese landen, de Verenigde Staten en Canada. Voor ART-CC worden alleen gegevens gebruikt van patiënten die starten met cART, zonder eerder antiretrovirale middelen te hebben gehad. Er zijn studies verricht naar de veranderende levensverwachting, mogelijke associaties tussen specifieke AIDS diagnoses

en verschillen in sterftcijfers, en de voorspellende waarde van het meest recente CD4-cel aantal bij de start van de behandeling met cART.

De SHM participeert ook in de ‘Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe’ (COHERE). COHERE is in 2005 opgezet en is een samenwerkingsverband tussen verschillende Europese cohorten. 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 patiëntgegevens nodig zijn.

SHM neemt tevens deel aan de ‘Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs’ (DAD) studie, een zeer succesvolle samenwerking tussen cohorten die zich richt op het vroegtijdig herkennen en bestuderen van bijwerkingen en toxiciteit bij antiretrovirale behandeling. Bovendien ondersteunt de SHM de deelname in EuroSIDA, een lang bestaande samenwerking tussen behandelcentra in Europa, waaraan het AMC in Amsterdam deelneemt.

De SHM participeert tot slot in ‘HIV in Europe’, een pan-Europees initiatief dat een platform biedt voor uitwisselingen en activiteiten aan de vroege diagnose en behandeling van HIV infectie in Europa.

De langdurige samenwerking met de afdeling voor Infectious Disease Epidemiology van de Medische faculteit van het Imperial College in Londen heeft geleid tot de ontwikkeling van een model waarmee het effect van grootschalige behandeling met cART op de HIV-epidemie in Nederland kan worden geanalyseerd en een model waarmee de kwaliteit van HIV-zorg in Nederland kan worden vergeleken. Een andere studie betreft de variatie in HIV-1 RNA set-points, het clusteren rond dit set point en de verhoging van de kans op HIV transmissie en de verande-

ringen in dit set-point over de jaren. In mei 2009 werd Frank de Wolf, directeur van de SHM, aangesteld als hoogleraar Clinical Retrovirology aan het Imperial College.

Promotie programma’s

In het afgelopen jaar werden twee promotieprogramma’s met succes afgerond. Isaac Chun Fung voltooide zijn studie over het modelleren van een HIV superinfectie en ontving zijn doctoraat aan het Imperial College in Londen. Daniela Bezemer verdedigde haar proefschrift over het modelleren van de HIV-epidemie in Nederland en is gepromoveerd aan de Medische Faculteit van de Universiteit van Amsterdam.

Bijdragen aan de kwaliteit van HIV zorg

De SHM is structureel onderdeel van de zorgfinanciering van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). De Nederlandse regering erkent hiermee het belang van het nationaal monitoren van HIV en AIDS. Dat draagt enorm bij aan de kennis en inzicht over het effect van levenslange behandeling van HIV op overleving en morbiditeit, maar ook over het verloop van de HIV/AIDS epidemie in zowel Nederland als in andere landen van de Europese Unie. Als gevolg van die erkenning is de SHM betrokken geraakt bij HIV/AIDS zorg en het preventie beleid binnen de EU.

Door 8 academische en 17 algemene ziekenhuizen specifiek aan te wijzen als de centra voor HIV zorg en behandeling, onder de voorwaarde dat zij, als onderdeel van de HIV/AIDS zorg patiëntgegevens anoniem aan de SHM verstrekken, heeft de Nederlandse regering een uniek raamwerk neergezet voor de systematische verzameling van gegevens over de lange termijn follow-up en prognose van alle in Nederland geregistreerde met HIV besmette patiënten.


























Amsterdam, 16 april 2010
Prof. dr. Frank de Wolf, directeur

Organisati

ie verslag

Gegevensverzameling en database beheer	13
Monitoring report	15
Amsterdamse Cohort Studies	18
Registratieprogramma	18
Bestuurlijke ontwikkelingen	23
Samenwerkingen	23

HIV treatment centres

 medisch centrum alkmaar	 flevoziekenhuis	 Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam	 Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Amsterdam
 Sint Lucas Andreas Ziekenhuis Amsterdam	 Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam	 Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen Amsterdam	 VU Medisch Centrum Amsterdam
 Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	 HagaZiekenhuis Den Haag	 Medisch Centrum Haaglanden Den Haag	 Catharina Ziekenhuis Eindhoven
 Medisch Spectrum Twente Enschede	 Universitair Medisch Centrum Groningen	 Kennemer Gasthuis Haarlem	 Medisch Centrum Leeuwarden
 Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	 Academisch Ziekenhuis Maastricht	 Universitair Medisch Centrum Sint Radboud Nijmegen	 Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
 Maastricht Ziekenhuis Rotterdam	 Sint Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	 Universitair Medisch Centrum Utrecht	 Ziekenhuis Walcheren Vlissingen
 Isala klinieken Zwolle			



Paediatric HIV treatment centres

 Emma Kinderziekenhuis AMC Amsterdam	 Beatrix Kinderkliniek Universitair Medisch Centrum Groningen	 Erasmus Medisch Centrum-Sophia Rotterdam	 Wilhelmina Kinderziekenhuis Universitair Medisch Centrum Utrecht
---	--	--	--

HIV-behandelcentra

De monitoring van HIV-geïnficeerde volwassenen gebeurt in een samenwerkingsverband tussen in totaal 25 zorginstellingen die door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) erkend zijn als HIV-behandelcentrum of subcentrum en de Stichting HIV Monitoring (SHM). Daarnaast worden HIV-geïnficeerde kinderen en jong volwassenen gemonitord in vier instellingen die erkend zijn als pediatrisch HIV-behandelcentrum.

In 2009 waren de volgende zorginstellingen als behandel(sub)centrum betrokken bij de HIV-zorg voor volwassenen (op plaatsnaam, in alfabetische volgorde):

- Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar
- Flevoziekenhuis, Almere
- Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam, Amsterdam
- Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (locatie Oosterpark en locatie Prinsengracht), Amsterdam
- Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam
- Slotervaartziekenhuis, Amsterdam
- Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen, 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
- Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

- Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
- St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen
- Isala klinieken (locatie Sophia), Zwolle

Centra voor de behandeling en monitoring van pediatrische HIV en AIDS zijn:

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

De SHM heeft met elk centrum of subcentrum een overeenkomst gesloten over het verzamelen van demografische, epidemiologische, klinische, virologische, immunologische en farmacologische gegevens van HIV-geïnficeerde patiënten die in één van bovengenoemde centra worden gevolgd. Deze overeenkomst wordt elke drie jaar stilzwijgend verlengd.

Behalve in Nederland, wordt door de SHM, in samenwerking met de Rode Kruis Bloedbank in Willemstad, gegevens verzameld van HIV-geïnficeerde personen die door HIV/AIDS behandelaars worden gezien in het St. Elisabeth Hospitaal op Curaçao.

Interne organisatie SHM

De directeur van de SHM, Frank de Wolf, is verantwoordelijk voor het dagelijks bestuur van de activiteiten van de SHM.

Er zijn twee units voor de primaire activiteiten van de SHM: 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 en kwaliteits-

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

De unit patiëntgegevens en kwaliteitscontrole coördineert het datamanagement. De uitvoering daarvan is uitbesteed aan de Clinical Research unit van de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek van het AMC-UvA. Ten minste twee maal per jaar, in februari/maart en in juni/juli, worden de in de database opgeslagen gegevens samengevoegd tot één dataset ten behoeve van gegevensbewerking en analyse.

De unit patiëntgegevens en kwaliteitscontrole wordt geleid door Sima Zaheri. In 2009 was er een gemiddelde personele bezetting van 7,36 fte.

Drie senior onderzoekers en een postdoctorale werken op het terrein van de epidemiologie, statistiek en mathematische modellering van HIV in de unit databewerking en analyse. Samen voeren zij het HIV registratieprogramma uit, waarvan de resultaten worden gepresenteerd in zowel het jaarlijkse wetenschappelijk rapport van de SHM, dat wordt gepubliceerd op 1 december, Wereld AIDS Dag, als in peer-reviewed internationale wetenschappelijke tijdschriften. Door deze unit wordt in nationaal verband ondersteuning verleend aan en 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 wordt de ondersteuning bij onderzoeksaanvragen van de Nederlandse farmaceutische industrie vanuit deze unit geregeld.

Naast de vier onderzoekers zijn er in 2009 drie assistent-onderzoekers in de unit ondergebracht in het kader van promotieprogramma's. Deze drie programma's richten zich op de bestudering van HIV transmissie in het cART tijdperk, de bestudering van immuunrestitutie en co-morbiditeit tijdens het gebruik van antiretrovirale therapie, en het optreden van episodes of HIV productie tijdens cART en het effect daarvan op het beloop van de infectie. Bovendien ondersteunt de analyse unit ook een onderzoeksprogramma waar het effect van cART op HIV-geïnfekteerde personen die in het Sint Elizabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao worden behandeld. Daarbij worden vergelijkingen gemaakt met het effect van behandeling in Nederland van HIV-geïnfekteerde patiënten uit de Nederlandse Antillen.

In 2009 was de gemiddelde personele bezetting van de unit databewerking en analyse 6 fte. Deze unit wordt geleid door Frank de Wolf.

De primaire activiteiten van de SHM worden ondersteund door de medewerkers van het bureau van de Stichting, waarin het secretariaat, de financiële en personele administratie en controlling van de SHM, en de communicatie zijn ondergebracht. Het bureau wordt geleid door de controller van de SHM, Daniëlle de Boer. In 2009 was de gemiddelde personele bezetting van het bureau 4,06 fte; dit blijft al lange tijd constant.

Per 31 december 2009 was de bezette formatie van de SHM in totaal gemiddeld 18,42 fte. Ten opzichte van de begrote formatie van 18,40 fte werd daarmee een bezettingsgraad van 100% bereikt. Daarnaast wordt door de SHM 7,71 fte gefinancierd voor dataverzamelaars en data entry personeel die zijn aangesteld in de HIV behandelcentra, maar niet in dienst zijn van de SHM. Het gemiddelde verzuim over 2009 bedroeg 4,2%.

Gegevensverzameling en database beheer

In 2009 is extra aandacht besteed aan handmatige dataverzameling van een aantal nieuwe endpoints, conform de internationale richtlijnen voor het monitoren van veroudering bij HIV patiënten. In dat kader zijn vanaf 1 januari 2008 retrospectief en gedetailleerd additionele data verzameld over lever- en nier aandoeningen en vanaf 1 januari 2004 over maligniteiten. Er is een invoerdatabase opgezet voor de registratie, dataverzameling en classificatie van myocard infarct, cardiovasculaire ingrepen, diabetes mellitus, beroerte, chronische lever aandoeningen, gevorderde nieraandoeningen en niet AIDS-gerelateerde maligniteiten. Daarnaast wordt bij overlijden de doodsoorzaak geregisterd.

‘Lab-Link’, de geautomatiseerde verbinding waarmee de laboratoriumuitslagen direct vanuit het ziekenhuis-informatiesysteem geanonimiseerd in de SHM database worden opgenomen, is operationeel in St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, AMC Amsterdam, Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam, MS Twente Enschede, LUMC Leiden, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam, UMCU Utrecht en Isala klinieken (Sophia) Zwolle.

Samen met de continue groei van data en verschillende databronnen, leidt de toename van verschillende dataproducten tot extra databewerking door de SHM. Gegevens uit verschillende bronnen moeten gebundeld en gesynchroniseerd worden. Om dat efficiënt te kunnen doen is in 2009 een datawarehouse opgezet waarin datamarts (halfproducten) zijn opgenomen met als doel om gebruikers van data zo min mogelijk te belasten met databewerking. In de toekomst zullen deze stappen verder worden geautomatiseerd waarmee de efficiëntie van SHM datamanagement kan worden verbeterd. Deze datawarehouse structuur biedt

ook de mogelijkheid om snel en nauwkeurig SHM dataproducten uit te bereiden.

In 2009 is de ontwikkeling van twee dataproducten gestart. Het ene product bestaat uit een halfjaarrapportage over de demografie van de HIV positieve populatie per behandelcentra. Op deze manier kunnen de behandelteams in de behandelcentra een beeld krijgen van ontwikkelingen, trends en problematiek binnen de eigen populatie. Het andere is een dataset gebaseerd op het internationale data uitwisselingsprotocol voor Europese samenwerking in HIV onderzoek, HICDEP (HIV Collaboration Data Exchange Protocol).

Omvang van de gegevensverzameling

Tabel 1 geeft het resultaat van dataverzameling weer. De totale omvang van de handmatige dataverzameling is in 2009 met 8% toegenomen ten opzichte van 2008. Dit komt door de additionele verzameling van gegevens over co-morbiditeit en intoxicatie. De omvang van de geautomatiseerde dataverzameling door Lab-Link is in 2009 met 150% toegenomen ten opzichte van 2008. Deze toename wordt grotendeels verklaard door het realiseren van een Lab-Link met het St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, waarmee laboratoriumuitslagen van alle bij de SHM geregistreerde patiënten retrospectief vanaf medio 1994 zijn geïmporteerd. Een andere verklaring is het retrospectief toevoegen van al eerder geïmporteerde laboratoriumuitslagen ten behoeve van kwaliteitsverbetering.

Tabel 2 laat het percentage zien van patiënten met achterstand in dataverzameling 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.

De gemiddelde lange termijn achterstand is in 2009 met 4% toegenomen in vergelijking met 2008. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door achterstanden in drie HIV behandelcentra; UMC Groningen, Kennemer Gasthuis Haarlem en Academisch Ziekenhuis Maastricht en door uitval van dataverzameling-capaciteiten. Inmiddels is in alle drie de behandelcentra een dataverzamelaar uit de centrale SHM pool ingezet om de achterstand in te halen. Wanneer deze drie ziekenhuizen buiten beschouwing worden gelaten, is de gemiddelde lange termijn achterstand met 1% afgenomen. Het geregeld trainen van dataverzamelaars in hoe de logistiek van dataverzameling efficiënt in te richten helpt daarbij. De invoer van de follow-up data van patiënten met de grootste invoerachterstand krijgt hierbij voorrang.

De gemiddelde korte termijn achterstand is in 2009 met 5% afgenomen. Dit kan te maken hebben met de toename van de daadwerkelijke bezoekfrequentie in 2009 ten opzichte van 2008, waardoor er sprake is van een onderschatting van de voorspelde bezoekfrequentie in 2009. Het kan ook te maken hebben met het nauwkeuriger monitoren van de invoerachterstand door de dataverzamelaars en datamonitors.

Kwaliteitscontrole (QC)

In 2009 is prioriteit gegeven aan de kwaliteitscontrole van data over doodsoorzaken en comorbiditeit. Deze end-points werden allemaal gecontroleerd en geclassificeerd.

Als onderdeel van het persoonlijke begeleidingsprogramma bij de 39 dataverzamelaars, werden

gemiddeld 3 patiëntendossiers van iedere dataverzamelaar geselecteerd. De resultaten van de kwaliteitscontroles werden met de verantwoordelijke dataverzamelaars besproken en zij kregen een item-specifieke trainingen.

In tabel 3 is het aantal gecontroleerde patiëntendossiers per selectieprocedure samengevat. Gedurende 2009 werden in totaal data van 942 patiënten gecontroleerd door datamonitors van de SHM. 583 Patiënten werden gecontroleerd in het kader van de DAD studie. De doodsoorzaken van alle 113 overleden patiënten werden gecontroleerd en geclassificeerd. Gemiddeld zijn de centra 7,5 keer bezocht door de vaste SHM datamonitor.

Het percentage patiëntendossiers dat werd gebruikt voor source-data controle daalde in 2009 met 56% ten opzichte van 2008. Dit is het gevolg van de enorme toename van het percentage dossiers dat werd gebruikt voor de kwaliteitscontrole van doodsoorzaken en comorbiditeit.

Naast de kwaliteitscontrole met patiëntendossiers, zijn 117 validatie checks uitgevoerd van afzonderlijke records in 28 tabellen in de database van de SHM. In totaal 226.734 records zijn ter controle naar dataverzamelaars gestuurd en de resultaten zijn deels verwerkt in de database.

Opleiding

Tijdens een aantal terugkomdagen, voor dataverzamelaars in januari en oktober 2009, werden hoorcolleges gegeven over respectievelijk lever-, hart- en vaat-aandoeningen. Ook werden de resultaten van de SHM kwaliteit van dataonderzoek besproken. Bovendien werden dataverzamelaars getraind in procedures en werkzaamheden voor verdere verbetering van de

datakwaliteit. In juni en september 2009 werden de datamonitors van de SHM getraind om het datawarehouse en de datamarts van de SHM efficiënt te gebruiken en dataprocedures te programmeren. Een deel van datamonitors is in december 2009 getraind op het herkennen van een aantal infectieziekten.

Monitoring report

Ontwikkelingen in het aantal geregistreerde en gemonitorde personen met HIV

Tot en met 31 december 2009 zijn er via de HIV behandelcentra in Nederland cumulatief 17.090 mensen met een HIV infectie geregistreerd bij de SHM (Tabel 4); een toename van 1.309 personen (8,3%) ten opzichte van 2008. Cumulatief 4.622 (27,0%) patiënten kregen AIDS; 1.543 (9,0%) mensen zijn overleden. Van deze laatste groep overleden 1.433 mensen vóór 2009 en 110 in 2009.

In totaal zijn 2.584 (15,1%) patiënten geregistreerd als 'lost to follow-up' omdat er van hen in 2009 geen gegevens zijn verkregen. De verdeling ervan over de HIV behandelcentra duidt erop dat de achterstanden bij de invoer van gegevens een grote rol spelen. Met name in het Kennemer Gasthuis Haarlem, UMC Groningen en Academisch Ziekenhuis Maastricht is dit zorgwekkend. Het aantal patiënten waarvan de gegevens actief zijn gemonitord, bedroeg 13.073 aan het eind van 2009; een toename van 6% ten opzichte van 2008.

Van de 1.282 nieuwe patiënten die tussen 1 januari 2009 en 1 januari 2010 door de SHM zijn geregistreerd, werd bij 139 (10,8%) gevallen AIDS gediagnosticeerd en zijn er 13 personen (1%) in 2009 overleden (Tabel 5).

In de SHM database zijn per 31 december 2009 gegevens opgenomen van in totaal 616 HIV-geïnfecteerde personen,

waaronder 18 kinderen, die worden gemonitord in het Sint Elisabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao; 89 personen meer dan in 2008.

Van 16.823 personen (13.230 [78,6%] mannen en 3.593 [21,4%] vrouwen) uit de totale geregistreerde HIV populatie, die geen bezwaar maakten tegen verzameling van klinische data, zijn per 31 december 2009 gegevens opgenomen in dit jaarverslag. De diagnose HIV werd bij 63% van de in 2009 nieuw geregistreerde personen ook voor het eerst in 2009 gesteld, en bij 14% in 2008 (Figuur 1). In de hele groep van 16.823 personen werd bij 62% van de vrouwen de diagnose HIV gesteld in de leeftijd tussen 18 en 35 jaar; 6% was jonger dan 18 jaar en 31% ouder dan 35 jaar. Bij de mannen was 41% HIV diagnose gesteld tussen de 18 en 35 jaar; 1,4% was jonger dan 18 jaar en 56% was ouder dan 35 jaar (zie figuren 2 en 3).

Registratie van HIV-geïnfecteerde volwassenen

Binnen de totale groep van 16.823 in 2009 geregistreerde personen zijn 11.819 (78,3%) man en 3.283 (21,7%) vrouw van 18 jaar of ouder. Onder mannen vormt homoseksueel contact verreweg het grootste risico (71%), terwijl heteroseksuele transmissie bij vrouwen het grootste (89%) risico is. De mediane leeftijd bij diagnose is 36,4 (IQR 30,2-43,5) voor mannen en 30,6 (25,3-37,1) voor vrouwen. 5% van de totale populatie was zich minder dan een jaar bewust met HIV te zijn geïnfecteerd. Bij 28% wist men al 1 tot 5 jaar dat men was besmet; bij 30% 5 tot 10 jaar en bij 34% al langer dan 10 jaar.

Bij de 1.226 volwassenen die werden geregistreerd in 2009 en toestemming gaven voor verdere verzameling van gegevens, waren 1.043 (85%) mannen en 183 (15%) vrouwen. Ook hier vormt homoseksueel contact nog steeds het grootste risico (67%) bij mannen en heteroseksueel contact bij vrouwen (90%). De mediane

leeftijd bij diagnose is in 2009 39,0 (IQR 30,0-46,2) bij mannen en 32,8 (26,7-44,2) bij vrouwen. Van degenen die in 2009 werden geregistreerd, was 63% zich minder dan een jaar bewust met HIV te zijn geïnfecteerd. Bij 19% was de infectiestatus al 1 tot 5 jaar bekend, bij 3% al 5 tot 10 jaar en bij slechts 2,4% al langer dan 10 jaar.

Registratie van HIV-geïnfecteerde kinderen

Op 31 december 2009 zijn 183 kinderen van 17 jaar of jonger geregistreerd als HIV positief, waarvan 102 (55,7%) jongens en 81 (44,3%) meisjes. De mediane leeftijd bij HIV diagnose was 2,4 jaar (IQR 0,6-5,6) voor jongens en 1,9 jaar (0,4-4,2) voor meisjes. Het aantal kinderen per diagnosejaar is weergegeven in figuur 4; de meeste diagnoses werden gesteld tussen 1997 en 2005. In 2009 zijn er vier HIV diagnoses gesteld in deze groep. Verticale transmissie, van moeder naar kind, is verreweg de meest voorkomende besmettingsroute (86%); daarnaast zijn er enkele gevallen van seksuele transmissie. In totaal is 51% van de geïnfecteerde kinderen van Nederlandse herkomst; 40% is afkomstig uit Zuidelijk Afrika.

Registratie van geïnfecteerde zwangere vrouwen

Het totaal aantal geregistreerde zwangerschappen steeg in 2009 tot 1.813 bij in totaal 1.197 HIV-geïnfecteerde vrouwen. In 51% van de gevallen werd de diagnose HIV voor de zwangerschap al vastgesteld en in 45% tijdens de zwangerschap. Heteroseksueel contact was de voornaamste (91%) transmissieroute. Een meerderheid (58%) van de zwangere vrouwen was afkomstig uit Zuidelijk Afrika.

De mediane leeftijd bij de eerste zwangerschap was 29 jaar (IQR 24-33). cART werd bij 31% van deze vrouwen gestart voor het moment waarop de zwangerschap werd vastgesteld; bij 64% werd cART gestart gedurende de zwangerschap. Bij 17% van de vrouwen was de zwangerschapsduur minder dan

16 weken; in de vrouwen die langer dan 16 weken zwanger waren was de mediane zwangerschapsduur 38 weken (IQR 36-40).

Monitoring van HIV-geïnfecteerde volwassenen

De mediane follow-up van de volwassen groep personen met een HIV infectie is 6,3 jaar (IQR 2,7-11,6); 6,3 jaar voor mannen en 6,3 jaar voor vrouwen. Voor kinderen is de mediane follow-up 6,6 jaar (IQR 3,6-9,4). De totale follow-up in de groep volwassenen bedraagt in 2009 114.917 persoonsjaren en bij kinderen 1.236 persoonsjaren.

Monitoring van behandeling

De meeste HIV-geïnfecteerde personen worden in 2009 gemonitord in HIV behandelcentra in het westen van het land; 74% wordt gezien in de Randstad, in één van de centra in Amsterdam, Den Haag, Rotterdam of Utrecht.

In 2009 werd 80,3% van de geregistreerde geïnfecteerde volwassenen behandeld met cART; 14,6% werd niet behandeld en van 4,8% was de behandelstatus onbekend (in de meeste gevallen nog niet geregistreerd).

Het mediane CD4-cel aantal in de volwassen populatie was 330 cellen/mm³ (IQR 140-530) op het moment van de HIV diagnose. Dat aantal daalde vervolgens tot 210/mm³ (IQR 200-310) bij de start van cART om vervolgens weer te stijgen. Het beloop van het mediane CD4-celaantal per behandelcategorie is weergegeven in figuur 5. Na 24 weken na start behandeling had 87% van de patiënten een HIV-RNA concentratie in het bloed lager dan 500 kopieën/ml; na 48 weken was dat 85%. Het percentage patiënten waarbij de hoeveelheid HIV-RNA lager was dan 500 kopieën/ml is per behandelcategorie weergegeven in figuur 6. Bij 88% van de behandelde groep was de meest recent gemeten HIV-RNA concentratie in plasma lager dan 500

kopieën/ml; bij 8% was de concentratie hoger en bij 4% was de hoeveelheid HIV-RNA in het bloed niet bekend.

Meer dan 80% van de initiële cART behandelingen in 2009 bestond uit tenofovir in combinatie met emtricitabine, als basis voor de nucleotide/nucleoside HIV-1 reverse transcriptaseremmer (NRTI), aangevuld met een niet-nucleoside reverse transcriptaseremmer (nNRTI) of een booster proteaseremmer (PI). De meest populaire initiële cART behandeling in 2008 was tenofovir + emtricitabine + efavirenz (tabel 6), gevolgd door respectievelijk tenofovir + emtricitabine + nevirapine en tenofovir + emtricitabine + atazanavir / ritonavir.

De incidentie van AIDS is sinds de introductie van cART in 1996 gedaald van 14,8 (95% CI, 11,9-18,1) per 100 persoonsjaren van follow-up, tot 1,34 (1,11-1,61) in 2008. De algehele mortaliteit daalde eveneens in de behandelde groep van 4,5 (95% CI, 3,0-6,5) in 1996 naar 1,26 (1,05-1,51) in 2008.

Monitoring van resistentie

Van zes van de zeven virologische laboratoria die betrokken zijn bij het monitoren van resistentie zijn gegevens verkregen over resultaten van genotypering van het HIV reverse transcriptase- en proteasegen. In totaal zijn 8.817 sequenties verzameld (Tabel 7), waarvan 977 in 2009.

Sinds 2002 werd bij 71 (8,1%) van de 873 patiënten met een recente infectie één of meer resistentie-gerelateerde mutaties gevonden. Bij 172 (8,7%) van de 1.979 patiënten met een recente diagnose werden één of meer mutaties gevonden. In 2009 werd bij 12 (10%) van de 126 nieuwe diagnoses resistentie aangetoond, terwijl dit het geval was bij 5 (10%) van de 52 recent geïnficeerde patiënten.

In 2009 waren er in totaal 477 sequenties verkregen en beschikbaar voor analyse. Van deze sequenties werd bij 120 (25%) ten minste één met resistentie geassocieerde mutatie gevonden. Van deze 120 sequenties met resistentie waren er 87 (73%) met resistentie tegen NRTI's, 32 (27%) met mutaties tegen PI's, en 64 (53%) met mutaties tegen nNRTI's.

Monitoring van HBV en HCV co-infecties

Infectie met het hepatitis B virus (HBV) of het hepatitis C virus (HCV) kan levercirrhose, leverfibrose en hepatocellulair carcinoom veroorzaken en de combinatie met HIV zal een dergelijk ziekteproces waarschijnlijk versnellen. HBV en HCV worden om deze reden regelmatig in de met HIV-geïnficeerde groep gemonitord. In 2009 werd bij 13,1% van de gemonitorde patiënten met HIV een chronische HCV co-infectie vastgesteld; 5% had een HBV co-infectie en 1,1% had een co-infectie met zowel HBV als HCV. Van de patiënten met een HBV co-infectie ontwikkelde 13,1% leverfibrose en 7,1% levercirrhose; bij 0,2% werd hepatocellulair carcinoom gevonden. In patiënten met een HCV co-infectie waren deze cijfers respectievelijk 14,4%, 7,1% en 0,3%.

Registratie en monitoring in Curaçao

De registratie en monitoring van personen met HIV die worden gevolgd in het St. Elisabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao, is het afgelopen jaar gecontinueerd. Uitkomsten van de monitoring in de Nederlandse Antillen van 2009 worden in 2010 gepresenteerd. In totaal zijn er 616 patiënten geregistreerd; 598 volwassenen en 18 kinderen, waarvan 89 patiënten in 2009 werden toegevoegd.

Samplecollectie

Sinds de start van het ATHENA-project in 1996 zijn er in totaal 348.742 plasmamonsters van patiënten in follow-up opgeslagen in de microbiologische laboratoria van, of verbonden met de HIV behandel

centra. Deze samplecollectie is buitengewoon waardevol voor klinisch epidemiologisch onderzoek naar met name resistentieontwikkeling 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 werden in 1984 gestart onder homoseksuele mannen en in 1985 onder drugsgebruikers. De ACS werden opgezet met als doel epidemiologisch, pathogenetisch en klinisch onderzoek naar HIV en AIDS mogelijk te maken en zo een bijdrage te leveren aan de wereldwijde strijd tegen HIV/AIDS. De uitvoering van deze studies wordt gedaan binnen een samenwerkingsverband tussen de Stichting Sanquin Bloedvoorziening, de GGD Amsterdam, het AMC-UvA, en de Universiteit Utrecht. De financiering van de ACS wordt gerealiseerd door een combinatie van eigen bijdragen van de deelnemende instituten en van het RIVM.

De follow-up van twee populaties die risico lopen op infectie met HIV, namelijk HIV-negatieve homoseksuele mannen en druggebruikers, maakt de ACS uniek. Deze populaties worden gevolgd bij de GGD. Daarnaast worden de met HIV geïnficeerde personen uit de ACS nog steeds gevolgd, voor het overgrote deel via de reguliere HIV zorg en via de monitoring van HIV door de SHM. In aanvulling op de zorg, wordt er studiemateriaal afgenomen en bewaard voor specifieke immunologische en virologische studies. Het gaat daarbij om materiaal van personen die tijdens de ACS follow-up besmet zijn geraakt en van personen

die aan het begin van deelname aan de ACS, na de studieopzet in 1984 en 1985, reeds waren geïnficeerd.

Registratieprogramma

Ontwikkelingen in behandelingen

Van de volwassenen met een bekende datum van HIV-1 diagnose is 80,7% ooit met cART gestart. Van deze patiënten was 18,9% behandeld met mono- of duo antiretrovirale therapie voordat ze startten met cART, terwijl 81,1% met cART begon als therapie-naïeve patiënt. De mediane tijd tussen diagnose en het starten met cART, voor patiënten die in of na 1996 werden gediagnosticeerd, was 15 weken voor mannen en 12 weken voor vrouwen.

Het mediane CD4-cel aantal tijdens de start van cART was 200 cellen/mm³ bij mannen (IQR 80-300) en 210 cellen/mm³ (100-340) bij vrouwen. Na 24 weken van cART behandeling, was het CD4 aantal bij mannen gestegen tot 320 cellen/mm³ (IQR 190-470) en tot 344 cellen/mm³ (210-509) bij vrouwen. Bij 48 weken na de start van cART was het mediane CD4-cel aantal verder verhoogd tot 370 cellen/mm³ (IQR 240-520) bij mannen en 380 cellen/mm³ (260-548) bij vrouwen.

Na 24 weken na de start van cART werd bij 85,5% van de mannen en 80,5% van de vrouwen een HIV-RNA plasmaconcentratie bereikt van minder dan 500 kopieën/ml. Bij 48 weken na de start van cART, waren deze percentages 84,1% bij mannen en 75,5% bij vrouwen. Voor therapie-naïeve patiënten werd na 24 weken bij 90,8% van de mannen en 83,1% van de vrouwen een plasmaconcentratie bereikt van minder dan 500 kopieën/ml, terwijl bij de voorbehandelde populatie deze concentratie werd gemeten bij 63,1% van de mannen en 65,8% van de vrouwen.

In 2009 bestond de meest gebruikte cART behandeling uit een combinatie van tenofovir + emtricitabine + efavirenz, welke in 2009 aan 58,9% van de patiënten die met cART startten werd voorgeschreven, terwijl dit in 2008 nog 52,6% betrof. In de totale populatie op cART groeide het percentage patiënten op tenofovir van 80,7% in 2008 naar 88,1% in 2009. In 2008 maakte emtricitabine deel uit bij 80,4% van de initiële cART regimes en in 2009 was dit percentage opgelopen tot 87,7%. Het gebruik van lamivudine daalde in 2008 van 15,4% tot 9,4% in 2009. De meest voorkomende toevoegingen die naast de nucleoside reverse transcriptase remmers in 2009 werden gebruikt waren efavirenz (64,1%), nevirapine (12,3%), lopinavir (14,8%), en atazanavir (7,2%) (zie tabel 6).

Virologische respons

Het percentage van patiënten met minder dan 50 HIV RNA kopieën/ml plasma, was 64,8% binnen 12 weken na de start van cART en 78,7% binnen 36 weken. Patiënten die vanaf 2008 met cART begonnen, hadden een significant langere tijd nodig om het virus te onderdrukken ten opzichte van patiënten die in 2005 startten. Net als aangetoond door andere studies, is de tijd tussen de start van cART en virussuppressie significant langer bij patiënten onder de 30 jaar dan bij patiënten tussen de 30 en 40 jaar. De gemiddelde tijd die nodig was om virussuppressiedrukking werd ook langer bij patiënten met een CD4 aantal van ≥ 500 cellen/mm³ en bij patiënten die gestart zijn met een proteaseremmer (PI)-gebaseerde therapie.

Immunologische respons

Vanwege een toegenomen CD4-cel aantal ten opzichte van 2008 en voorgaande jaren, wordt in de huidige richtlijnen geadviseerd om bij een CD4 waarde van 350 cellen/mm³ of hoger cART te starten. Het mediane CD4-cel aantal bij de start van cART was 250 cellen/mm³ in 2008, vergeleken met 200 cellen/mm³ tussen

2004 en 2007. Het percentage patiënten met een CDC-C diagnose vóór het begin van cART was ook lager bij patiënten die in 2008 zijn gestart, ten opzichte van patiënten die tussen 2004 en 2007 zijn begonnen.

cART therapieverandering door toxiciteit

De totale incidentie van therapieverandering door toxiciteit tijdens de eerste 3 jaar na de start van cART was 22,8 per 100 persoonsjaren. 65,6% van de patiënten veranderde niet van therapie als gevolg van toxiciteit. Het maximum aantal veranderingen binnen deze 3 jaar als gevolg van toxiciteit bij een enkele patiënt was 14 keer. De incidentie was onder vrouwen hoger en het hoogst tijdens de eerste 3 maanden van cART.

Ontwikkelingen in resistentie

Onvolledige naleving van de antiretrovirale behandeling kan leiden tot een onvolledige onderdrukking van HIV-replicatie en uiteindelijk selectie van HIV-stammen die resistent zijn tegen één of meer medicijnen die gebruikt worden in de combinatie-therapie. Resistentie beperkt het aantal mogelijke andere therapieopties en kan leiden tot een verslechterde prognose. Resistente HIV-stammen kunnen worden overgedragen naar ongeïnfecteerde patiënten, waardoor het aantal mogelijke therapieën reeds vanaf het begin wordt beperkt.

Resistentie bij therapiefalen

Het percentage patiënten dat eerder behandeld was met niet-combinatietherapie en faalde tijdens behandeling met cART, daalde van 49% in 1997 naar 11% in 2008. In diezelfde periode faalden 6% tot 8% van de patiënten die zonder eerdere antiretrovirale therapie op cART gezet werden. Onder de voorbehandelde patiënten die faalden op cART, nam het aandeel patiënten bij wie een pol-sequentie bepaald was op het moment van falen, toe van 9% in 1997 naar 20% tot 30% in de periode 2000-2007. Van de

falende therapie-naïeve patiënten had in 2003 35% een sequentie, maar vanaf 2005 was dit percentage 19%.

In de hele groep HIV-geïnficeerden werden 3.211 sequenties bepaald na het starten van behandeling met cART. Van deze sequenties was 43,4% bepaald bij voorbehandelde patiënten en 56,6% bij de voorheen therapie-naïeve patiënten; 72,3% van de sequenties bevatte ten minste één met resistentie geassocieerde mutatie, terwijl de overige 27,7% geen mutaties had. In 88,1% van sequenties afkomstig van voorbehandelde patiënten en in 60,2% van de sequenties van therapie-naïeve patiënten werd resistentie aangetoond.

Bij 78,1% van de geteste patiënten werd een hoge mate van resistentie tegen ten minste één antiretroviraal medicijn gevonden. Dit percentage is waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijke prevalentie van resistentie in de hele populatie, aangezien bij slechts 20% tot 30% van de falende patiënten een resistentietest werd uitgevoerd.

Het aandeel patiënten met een hoge mate van resistentie tegen medicijnen uit één klasse van medicijnen was 35,6%. Bij 37,0% werd resistentie aangetoond tegen geneesmiddelen uit twee verschillende categorieën, terwijl 12,2% resistent bleek te zijn tegen medicijnen uit alle drie de categorieën. Bij 72,5% van de patiënten werd een hoge mate van resistentie aangetoond tegen ten minste één NRTI. Een hoge mate van resistentie tegen ten minste één PI werd gevonden bij 23,0% van de patiënten en 50,7% van de patiënten had een hoge mate van resistentie tegen ten minste één nNRTI.

Overdracht van resistentie

Sinds 2003 wordt door de richtlijnen voor behandeling van HIV-patiënten aanbevolen om bij het stellen van de HIV-diagnose ook een genotypische sequentie te bepalen. Dit is om te kunnen beoordelen of patiënten besmet zijn met een resistente virusstam. De aan-

wezigheid van resistent virus beperkt immers het aantal mogelijke therapieopties. Tussen 2003 en 2008 werden 6.387 nieuwe HIV-diagnoses gesteld, maar bij slechts 2.238 (35%) van de gediagnosticeerde patiënten werd binnen een jaar na diagnose, maar voor de start van behandeling, een pol-sequentie bepaald. Op basis van de prevalentie van resistentie in deze 2.238 patiënten werd geschat dat in de hele groep van 6.387 de prevalentie van resistentie 7,6% was.

Het percentage patiënten in Nederland dat geïnficeerd is met een resistente virusstam, is vergelijkbaar met percentages in andere Europese landen. In EuroSIDA werd tussen 1996 en 2004 bij 11,4% van de patiënten resistentie gevonden. De prevalentie van overgedragen resistent virus in Zwitserland was tijdens deze zelfde periode 7,7%.

Trends in doodsoorzaken, AIDS en ernstige niet-AIDS aandoeningen

De levensverwachting van patiënten die een HIV-1 besmetting hebben is sterk toegenomen sinds de invoering van de cART, hoewel dit nog steeds niet op het niveau is van nietgeïnficeerde personen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd. AIDS wordt nog steeds gediagnosticeerd, weliswaar in mindere mate en vaak als gevolg van een te late HIV diagnose. Naarmate de HIV-1 geïnficeerde populatie ouder wordt, zullen andere ziektebeelden dan AIDS vaker in beeld komen.

Mortaliteit en incidentie bij AIDS

De gemiddelde mortaliteit van HIV-geïnficeerde personen is 1,35 doden per 100 persoonsjaren en is gedaald van 1,92 in 1997 tot 0,91 per 100 persoonsjaren in 2009. Het aantal AIDS diagnoses daalde van 9.0 per 100 persoonsjaren in 1996 tot 1,27 in 2008.

In de populatie van patiënten die in 1995 of later met cART zijn gestart, daalde de totale mortaliteit van 4,5

per 100 persoonsjaren in 1996 naar 1,21 in 2008, en 1,09 in 2009. In de totale populatie die ooit met cART is begonnen, daalde de incidentie van nieuwe AIDS diagnoses van 14,8 per 100 persoonsjaren in 1996 tot 1,19 in 2008.

Doodsoorzaken

Het percentage sterfgevallen als gevolg van AIDS na de start van cART vertoonde tussen juli 1996 en december 2008 een dalende trend; 45% van het totaal aantal doden tussen 1996 en 2000, 33% tussen 2001 en 2004, en 28% tussen 2005 en 2009. Het percentage sterfgevallen als gevolg van niet-AIDS kanker steeg van 7% tussen 1996 en 2000 naar 18% tussen 2005 en 2009. Het percentage sterfgevallen als gevolg van hart- en vaatziekten was tussen 2001 en 2004 vergelijkbaar met het aantal tussen 2005 en 2009, maar was hoger tussen 1996 en 2000 (10,4% versus 4,5%).

Het sterftecijfer als gevolg van niet-AIDS gerelateerde kanker was bij voorbehandelde mannelijke patiënten 3,04 (95% CI, 2.22-4.07) en bij vrouwelijke patiënten 1,55 (0.50-3.63) per 1000 persoonsjaren. Bij niet-geïnfecteerde personen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd is dit cijfer 1.31 voor mannen en 0,60 per 1000 persoonsjaren voor vrouwen. Bij mannen is de incidentie van overlijden na het starten van cART vooral te wijten aan hart- en vaatziekten, hartinfarct, en zelfmoord. Bovendien is de incidentie hoger dan bij de algemene bevolking van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd, zowel in voorbehandelde en therapie-naïeve patiënten. Andere studies lieten dezelfde resultaten zien bij hartinfarcten en bepaalde niet-AIDS gerelateerde kanker, zelfs na het corrigeren voor andere risicofactoren.

AIDS en ernstige niet-AIDS morbiditeit

Ernstige aandoeningen anders dan AIDS bij de oudere HIV-geïnfecteerde populatie komen overeen met

aandoeningen die voorkomen in oudere niet-geïnfecteerde personen, zoals maligniteiten anders dan Kaposi sarcoma, cervixcarcinoom en non-Hodgkin lymfoom en nier-, lever- en hart- en vaatziekten. Deze worden echter vaker gediagnosticeerd bij HIV-geïnfecteerde dan bij niet-geïnfecteerde personen. Afgezien van bekende risicofactoren als oudere leeftijd en antiretrovirale therapie, zijn er steeds meer aanwijzingen dat de HIV infectie zelf geassocieerd is met een hogere incidentie van deze aandoeningen. In ATHENA worden de gegevens routinematig verzameld voor 7 ernstige aandoeningen anders dan AIDS: nierinsufficiëntie (chronisch en acuut), lever fibrose en cirrhose, diabetes mellitus, myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA), osteoporose, en niet-AIDS gerelateerde maligniteiten.

De incidentie van AIDS na de start van cART was in het eerste jaar 79,6 per 1000 persoonsjaren en van non-AIDS aandoeningen was dit 32,3. Vanaf 3 jaar na de start van cART was de incidentie van ernstige aandoeningen anders dan AIDS hoger dan die van AIDS. De incidentie van alle ernstige non-AIDS aandoeningen vertoonden een duidelijke toenemende trend met een hogere leeftijd.

Het groeiende aantal oudere patiënten met HIV-1 verklaart deels de toename van ernstige niet-AIDS morbiditeit over tijd. Hart- en vaatziekten, osteoporose, maligniteiten, en nierziekten worden geassocieerd met oudere leeftijd bij niet-HIV-geïnfecteerde personen. Echter, het grotere aantal oudere HIV patiënten kan niet volledig de toenemende incidentie over tijd van deze aandoeningen verklaren. De incidentie van non-AIDS maligniteiten is hoger bij HIV-geïnfecteerde patiënten dan bij personen zonder HIV besmetting uit een willekeurige leeftijdsgroep. De incidentie bij mannen hoger is dan bij vrouwen en risicofactoren zoals roken en levensstijl

kunnen daarbij een rol spelen. Het is waarschijnlijk dat het aantal rokers in de HIV-geïnficeerde populatie groter is dan in de populatie zonder HIV infectie. Andere studies hebben wel gecorrigeerd voor leeftijd en andere risicofactoren, waaronder roken, en toonden aan dat de incidentie van niet-AIDS maligniteiten, nephropathy en myocard infarct in patiënten die besmet zijn met HIV-1 verhoogd is ten opzichte van de incidentie in de algemene bevolking. Dit heeft geleid tot de hypothese dat HIV een versneld ouderdomsproces met zich meebrengt. Deze theorie wordt ondersteund door een studie waaruit blijkt dat HIV-geïnficeerde patiënten een geringere belastbaarheid hebben in vergelijking met niet-geïnficeerde personen.

Ernstige niet-AIDS mortaliteit en morbiditeit is hoger wanneer het CD4-cel aantal lager is. Preventie van AIDS, vroege identificatie van geïnficeerde patiënten met een hoog risico voor co-morbiditeit en een tijdige start van cART kunnen helpen progressie naar ernstige aandoeningen anders dan AIDS te voorkomen.

Aanbevelingen

Nederland heeft een geconcentreerde HIV-epidemie, die groeit onder homoseksuele mannen (MSM). Het beleid rondom testen van HIV is verbeterd en het effect is duidelijk: bij het toenemende aantal recente gevallen van HIV-besmettingen, is de tijd van besmetting tot diagnose korter. In 2009 en in voorgaande jaren hebben we herhaaldelijk gewezen op de noodzaak van een nieuwe preventieve aanpak om vat te krijgen op verdere verspreiding van HIV in de MSM populatie. Die maatregelen moeten gericht zijn op het risicogedrag vanaf het moment van besmetting tot diagnose. Deze specifieke periode draagt aanzienlijk bij aan de overdracht van HIV en dus moet met name het risicogedrag worden aangepakt om grip te krijgen op de epidemie.

Het veranderen van risicogedrag zou niet alleen bij de besmette populatie moeten plaatsvinden, maar ook bij de niet-besmette risicogroep. Het voeren van een actief testbeleid onder de niet-besmette risicogroep is belangrijk, aangezien er nog geen beschermend vaccin beschikbaar is en ook de komende jaren nog niet verwacht wordt. Dit ondanks de hoopvolle resultaten van het recente ALVAC-HIV-vCP1521 + AIDSVAX vaccin onderzoek in Thailand.

SHM heeft in 2009 data gepresenteerd over de virale load stijging in de laatste 10 jaar op het moment van het set-point. Een dergelijke stijging is zorgwekkend, omdat de kans op transmissie van HIV zou kunnen toenemen, met name in de periode waarin besmette personen zich niet bewust zijn van hun HIV besmetting en nog niet behandeld worden. Verder onderzoek samen met andere groepen zal onze bevindingen moeten bevestigen. Toe nu toe lijkt het alsof het HIV virus zich steeds zo aanpast, dat een optimale overdracht wordt bereikt. SHM bereidt nieuw onderzoek voor over transmissienetwerken, gericht op een beter inzicht in de patronen van de transmissie en andere factoren die van invloed zijn op een efficiënte transmissie. Om in staat te zijn dergelijke studies uit te voeren, is het essentieel om HIV-1 pol sequenties te verkrijgen van elke nieuw gediagnosticeerde patiënt, alvorens te starten met de cART behandeling.

Tegelijkertijd kan het de HIV zorg verbeteren, omdat zo'n sequentie nodig is voor het vaststellen van mogelijke HIV resistentie voor het starten van eerstelijnsbehandeling. Het bepalen van een pol sequentie in 35% van de nieuwe gediagnosticeerde patiënten is derhalve ontoereikend.

De populatie van HIV-geïnficeerde personen, die wordt gemonitord via de HIV zorg en die toegang heeft tot cART, groeit. Voorspelling van het effect van HIV behandeling op het beloop van de HIV-epidemie zijn van belang voor ontwikkeling van HIV zorg en HIV

volksgezondheidsbeleid. Parameters als de tijd tot HIV zorg; start en/of falen cART; tijd tot AIDS en niet-AIDS aandoeningen en tijd tot dood, maar ook ontwikkeling van het aantal CD4-cellen; van pieken in de virale load en risicogroepen (zoals migranten), moeten worden geanalyseerd om het verloop van HIV goed in kaart te brengen; het effect van cART te meten; en uiteindelijk om een goede inschatting te maken van het aantal mensen dat leeft met HIV. De SHM blijft bijdragen aan analyses en modelontwikkeling en aan voorspellingen van de veranderende HIV-geïnfecteerde populatie in Nederland. Samen met onze partners in Imperial College voor het modelleren en in samenwerking met partijen in EuroCoord, kan de SHM steeds helpen om vraagstukken over preventie, diagnose en behandeling van HIV op de Europese agenda te zetten.

Bestuurlijke ontwikkelingen

Wijzigingen in de samenstelling van het SHM Bestuur

Sinds oktober 2009 hebben vier bestuursleden hun functie neergelegd:

- Prof. S.A. Danner, voorzitter SHM Bestuur, vanuit de NVAB (Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren).
- Dr. D.J. Hemrika, secretaris SHM Bestuur, vanuit de NVZ (Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen).
- Prof. J. Goudsmit, lid, vanuit het Academisch Medisch Centrum (AMC), Universiteit van Amsterdam.
- Prof. L.J. Gunning-Schepers, lid vanuit de NFU (Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra).

Zes nieuwe leden zijn in 2009 aangesteld:

- Dr. F.P. Kroon, vanuit de NVAB. Dr. Kroon heeft Prof. Danner opgevolgd als voorzitter van het SHM Bestuur.
- Drs. J.C.H.G. Arts, lid vanuit de NVZ.

- Dr. R.J.M. Hopstaken, lid vanuit de NFU.
- Prof. dr. K. Stronks, lid vanuit van het Academisch Medisch Centrum (AMC), Universiteit van Amsterdam.
- Drs. P. van der Velpen, lid vanuit de GGD Nederland.
- Drs. M.I. Verstappen, lid vanuit zorgverzekeraar AGIS.

Samenwerkingen

Nationale samenwerking

RIVM

Het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb, directeur Roel A. Coutinho), krijgt gegevens over nieuwe HIV infecties van de SHM en gecoördineerd voor het nationale HIV registratie en surveillance programma.

De activiteiten van de SHM zijn nauw verbonden met de activiteiten van het CIb, niet alleen op het gebied van HIV, maar ook op het gebied van andere seksueel overdraagbare ziekten, zoals HBV en HCV en infecties zoals tuberculose. Het CIb-RIVM en de SHM hebben begin 2009 een overeenkomst getekend over uitwisseling van gegevens die via het netwerk van de SHM worden verzameld in het kader van de surveillance doelstellingen die door de CIb-RIVM worden uitgevoerd.

Internationale samenwerking

HIV Europe

HIV Europe is een pan-Europees initiatief, gestart in Brussel in 2007. Het initiatief voorziet in een Europees platform voor kennisuitwisseling en activiteiten om tijdige diagnose en eerdere start van HIV zorg te realiseren in heel Europa. Het initiatief wordt geleid door een onafhankelijke groep van deskundigen met vertegenwoordigers bestaande uit burgers, beleidsmakers, gezondheidsspecialisten en Europese volksgezondheidsinstellingen. Via HIV Europe is vroege HIV diagnose op de politieke agenda gezet en zijn stakeholders hierbij betrokken. HIV Europe heeft specifieke

projecten voor optimaal testen en de verbetering van de zorg geïnitieerd. De algemene doelstelling van HIV Europe is om ervoor te zorgen dat HIV-positieve patiënten eerder zorg verleend krijgen tijdens hun infectie dan momenteel het geval is. Ook doet HIV Europa een studie om het aantal HIV-positieve personen die te laat in HIV zorg komen te verminderen.

DIDE

DIDE staat voor Department of Infectious Disease Epidemiology (afdeling infectieziekten epidemiologie) en is onderdeel van de Medische Faculteit van Imperial College in London, Engeland (prof. Brian Spratt, prof. Sir Roy Anderson, prof. Geoffrey Garnett en dr. Christophe Fraser). Tussen DIDE en SHM bestaat sinds 2002 een wetenschappelijke samenwerkingsovereenkomst, gericht op de statistische en mathematische ondersteuning van DIDE aan SHM bij de analyse van observationele cohort data en de uitvoering van het HIV registratieprogramma.

Een belangrijk doel van het onderzoeksprogramma van DIDE is om meer inzicht te verkrijgen in het samenspel van variabelen dat het typische beloop van een infectie in een individuele gastheer en het beloop van een infectie binnen een bepaalde populatie bepaalt. Voor het beantwoorden van dergelijke onderzoeksvragen zijn ondermeer technieken nodig, zoals de bestudering van de eigenschappen van non-lineaire differentiaalvergelijkingen, de organisatie en management van grootschalige veldstudies naar de transmissie en beheersing van een infectie in bevolkingsgroepen en de analyse van grote datasets.

In 2009 werd het onderzoek over de invloed van cART op het verloop van de HIV-epidemie onder de heteroseksuele risicogroep voortgezet evenals studies over HIV transmissienetwerken. Studies naar de impact van de superinfectie met HIV en van viremie op het verloop

van de HIV infectie zijn afgerond. Frank de Wolf is sinds 1 mei 2009 benoemd als hoogleraar klinische retrovirologie bij Imperial College.

ART-CC

De Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) (gecoördineerd door professor Jonathan Sterne, Universiteit van Bristol, Bristol, Engeland) is een internationale samenwerking tussen op dit moment 15 cohorten uit Europa, Noord-Amerika en Canada. ART-CC werd begonnen om de prognose te kunnen schatten van therapienaïeve patiënten die met cART begonnen. Frank de Wolf is principal investigator vanuit de SHM voor deze samenwerking en is tevens voorzitter van het Executive Committee en van de Steering Committee. ART-CC wordt gefinancierd door de Medical Research Council van het Verenigd Koninkrijk.

DAD

Deze samenwerking tussen een aantal observationele klinische cohorten richt zich op de vroege herkenning van bijwerkingen, zoals cardiovasculaire- lever- en nierproblemen, die het gevolg zouden kunnen zijn van de behandeling van HIV met antiretrovirale middelen.

Prof. D.J. Lundgren (Afdeling Infectious Diseases, Hvidovre Ziekenhuis, Kopenhagen, Denemarken) coördineert de studie en prof. dr. Peter Reiss (Afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam) is principal investigator voor ATHENA/SHM bij deze studie en is lid van de DAD's Steering Committee.

EuroSIDA

EuroSIDA is een reeds lang bestaand samenwerkingsverband tussen een aantal Europese HIV klinieken, waaronder (voor Nederland) het AMC. Op verzoek van de principal investigator 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 West- en Oost-Europa die voorziet in het beantwoorden van wetenschappelijke vragen waarvoor een grote steekproef nodig is. COHERE's missie is om epidemiologisch onderzoek te doen naar de prognose en het behandelresultaat van HIV-geïnfecteerde personen 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 leveren 33 cohorten vanuit 30 verschillende Europese landen een bijdrage door het aanleveren van longitudinaal verzamelde gegevens van 6.500 kinderen, 250.000 volwassenen en 28.000 moeder- en kindparen. Er zijn twee regionale coördinatiecentra ingericht: één in Bordeaux en één in Kopenhagen.

Inmiddels zijn twee onderzoeksrapporten gepubliceerd, waaronder een studie naar het effect van leeftijd op de werking van cART, gepubliceerd in 2008, en een publicatie over de ontwikkeling van HIV-gerelateerde lymfomen sinds de introductie van cART, gepubliceerd in 2009. Lopende studies betreffen:

- a. Het risico op virologisch falen voor drie klassen van antivirale middelen bij therapie naïeve patiënten die startten met cART (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. Een eerste manuscript over deze studie is in 2009 aangeboden en is inmiddels gepubliceerd.
- b. Het effect van een HCV co-infectie op het resultaat van HIV behandeling.

Voorwaarde voor een financiële bijdrage van de SHM en het Franse ANRS aan COHERE was dat het uitvoerend comité en de stuurgroep financiële hulp zouden proberen te verkrijgen via de Europese Unie. Een belangrijke stap in dat verband is dat COHERE onderdeel is geworden van het Europese coördinatie comité voor de integratie van lopende Coördinatie Activiteiten (CAs), gerelateerd aan klinisch, virologisch en epidemiologisch HIV onderzoek: EUROCoord. EUROCoord bestaat uit vier Concerted Actions die via het 6e Framework van de EU worden gefinancierd voor een periode van 4 jaar: COHERE, CASCADE, EuroSIDA, en PENTA/ECS.

EuroCOORD stelt zichzelf te doel:

- Het faciliteren van gezamenlijk onderzoek.
- Het werken aan integratie/harmonisatie van de vier CAs met als doel een robuuste organisatie krijgen voor een gemeenschappelijk platform.
- Het zorgen voor samenwerking met bestaande netwerken die door de Europese Unie worden gesubsidieerd.

Financiee

el verslag

Inkomsten

Inkomsten voor de monitoring van HIV in Nederland

Per 1 januari 2009 is de Stichting HIV Monitoring (SHM) een door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) erkende gezondheidszorg instelling met een structurele subsidie (Subsidieregeling Volksgezondheid, Hst II Instellingsubsidies). Daarmee is de bekostiging van de SHM via de HIV Behandelcentra op grond van een beleidregel van de Nederlandse Zorg autoriteit (NZa) beëindigd.

De begroting HIV Monitoring voor 2009 werd op 22 oktober 2008 door het SHM bestuur vastgesteld op € 2.550.854 en op 5 december 2008 goedgekeurd door het Ministerie van VWS. Bij besluit (d.d. 30 september 2009) van VWS werd het loongevoelige deel van de begroting geïndexeerd met 3,42%. De materiële lasten werden niet geïndexeerd. Het totale budget dat in 2009 voor de monitoring van HIV in Nederland door het Ministerie VWS aan de SHM beschikbaar werd gesteld kwam daarmee op € 2.617.386.

Sinds 2006 wordt conform afspraak met VWS de toename van het aantal nieuw geregistreerde patiënten niet verwerkt in de begroting voor de dataverzameling. Per 1 juni 2009 waren 12.921 patiënten in actieve follow-up (12.753 volwassenen en 168 kinderen). Dat betekende een stijging van 10,6% ten opzichte van het aantal patiënten in de begroting van 2008.

De begroting voor de monitoring van HIV in Nederland in 2009 steeg ten opzichte van 2008 met 6,6%. Naast de indexering van de salarislasten was dit het gevolg van in de begroting verwerken van het Flevoziekenhuis in Almere als het vijftiengste HIV behandel(sub-) centrum. Het niet in de begroting mogen verwerken van de toename van aantal patiënten in de data-

verzameling- en monitoringcapaciteit en in de materiële kosten leidt tot een tekort in de egaliseringsreserve van € 32.777.

Inkomsten HIV monitoring gerelateerde projecten

In 2009 ontving de SHM € 973.533 aan inkomsten uit vier HIV monitoring gerelateerde projecten.

1. Amsterdamse Cohort Studies

Sinds 2005 is de SHM verantwoordelijk voor de Amsterdamse Cohort Studies (ACS). Sinds 1984 worden gegevens van HIV patiënten verzameld. Het ministerie van VWS subsidieert de ACS via het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) draagt bij in verband met hun gebruik van patiëntgegevens en -materiaal in deze studie. De GGD Amsterdam, het Academisch Medisch Centrum (AMC) en de Stichting Sanquin Bloedvoorziening dragen elk afzonderlijk bij aan deze studie via de opslag van patiëntgegevens en -materiaal.

De bijdragen van VWS en het UMCU worden, conform begroting, door de SHM overgemaakt aan de GGD Amsterdam en het AMC. De Stichting Sanquin Bloedvoorziening ontvangt een bijdrage via het AMC ten behoeve van de opslag van patiëntenmateriaal. De SHM brengt voor het beheer van de ACS geen beheerkosten in rekening.

In 2009 is door de SHM, het AMC en de GGD Amsterdam een bijeenkomst voor onderzoekers, oud-onderzoekers en deelnemers aan de Amsterdamse Cohort Studies georganiseerd. De inkomsten hiervoor bedroegen € 30.025, gelijk aan de uitgaven, en werden bijeengebracht door verschillende afdelingen binnen het AMC, de SHM, de GGD, Stichting Sanquin Bloedvoorziening en het UMCU.

2. Datacollection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD)

DAD is een grote internationale samenwerking tussen observationele cohorten met als doel vroegtijdige ernstige bijwerkingen van de antiretrovirale behandeling van HIV te onderkennen. SHM is een grote partner in DAD. De SHM verzamelt gegevens ten behoeve van de DAD studie, over bijwerkingen van antivirale middelen bij geregistreeerde patiënten. De correctheid van deze extra gegevens wordt bovendien voor 100% gecontroleerd (in plaats van de gebruikelijke 10%) door middel van source-data-verification. In 2009 heeft de SHM bijgedragen aan de tiende data-integratie en heeft hier een vergoeding voor ontvangen.

Omdat de SHM specifieke DAD-gerelateerde aanlegenheden heeft geregistreeerd, werd via het Hvidovre Universitat een vergoeding van € 58.400 ontvangen. Deze vergoeding wordt door de SHM aan de HIV behandelcentra volledig uitgekeerd.

3. EuroSIDA

De SHM neemt in Europees verband deel aan de EuroSIDA studie. Hiervoor heeft zij in 2009 een vergoeding ontvangen van € 6.844 voor haar bijdrage aan de EuroSIDA studiegroep.

4. Overige projecten

De SHM is actief betrokken in de volgende internationale projecten, waaruit in totaal € 29.857 werd ontvangen: Antiretroviral Cohort Collaboration (ART-CC), Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) en projecten over de veranderingen in de epidemie van HIV in Nederland als gevolg van behandeling van grote groepen geïnfecteerde personen, alsmede over de schatting van het totaal aantal personen met HIV in Nederland.

Uitgave

Er kunnen 3 uitgavenposten worden onderscheiden:

1. Vergoedingen aan de HIV behandelcentra ter dekking van de kosten voor het verzamelen en invoeren van geanonimiseerde patiëntgegevens.

In 2009 werd aan de HIV behandelcentra, conform de door het ministerie van VWS vastgestelde begroting, een vergoeding van € 67,10 per patiënt per jaar uitgekeerd. De hoogte van deze bijdrage aan de HIV behandelcentra is gebaseerd op het aantal patiënten dat per 31 december 2008 in actieve follow-up was. Zodoende kregen, net als in 2008, de HIV behandelcentra met een achterstand in de gegevensverzameling minder budget dan HIV behandelcentra zonder achterstand. Zoals gebruikelijk biedt de SHM aan een aantal ziekenhuizen, op hun verzoek, assistentie bij de gegevensverzameling. De salarislasten die de SHM hiervoor maakt, worden bij de aanvrager in rekening gebracht.

De hoogte van de vergoeding per patiënt is in 2009 met 5,97% verminderd ten opzicht van 2008 (in 2009 € 67,10 en in 2008 € 73,07). De SHM heeft deze bezuiniging in de vergoeding per patiënt opgevangen door intensivering van de automatiseringsprocessen. Hiervan valt geen grote opbrengst meer te verwachten. Verdere bezuinigingen kunnen alleen worden opgevangen door het centraliseren van de dataverzameling. Daarmee zou de samenwerking met de HIV behandelcentra onder druk komen te staan. Het Academisch Medische Centrum Amsterdam, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Ziekenhuis Walcheren, Rijnstate ziekenhuis, Flevoziekenhuis en het VU Medisch Centrum) hebben de gegevensverzameling overgedragen aan de SHM. De SHM heeft dan ook de beschikking over deze budgetten.

De SHM maakte € 158.476 over aan de HIV behandelcentra om de kosten voor de verzameling en opslag van plasma van patiënten te vergoeden.

2. Personeelskosten

De personeelskosten vormden de grootste uitgavenpost voor de SHM.

3. Materiële kosten

Naast personeelskosten zijn er uitgaven voor database-licenties, het onderhoud van de patiëntendatabase en overige bedrijfskosten.

Voorzieningen

In 2005 is besloten tot een voorziening voor het Host Genetics project. In dit project wordt samengewerkt met het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam (prof. dr. H. Schuitemaker en prof. dr. J.M.A. Lange). In 2009 zijn hiervoor geen bestedingen gedaan.

In 2007 is een bestemmingsreserve van € 2.000 gecreëerd in het kader van het Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment. Deze conferentie werd in 2007 voor het eerst georganiseerd door de SHM in samenwerking met Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Het Centre for Poverty Related and Communicable Diseases (CPCD), de Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren (NVAB), Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Aidsfonds. De bestemmingsreserve bleef in 2009 gehandhaafd.

De bestemmingsreserve DAD is gecreëerd teneinde aan de verplichtingen in Europees verband te kunnen blijven voldoen.

Bedrijfsresultaat

Het bedrijfsresultaat laat zien dat het totaal van de uitgaven binnen de inkomsten van de SHM zijn

gebleven. Het bedrijfsresultaat van de Monitoring van HIV in Nederland is € 32.777 negatief. Dit is het gevolg van stijgende personele en materiële kosten die niet gecompenseerd worden via de begroting van het ministerie. De toevoeging aan de algemene reserves van de SHM komt volledig voor rekening van de HIV Monitoring gerelateerde projecten.

Reserve

Het totale eigen vermogen (inclusief egalisereserve, reserve aanvaardbare kosten en bestemmingsreserves) van de SHM komt per 31 december 2009 uit op € 1.327.528. De egalisereserve bedraagt per 31 december 2009 € 32.777 negatief. De reserve aanvaardbare kosten bedraagt per 31 december 2009 € 382.205. Deze reserve is bestemd om de salarissen voor zes maanden te garanderen. Sinds 2006 wordt met deze reserve het structurele tekort in de begroting van de SHM op te vangen. Voor de HIV-gerelateerde projecten is een bestemmingsreserve van € 978.100 aanwezig. De SHM is binnen deze projecten verplichtingen aangegaan voor de duur van drie jaar.

Continuïteitsrisico

De SHM hanteert de regel dat 25% van de jaaromzet van de monitoring van HIV in Nederland als reserve noodzakelijk is om de continuïteit van de HIV monitoring in Nederland te waarborgen. De reserve aanvaardbare kosten voor de reguliere HIV monitoring activiteiten bedraagt ongeveer 13% van de omzet van 2009.

Het ministerie van VWS heeft aangegeven dat in 2010 een deel van het budget aangevuld moet worden vanuit de 'egalisereserves'. Vanaf dat moment daalt de continuïteitsreserve voor de monitoring van HIV in Nederland naar 7,5%.

Balans na 31 december 2009 na resultaatbestemming

ACTIVA	31-dec-09 (€)	31-dec-08 (€)	PASSIVA	31-dec-09 (€)	31-dec-08 (€)
Vaste activa			Eigen vermogen		
Materiële vaste activa	27.080	47.822	* Egalisatiereserve -		
Totaal vaste activa	27.080	47.822	HIV monitoring in Nederland	-32.777	0
			* Reserve aanvaardbare kosten -		
Vlottende activa			HIV monitoring in Nederland	382.205	382.205
Vorderingen en overlopende activa	528.900	195.018	* Bestemmingsreserve - HIV monitoring gerelateerde projecten	978.100	689.230
Liquide middelen	1.797.973	1.622.714	Totaal eigen vermogen	1.327.528	1.071.435
Totaal vlottende activa	2.326.873	1.817.732			
			Kortlopende schulden		
			Kortlopende schulden		
			en overlopende passiva	1.026.425	794.119
			Totaal kortlopende schulden	1.026.425	794.119
TOTAAL ACTIVA	2.353.953	1.865.554	TOTAAL PASSIVA	2.353.953	1.865.554

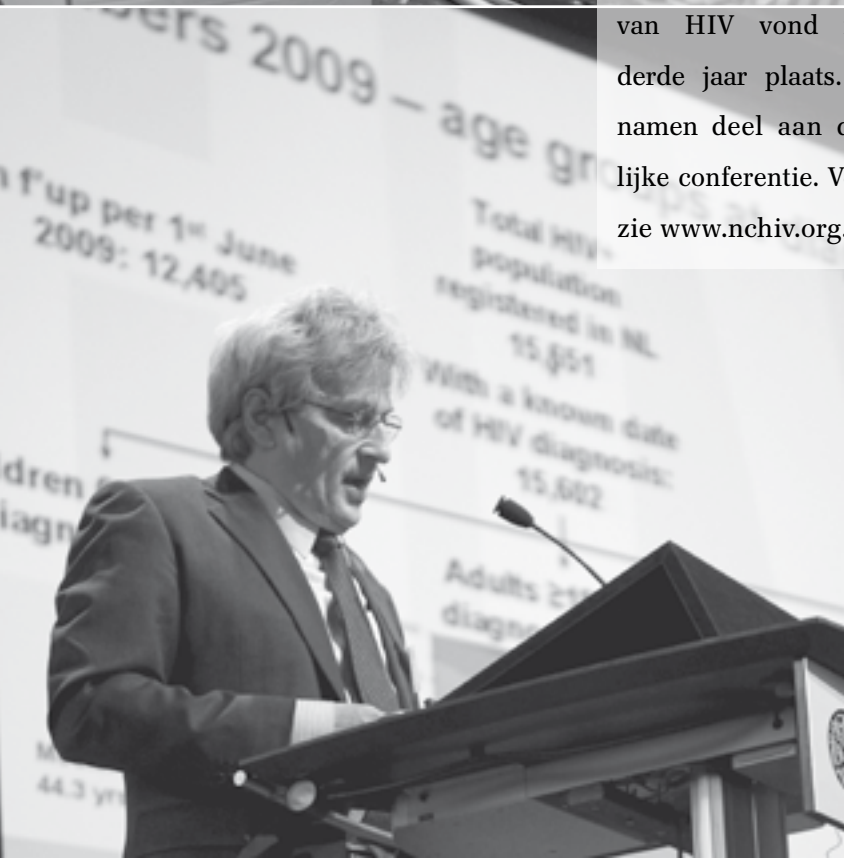
Resultatenrekening over 2009

	2009 (€)	2008 (€)
Bedrijfsopbrengsten		
Ontvangen subsidies	3.590.919	3.254.499
Overige bedrijfsopbrengsten	14.085	13.311
Som der bedrijfsopbrengsten	3.605.004	3.267.810
Bedrijfslasten		
Personeelskosten	1.717.741	1.610.208
Afschrijvingen op materiële vaste activa	25.803	25.833
Overige bedrijfskosten	383.385	302.939
Vergoedingen HIV-behandelcentra	616.479	654.239
Vergoedingen DAD-events	58.400	14.521
Vergoedingen Amsterdamse Cohort Studies	571.733	556.539
Vergoeding NCHIV	6.727	3.000
Som der bedrijfslasten	3.380.268	3.167.279
Bedrijfsresultaat	224.735	100.531
Financiële baten en lasten	31.358	48.377
Resultaat uit gewone bedrijfsvoering	256.093	148.908
RESULTAAT BOEKJAAR	256.093	148.908



nchiv09

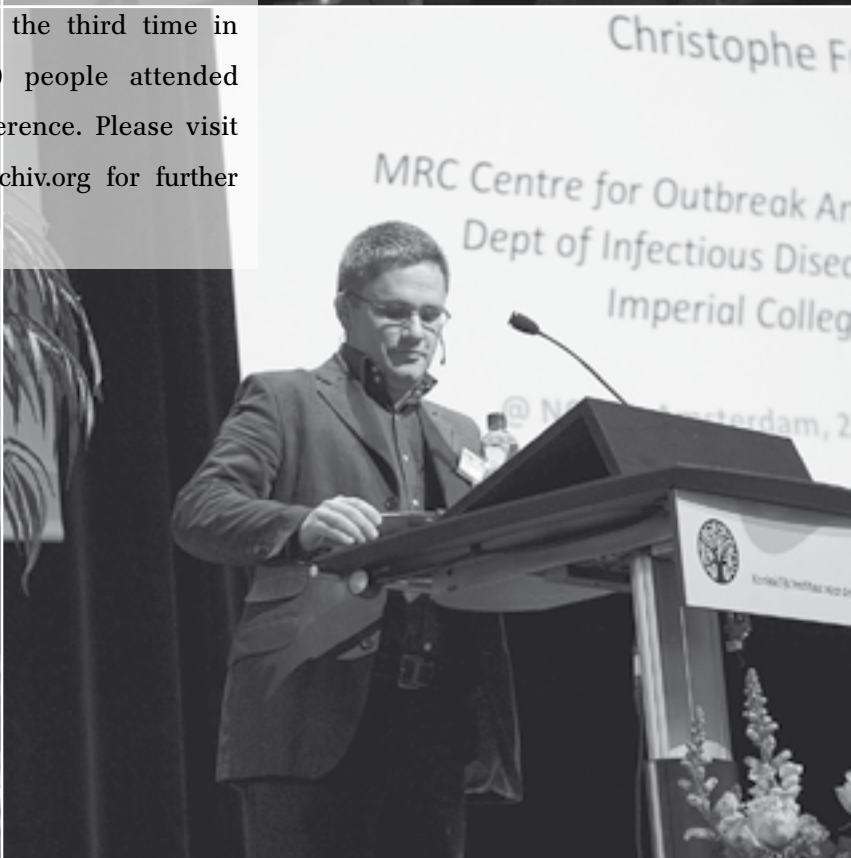
De Nederlandse Conferentie over de pathogenese, preventie en behandeling van HIV vond in 2009 voor het derde jaar plaats. Bijna 300 mensen namen deel aan deze wetenschappelijke conferentie. Voor meer informatie, zie www.nchiv.org.





nchiv09

The Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment was organised for the third time in 2009. Almost 300 people attended the scientific conference. Please visit the website www.nchiv.org for further information.



Introdu

unction

During the course of 2009, the Stichting HIV Monitoring (SHM), the Dutch foundation for HIV monitoring, continued its focus on monitoring the HIV epidemic and the treatment of the disease in the Netherlands. In doing so, the SHM continues to contribute significantly to the knowledge of HIV, including the effect of lifelong treatment on survival and morbidity.

Trends in the Epidemic and Treatment during 2009

The number of people living with HIV infection has not decreased in the Netherlands. As of 31 December 2009, the SHM registered in the Dutch national HIV registration and monitoring database, known as the ATHENA cohort, a total of 16,823 persons living with HIV. This accounts for an additional 1,042 persons registered in 2009, and of these 63% were diagnosed with HIV infection in 2009. The fraction of recently diagnosed patients is higher than in previous years. This fraction, when taken together with a growing percentage of patients with a known last HIV-1 antibody negative test date, indicates that the time between infection and diagnosis, and entry into care has been shortened. However, a further decrease needs to be achieved, since CD4 cell counts at diagnosis, although higher than in 1996, are still at a median of 380 cells/mm³ in those without a recorded negative test.

In previous years, we showed that the time between HIV transmission and its diagnosis plays an important role in containing ongoing HIV transmission. Another factor may be the amount of virus circulating in an individual who is unaware of his or her infection. A higher HIV-1 plasma RNA concentration at set-point is known to be associated with a shorter time of disease progression and higher transmission efficiency.

In 2009, we presented the results of our study of the changes over time of HIV-1 RNA concentration at viral set-point in a large group of HIV-positive men with a

known date of a last HIV-negative test result. We found an increase of HIV-1 RNA plasma concentration at viral set-point in those men who seroconverted in more recent years compared to that in men who seroconverted at the beginning of the HIV epidemic. Simultaneously, CD4 counts measured at viral set-point decreased. These results may indicate an increase in viral fitness over time and may contribute to the increased transmission rate of HIV amongst men having sex with men (MSM) in more recent years.

At the end of 2009, the total number of registered HIV-infected children (less than 18 years of age) was 183. Four diagnoses were made in this age group during 2009.

The large majority of registered and monitored adult patients in the Netherlands were male (78%) and many of these became infected through homosexual contact. There was a smaller, albeit slowly growing, proportion of patients infected through heterosexual contact. More than half of the heterosexually infected patients were women.

The age of the population living with HIV in the Netherlands has increased, and 28% of the population in follow-up in 2009 was 50 years of age or older. The life expectancy of infected patients has increased significantly, especially since the introduction of combination antiretroviral therapy (cART) in 1996. Before 1996, a 25-year-old infected person had a 5% chance of reaching 50 years of age; currently that chance is 80%. Previously, we showed that survival of infected patients on cART has reached a level comparable to the rate for patients with diabetes. In coming years, the age of the population will continue to increase, and by 2015, an estimated 41% of the patients in follow-up will be more than 50 years old. It is expected that treatment of HIV will be complicated by the increasing age of the population due to the

appearance of age-related diseases and other non-AIDS-related illnesses. The total costs of HIV treatment are expected to increase from 110 million euro annually at present to 230 million euro in 2015.

In 2009, 80.3% of HIV-infected adults were on cART and 14.6% were not being treated, mainly because they did not meet the criteria for starting cART. For 4.8% of infected individuals, the treatment status was unknown (in most cases, this was because the treatment status was not yet registered). The most frequent combination of drugs used at the start of HIV treatment included tenofovir, emtricitabine and efavirenz.

Chronic infection with hepatitis B virus (HBV) was found in 5% of HIV-infected patients who were tested, and 13.1% had chronic infection with hepatitis C virus (HCV). Co-infection with both HBV and HCV was diagnosed in 1.1%. Almost 14% of the patients who tested positive were diagnosed with liver fibrosis, 7% with liver cirrhosis, and 0.3% 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.

Mortality rates and AIDS incidence rates have dropped since 1996 compared to the period before the introduction of cART, but mortality rates are still higher as compared to the gender and age-matched general population.

Quality Data Collection

The SHM prides itself on its ability to collect and process data of a high quality and during 2009 we continued to refine this process. Continuous collection of data is essential for the work of the SHM and is carried out at the 25 HIV treatment centres and sub-centres and at the 4 paediatric HIV centres in the Netherlands.

In 2009, extra attention was paid to the collection of data for new endpoints based on the international guidelines for the monitoring of ageing in HIV-infected patients. The continuous growth in data and the processing of that data has led to the creation of a data warehouse. We believe this will lead to further improvement of data management by the SHM.

The production of two data products was initiated in 2009. One of these is a biannual report with an overview of demographic information per treatment centre. The other is a dataset based on the HIV Collaboration Data Exchange Protocol (HICDEP) used by European collaborations in HIV research.

The quality control of the collected data has been focused further to include essential information for data analyses. For that purpose, data-consistency checks are performed to select specific data items for quality control. In 2009, priority was given to controlling data related to cause of death and comorbidity, and these data items were checked in 100% of cases.

The backlog in the data entry in the database of more than a year has increased from 3% in 2008 to 7% in 2009. A few centres contributed substantially to the long-term backlog, and during the course of the year, the SHM placed data collectors in these centres to reduce the backlog. Excluding these centres, the average long-term backlog of data entry was reduced by 1%. The average short-term backlog (less than a year) was reduced from 23% in 2008 to 18% in 2009.

“Monitoring of HIV Infection in the Netherlands” Report 2009

On World AIDS Day, 1 December 2009, the SHM published its scientific report for 2009 that presented major developments in the course of the HIV epidemic in the Netherlands. The annual publication of this report con-

tributes significantly to furthering the knowledge of HIV not only in the Netherlands but also in other countries.

The 2009 report confirmed the ongoing increase in the number of HIV diagnoses amongst men who have sex with men (MSM). Furthermore, it was reported that the extent to which cART effectively suppresses virus production in the monitored populations increased, and the incidence of toxicity-driven treatment changes declined over time. Changes in mortality patterns confirmed the increase in non-AIDS-related causes of death in the chronically HIV-infected population who receive lifelong treatment.

Scientific Output

In addition to its yearly scientific report, the SHM's contribution to the knowledge and understanding of the HIV/AIDS epidemic and the effect of antiretroviral treatment on the course of HIV infection is also visible in its scientific output. In 2009, the SHM was involved in 17 publications in peer-reviewed international scientific journals and 40 presentations at international peer-reviewed conferences, workshops and meetings.

NCHIV 2009

The SHM's work was also presented at the 2009 National Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment (NCHIV). This yearly conference is organised by the SHM in collaboration with the Centre for Poverty-related and Communicable Diseases (CPCD) of the Academic Medical Centre (AMC) in Amsterdam, the Sanquin Blood Supply Foundation, the Netherlands Association of AIDS Treating Physicians (NVAB), the AIDS Fund, and the National Institute for Health and the Environment (RIVM).

Collaborations

The SHM continues to collaborate with other observational cohorts in and outside Europe. Within

the Netherlands, we have an agreement with the Centres for Infectious Disease Control (CIb) of the RIVM for the exchange of data collected through the SHM framework for surveillance purposes that are carried out by the CIb-RIVM.

Internationally, we participate in studies 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 experience with antiretroviral drugs. Studies have been performed on changing life expectancy and on different mortality rates after various AIDS-defining events, as well as on the prognostic importance of the CD4 cell count at the start of cART.

The SHM also participates in the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE). COHERE was started in 2005 and involves several European cohorts. Within COHERE, epidemiologic research is conducted on the prognosis and outcome of HIV in the infected population, with a focus on scientific questions that require large sample sizes of patients.

Furthermore, the SHM participates in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study, which is a highly successful collaboration between cohorts with the aim of early HIV detection and study of side effects and toxicity of antiretroviral treatment. The SHM also supports participation in EuroSIDA, a long-standing collaboration in which the AMC in Amsterdam participates. Finally, the SHM participates in HIV in Europe, a pan-European initiative providing a European platform for exchange and activities to improve early diagnosis and earlier care of HIV-infection across Europe.

The long-standing collaboration with the Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE) of the Medical Faculty of Imperial College, London, UK has resulted in a model analysing the impact of large-scale administration of cART on the epidemic in the Netherlands and in a model comparing quality of care in the Netherlands. Another study focuses on the variation in HIV-1 plasma RNA set-points, the clustering around those set-points that maximise the transmission potential, and the changes in viral set-point over time. In May 2009, Frank de Wolf, director of the SHM, was appointed professor of clinical retrovirology at Imperial College.

PhD Programmes

Two PhD programmes were successfully concluded last year. Isaac Chun Fung finalised his studies on modelling of HIV superinfection and was granted a PhD from Imperial College, London, UK. Daniela Bezemer defended her thesis on modelling the HIV epidemic in the Netherlands and graduated from the Medical Faculty of the University of Amsterdam.

Contributing to the Quality of HIV Care

The SHM is structurally supported by the Netherlands Ministry of Health, Welfare and Sport. The acknowledgement by the Dutch Government of the importance of a national monitoring system for HIV and AIDS contributes substantially to the knowledge of the effect of lifelong treatment of HIV on survival and morbidity and on the course of the HIV/AIDS epidemic not only in the Netherlands but also in other countries in the EU. As a result, the SHM is involved in HIV/AIDS care and prevention policy discussions within the EU.

By specifically appointing the 8 academic medical centres and 17 general hospitals as HIV treatment centres with the condition, amongst others, to provide patient data anonymously to the SHM as part of patient

care, the Dutch Government has built a unique framework to systematically collect data for the long-term prognostic follow-up of all registered HIV-infected patients in the country.





















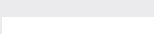


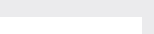
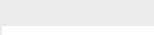
Amsterdam, 16 April 2010
Prof. Frank de Wolf MD, director

Organisatio

Annual report

Database & data management	44
Monitoring report	46
Amsterdam Cohort Studies	49
Registration programme	50
Managerial developments	54
Collaborations	54

HIV treatment centres

 medisch centrum alkmaar	 flevoziekenhuis	 Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam	 Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Amsterdam
 Sint Lucas Andreas Ziekenhuis Amsterdam	 Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam	 Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen Amsterdam	 VU medisch centrum
 Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	 HagaZiekenhuis Den Haag	 Medisch Centrum Haaglanden Den Haag	 Catharina Ziekenhuis Eindhoven
 Medisch Spectrum Twente Enschede	 Universitair Medisch Centrum Groningen	 Kennemer Gasthuis Haarlem	 Medisch Centrum Leeuwarden
 Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	 Academisch Ziekenhuis Maastricht	 Universitair Medisch Centrum Sint Radboud Nijmegen	 Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
 Maastricht Ziekenhuis Rotterdam	 Sint Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	 Universitair Medisch Centrum Utrecht	 Ziekenhuis Walcheren Vlissingen
 Isala klinieken Zwolle			



Paediatric HIV treatment centres

 Emma Kinderziekenhuis AMC Amsterdam	 Beatrix Kinderkliniek Universitair Medisch Centrum Groningen	 Erasmus Medisch Centrum-Sophia Rotterdam	 Wilhelmina Kinderziekenhuis Universitair Medisch Centrum Utrecht
---	--	--	--

HIV Treatment Centres

The monitoring of HIV-infected adults is a collaborative effort involving a total of 25 health institutes that are acknowledged by the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport as HIV treatment centres or subcentres and the Stichting HIV Monitoring (SHM). In addition, HIV-infected children and adolescents are monitored in four institutes that are recognized as paediatric HIV treatment centres.

In 2009 the following health institutes were involved as (sub)centres for adult HIV care (in alphabetical order of town):

- Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar
- Flevoziekenhuis, Almere
- Academic Medical Centre of the University of Amsterdam, Amsterdam
- Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (locations Oosterpark and Prinsengracht), Amsterdam
- Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam
- Slotervaartziekenhuis, Amsterdam
- Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen, 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
- Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Maasstad Ziekenhuis, 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 were:

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

The SHM 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.

In addition to its work in the Netherlands, the SHM, in collaboration with the Red Cross Blood Bank in Willemstad, Curacao, also collects the data of HIV-infected persons who are seen by HIV/AIDS doctors at the St. Elisabeth Hospital in Curacao.

Internal organisation of the Stichting HIV Monitoring

The Director of the Stichting HIV Monitoring, Frank de Wolf, is responsible for the day-to-day management of the SHM's activities.

There are two units for the SHM'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 SHM, work for the patient data and quality control unit. This unit also includes the administration of patient registration 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 function 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, in February/March and in June/July, data from the database are merged into a dataset to be used for data processing and analysis.

The patient data and quality control unit is managed by Sima Zaheri. During 2009, an average number of 7.36 fte's was assigned.

Three senior researchers and a postdoctorate working in the field of epidemiology, statistics and mathematical modelling of HIV staff the data processing and analysis unit. Together, they execute the HIV registration programme, the results of which are presented in the annual SHM scientific report, published on 1st 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 working 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 four researchers, the unit had three assistant researchers in three Ph.D. programmes during 2009. These three programmes focus on the study of HIV transmission during the cART era, the study of

immune reconstitution and co-morbidity during anti-retroviral therapy, and the prevalence of episodes of HIV production under cART and its effect on the course of the infection. In addition, the unit continues to support a fourth Ph.D. programme on the effect of cART on HIV-infected individuals treated in Curacao compared to that on infected patients from the Netherlands Antilles treated in the Netherlands.

In 2009, an average number of 6 fte's was assigned to the data processing and analysis unit. This unit is led by Frank de Wolf.

The primary activities of the SHM are supported by the members of the office. The office includes the secretariat, financial and personnel administration and control, and communication. It is supervised by the SHM's controller, Daniëlle de Boer, and an average of 4.06 fte's was assigned to it in 2009. This number has remained constant over past years.

As of 31 December 2009, the average total number of personnel was 18.42 fte's. Compared to the 18.40 budgeted fte positions, a staffing of 100% was reached. In addition, the SHM covers the costs for a total of 7.71 fte's who are appointed in the HIV treatment centres to handle data collection and entry, but who are not on the staff of the SHM. The average sick leave during 2009 was 4.2%.

Database & data management

In 2009, extra attention was paid to the collection of data for new endpoints based on the international guidelines for the monitoring of ageing in HIV-infected patients. Accordingly, retrospective and detailed additional data was collected from 1 January 2008 regarding liver and kidney disorders, and from 1 January 2004 regarding

malignant disorders. A co-morbidity database was set-up with data-entry screens for the registration, data collection and classification of myocardial infarction, cardiovascular interventions, diabetes mellitus, stroke, chronic liver disorders, advanced kidney disorders, non-AIDS related malignant disorders, and causes of death.

The 'Lab-Link', the automatic link that allows computerised laboratory data from the hospital information system to be entered directly and anonymously into the SHM database, is now operational at the St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg. The existing links with the AMC Amsterdam, Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam, MS Twente Enschede, LUMC Leiden, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam, UMCU Utrecht, and Isala klinieken (Sophia) Zwolle have been updated and continue to be maintained.

The continuous growth of data, the different data sources and an increase in different data products require the SHM to carry out additional data processing and control. Data from different sources must be bundled, synchronised and processed. The SHM's goal is to save this data in a manner that will allow efficient processing. To facilitate this, a data warehouse containing a number of data marts was set up during 2009 with the aim of minimising repetition in processing and control of data. It is also our aim to automate certain processing steps to improve the efficiency of the SHM's data management. In addition, this new structure allows the possibility of extending the SHM data products more quickly and accurately.

The production of two data products was initiated in 2009. One of these is a biannual report with an overview of demographic information per treatment centre. This provides the treatment teams in the treatment centres with an outline of the developments, trends

and problems within their own patient population. The other data product is a dataset based on the HIV Collaboration Data Exchange Protocol (HICDEP) used by European collaborations in HIV research.

Volume of the data collection

The results of the data collection are summarised in Table 1 (under section Tables and Figures). The total volume of data collected manually increased in 2009 by 8% in comparison to 2008. This is due to the additional collection of data related to co-morbidity and toxicity. The volume of automated data collection with Lab-Link increased by 150% compared to 2008. This substantial increase is due to the realisation of the Lab-Link with the St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, whereby the laboratory results of all SHM registered patients have been imported starting from 1994. Another reason for the significant increase is that all earlier imported laboratory results were retrospectively imported to improve the quality of this data collection.

Table 2 shows the backlog in data collection in each HIV treatment centre as the percentage of patients. A distinction is made between estimated backlogs of more than 365 days and of less than 365 days. A patient's average number of visits to the treatment centre is used to calculate the date for the expected next visit by taking the average period of time between two visits as a reference. The number of days between the registered and the predicted date of the last visit indicates the data collection backlog.

In 2009, the long-term backlog in data collection increased by 4% in comparison to 2008. The long-term backlog is principally due to a shortage of data collectors in three HIV treatment centres, namely UMC Groningen, Kennemer Gasthuis Haarlem and Academisch Ziekenhuis Maastricht. During the course of 2009, the SHM placed data collectors in these

centres to reduce the backlog. Excluding these centres, the average long-term backlog of data entry has been reduced by 1%. This is a result of the ongoing training of data collectors in efficiently organising the logistics of data collection, so that the follow-up data of patients with the largest data-entry backlog has priority.

The short-term data collection backlog decreased 5% in 2009. This could be related to the difference in the actual versus the estimated number of patient visits in 2009. The decreased backlog can also be a result of the accurate monitoring of data-entry backlogs by data collectors and monitors.

Quality control of data collection

In 2009, priority was given to controlling data related to cause of death and co-morbidity that were defined as endpoints. These were controlled and classified in 100% of cases.

As part of the individual coaching programme of the 39 data collectors, at least three patient files of each data collector were selected for quality control. The results of the checks were discussed with the responsible data collectors and item-specific training was given.

In Table 3 the number of verified patient files per selection procedure is summarised. In 2009, the files of 942 different patients were checked by the SHM data monitors. Within the framework of the DAD study, 583 patient files were checked for cardiovascular accidents and other co-morbidities. The causes of death of all 113 patients who died in 2008 were verified and classified. On average, each HIV treatment centre was visited 7.5 times during the year by the SHM data monitor(s) responsible for that centre.

The number of patients whose files were quality-controlled decreased by 56% in 2009. This can be

explained by the significant increase of 324% in the number of patient files that were selected to verify co-morbidity and cause of death. These files need to be analysed in detail.

In addition to the patient files selected for quality control, validation checks were carried out on separate records in the SHM data warehouse. There were 177 validation checks programmed on 28 data tables, resulting in 226,734 records that required validation. A proportion of these records were delivered to the responsible data collector and the results of the quality controls were incorporated in the database.

Training and education

In January and October 2009, review days were organised for the data collectors, during which lectures were given on liver and cardiovascular diseases. Results of SHM research related to data quality were also discussed. In addition, the data collectors were trained in the procedures and work related to the improvement of data quality. In June and September 2009, the SHM data monitors were trained in SAS® software. The aim of this course was to improve the efficiency in setting up the SHM data warehouse and data marts and the automation of a number of data procedures. In December 2009, the majority of the data monitors were trained to recognise various infectious diseases.

Monitoring report

Development in the number of registered and monitored persons with HIV

By the end of 2009, a cumulative total of 17,090 patients with HIV infection were registered through the HIV treatment centres (Table 4), an increase of 1,309 (8.3%) in comparison to 2008. AIDS developed in a cumulative number of 4,622 (27.0%) patients,

and 1,543 (9.0%) died; of those, 1,433 died before 2009 and 110 in 2009.

In total, 2,584 (15.1%) patients were recorded as lost-to-follow-up, as no data were obtained from these patients in 2009. However, given the distribution over the participating HIV treatment centres, it is expected that backlogs in data entry had a substantial role in the lack of data. Figures for the treatment centres Kennemer Gasthuis Haarlem, UMC Groningen, and Academisch Ziekenhuis Maastricht are especially of concern. The number of patients actively monitored up to the end of 2009 rose to 13,073, an increase of 6% in comparison to 2008.

Of the 1,282 patients included in the monitoring of HIV between 1 January 2009 and 1 January 2010, 139 (10.8%) were diagnosed with AIDS, and 13 (1%) died in 2009 (Table 5).

As of 31 December 2009, data from a total of 616 HIV-infected persons, including 18 children, monitored at the Sint Elisabeth Hospital in Willemstad, Curacao, Netherlands Antilles, were included in the SHM database. This is an increase of 89 persons compared to the number in 2008.

As of 31 December 2009, data from a total of 16,823 persons (13,230 [78.6%] men and 3,593 [21.4%] women) from the total HIV-infected population who did not object to further data collection were included in this annual report. Amongst those newly registered in 2009, 63% also received the diagnosis of HIV in 2009, whereas 14% received the diagnosis in 2008 (Fig. 1). At HIV diagnosis, 62% of the women were 18 to 34 years of age, 6% were younger than 18 years, and 31% were 35 years or older. Within the group of men, 41% were 18 to 34 years of age, 1.4% was younger than 18 years, and 56% were 35 years or older (Figures 2 and 3).

Registration of HIV infected adults

In 2009, out of a total of 16,823 registered persons, 11,819 (78.3%) were men, currently alive and aged 18 years or older. There were 3,283 (21.7%) women. Amongst men, homosexual contact was by far the greatest risk factor (71%), whereas heterosexual transmission was the greatest risk factor for women (89%). The median age at diagnosis was 36.4 (IQR, 30.2-43.5) for men and 30.6 (25.3-37.1) for women. Five percent of the total population had known their HIV status for less than a year. In 28% the infection state had been known for 1 to 5 years, in 30% for 5 to 10 years, and in 34% for more than 10 years.

Of the 1,226 adults who were registered in 2009 and did not object to further collection of data, 1,043 (85%) were men and 183 (15%) were women. Homosexual contact was still the most frequent risk factor (67%) amongst men, and heterosexual contact was the most frequent amongst women (90%). In 2009, the median age at diagnosis was 39.0 years (IQR, 30.0-46.2) in men and 32.8 (26.7-44.2) in women. Of the registered persons, 63% had known their HIV status for less than a year, 19% for 1 to 5 years, 3% for 5 to 10 years, and only 2.4% for more than 10 years.

Registration of HIV-infected children

As of 31 December 2009, 183 children aged 17 years or younger were registered as HIV-positive. Amongst that group, 102 (55.7%) were boys, and 81 (44.3%) were girls. The median age at diagnosis was 2.4 years (IQR 0.6-5.6) for boys and 1.9 years for girls (0.4-4.2). The number of children per year of diagnosis is represented in Fig. 4; most of them were diagnosed with HIV between 1997 and 2005. In 2009, 4 diagnoses were recorded in this age group. Vertical mother-to-child transmission was the route of infection in almost all (86%); apart from that, there were a few cases recorded as sexual transmission. In total, 51% of the

infected children were of Dutch origin and 40% were born in sub-Saharan Africa.

Registration of infected pregnant women

In 2009, the total number of registered pregnancies increased to 1,813 in 1,197 HIV-infected women. In 51% of the cases, HIV was diagnosed before the start of the pregnancy, and it was diagnosed in 45% during the pregnancy. The transmission route of HIV amongst the pregnant women was mostly through heterosexual contact (91%). A majority (58%) of the women originated from sub-Saharan Africa.

The median age at the first pregnancy was 29 years (IQR, 24-33). cART was started before the onset of the first pregnancy in 31% and during the pregnancy in 64%. In 17% of the cases gestation lasted less than 16 weeks; in those who were still pregnant after the initial 16 weeks, the median gestation was 38 weeks (IQR 36-40).

Monitoring of HIV infected adults

The median follow-up of the population of infected adults, both men and women, was 6.3 years (IQR, 2.7-11.6). For children the median follow-up was 6.6 years (IQR, 3.6-9.4). The total follow-up in 2009 in the adult population was 114,917 person years, and for children 1,236 person years.

Monitoring of treatment

The majority of HIV-infected patients in 2009 lived in the western part of the country; 74% of the patients were being monitored in one of the centres in the Randstad which comprises the large cities of Amsterdam, The Hague, Rotterdam, and Utrecht.

In 2009, 80.3% percent of the registered infected adults were being treated with cART, 14.6% were not being treated and in 4.8% this information was unknown (in most cases, this was because treatment data were not yet registered).

The median CD4-cell count at the time of HIV diagnosis was 330 cells/mm³ (IQR, 140-530) for the adult population. This number decreased to 210 cells/mm³ (IQR, 100-310) at the start of cART and then rose again. The course of the median CD4-cell count per treatment category is depicted in Fig. 5. After 24 weeks after start of treatment, 87% of the patients had a HIV-RNA plasma concentration below 500 copies/ml; after 48 weeks this percentage was 85%. In Fig. 6, the percentage of patients in whom the HIV-RNA load was less than 500 copies/ml is shown by treatment category. In 88% of the treated population, the most recent measured HIV-RNA plasma concentration was lower than 500 copies/ml; in 8% the concentration was higher, and in 4% the concentration of HIV-RNA in the blood was not known.

More than 80% of the initial cART regimens used in 2009 consisted of tenofovir combined with emtricitabine as the nucleotide/nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone, supplemented with either a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (nNRTI) or a booster protease inhibitor (PI). The most popular initial cART regimen in 2008 was tenofovir + emtricitabine + efavirenz (Table 6), followed by tenofovir + emtricitabine + nevirapine and tenofovir + emtricitabine + atazanavir/ritonavir, respectively.

The AIDS incidence in the cART-treated population has decreased since the introduction of cART in 1996 from 14.8 (95% CI, 11.9-18.1) per 100 person-years of follow-up to 1.34 (1.11-1.61) in 2008. The overall mortality rate in the treated group also decreased from 4.5 (95% CI, 3.0-6.5) in 1996 to 1.26 (1.05-1.51) in 2008.

Monitoring of resistance

Data were obtained regarding the results of genotyping of the HIV reverse transcriptase and protease gene from six out of seven virology laboratories involved in

the monitoring of resistance. A total of 8,817 sequences were collected (Table 7); 977 of those were collected in 2009.

In 71 (8.1%) of the 873 patients with a recent infection in or after 2002, one or more resistance-associated mutations was found. Similarly, 172 (8.7%) of the 1,979 patients with a recent diagnosis had at least one mutation. In 2009, of the 126 newly diagnosed patients, 12 (10%) were resistant, whereas 5 (10%) of the 52 recently infected patients were resistant.

In total, 477 sequences obtained in 2009 were available for analysis. Of these sequences, 120 (25%) harboured at least one resistance-associated mutation. Of these 120 sequences with resistance, 87 (73%) harboured mutations associated with resistance to NRTIs, 32 (27%) had mutations against PIs, and 64 (53%) had mutations against nNRTIs.

Monitoring of HBV and HCV co-infections

Infection with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (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 2009, a chronic co-infection with HCV was found in 13.1% of patients with HIV, and 5% had a co-infection with HBV; 1.1% had a co-infection with both HCV and HBV. Of the patients with HBV co-infection, hepatic fibrosis developed in 13.1%, and hepatic cirrhosis developed in 7.1%; hepatocellular carcinoma was found in 0.2%. For patients co-infected with HCV, the totals were 14.4%, 7.1% and 0.3%, respectively.

Registration and monitoring in Curacao

The registration and monitoring of HIV-infected persons being followed in the St. Elisabeth Hospital in

Willemstad, Curacao, was continued during the past year. Results from the monitoring in the Netherlands Antilles in 2009 will be presented in 2010. In total, 616 patients, 598 adults and 18 children were registered; 89 of those were added in 2009.

Sample collection

Since the start of the ATHENA project in 1996, a total of 348,742 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 that involving resistance development over the course of time and that involving the response of subtypes of HIV-1, other than the most common subtype B, to antiviral therapy. Results of such research is meaningful both for the quality of care of individual patients and for public health.

Amsterdam Cohort Studies

The Amsterdam Cohort Studies (ACS) on HIV and AIDS were started amongst homosexual men in 1984 and amongst drug users in 1985. The ACS were started with the purpose of making epidemiologic, pathogenic, and clinical research on HIV and AIDS possible, thereby contributing to the worldwide fight against HIV/AIDS. The realisation of these studies has been a collaboration involving 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. The financing of the ACS is accomplished through a combination of contributions of the participating institutes and the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM).

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

Registration programme

Trends in treatment

As of end 2009, amongst the adults with a known year of HIV-1 diagnosis, 80.7% started cART. Of these patients, 18.9% had been treated with mono- or dual antiretroviral therapy before starting cART, whilst 81.1% started cART as therapy-naïve patients. The median time between diagnosis and start of cART for patients diagnosed in 1996 or later was 15 weeks for men and 12 weeks for women.

The median CD4 cell count in men at the start of cART was 200 cells/mm³ (IQR, 80-300); the median CD4 count in women at the start was 210 cells/mm³ (100-340). After 24 weeks of cART, CD4 counts had increased to 320 cells/mm³ (IQR, 190-470) in men and 344 cells/mm³ (210-509) in women. The median CD4 count increased further to 370 cells/mm³ (IQR, 240-520) in men and 380 cells/mm³ (260-548) in women at 48 weeks after the start of cART.

At 24 weeks after the start of cART, 85.5% of men and 80.5% of women whose RNA levels were measured

reached levels below 500 copies/ml. At 48 weeks after the start of cART, these proportions were 84.1% for men and 75.5% for women. For therapy-naïve patients, 90.8% of the men and 83.1% of the women had levels below 500 copies/ml at 24 weeks, whilst these levels were obtained for 63.1% of men and 65.8% of women in the pre-treated population.

The most frequently used first-line cART combination in 2009 was tenofovir + emtricitabine + efavirenz, which was prescribed in 58.9% of cases, compared to 52.6% of cases in 2008. Overall, the prescription of tenofovir increased from 80.7% of cases in 2008 to 88.1% in 2009. Emtricitabine was part of 80.4% of initial regimens in 2008 and 87.7% in 2009, whereas the use of lamivudine decreased from 15.4% of cases in 2008 to 9.4% in 2009. The most frequent additions in 2009 were efavirenz (64.1%), nevirapine (12.3%), lopinavir (14.8%), and atazanavir (7.2%) (Table 6).

Virologic response

The proportion of patients with viral suppression <50 copies/ml was 64.8% within 12 weeks of starting cART and 78.7% within 36 weeks. Patients starting cART in 2008 had a significantly longer time to viral suppression than patients starting in 2005. In concordance with other studies, time to suppression was significantly longer in patients younger than 30 years as compared to those who were 30-40 years. Time to suppression was also longer in patients starting with CD4 counts ≥500 cells/mm³ and in patients starting on a protease inhibitor (PI)-based regimen.

Immunologic response

The higher CD4 threshold of 350 cells/mm³ recommended in the current guidelines for the initiation of cART is reflected in a higher CD4 count at the start of cART in 2008 compared to that in previous years. The median CD4 count at the start of cART was

250 cells/mm³ in 2008 compared to 200 cells/mm³ between 2004 and 2007. The percentage of patients with a CDC-C diagnosis prior to starting cART was also lower in patients starting in 2008 as compared to patients starting between 2004 and 2007.

cART toxicity-driven regimen change

During the first 3 years of cART, the overall incidence of toxicity-driven regimen changes was 22.8 per 100 person-years on cART. Patients could change the regimen more than once in a period. During follow-up, 65.6% of patients did not change the regimen because of toxicity. The maximum number of changes because of toxicity in a single patient was 14. The incidence was higher amongst women and highest in the first 3 months of cART.

Trends in resistance

Sub-optimal adherence to antiretroviral treatment may result in incomplete suppression of HIV replication and subsequently selection of HIV virus strains that are resistant to one or more of the drugs used in the therapy regimen. Resistance limits future therapy options and may lead to a worsened prognosis. Resistant strains can be transmitted to uninfected patients, restricting therapy options from the start.

Resistance following treatment failure

The annual proportion of patients pre-treated with non-cART regimens in whom cART failed declined from 49% in 1997 to 11% in 2008. During the same period, the proportion of previously therapy-naïve patients who experienced failure remained between 6% and 8%. In the group of pre-treated patients, the fraction of failing patients from whom an HIV-1 pol sequence was obtained increased from 9% in 1997 to levels between 20% and 30% between 2000 and 2007. In the therapy-naïve group, the fraction of

patients with a sequence was 35% in 2003, and it decreased to 19% in 2005 and thereafter.

In the total HIV-infected population, 3,211 sequences were obtained after the patients started cART. Of these sequences, 43.4% were obtained from pre-treated patients and 56.6% from previously therapy-naïve patients; 72.3% contained at least one resistance-associated mutation, and the rest (27.7%) contained none. Resistance was found in 88.1% sequences from pre-treated patients and in 60.2% sequences from therapy-naïve patients.

High-level resistance to at least one antiretroviral drug was found in 78.1% of those tested. This percentage probably underestimates the true prevalence of resistance in the total population, since a resistance test was performed in only 20% to 30% of the patients failing on treatment.

The number of patients with high-level resistance to drugs from one class was 35.6%. Resistance to drugs from two classes was found in 37.0% patients, whereas 12.2% were found to be resistant to drugs from all three classes. High-level resistance to at least one NRTI was found in 72.5% of the patients. High-level resistance to at least one PI was found in 23.0% of patients and to at least one nNRTI in 50.7%.

Transmission of resistance

Since 2003, treatment guidelines recommend obtaining a genotypic sequence at HIV diagnosis to assess whether patients are infected with a drug-resistant virus strain, because the presence of resistant virus limits future therapy options. Between 2003 and 2008, 6,387 new HIV diagnoses were registered, and a pol sequence was available within one year after diagnosis and before the start of antiretroviral treatment from only 2,238 (35%). The prevalence of resistance-

associated mutations found in the total population diagnosed in or after 2003 was estimated to be 7.6%.

The proportion of patients with evidence of transmitted drug resistance in the Netherlands was similar to proportions found in other European countries. In the EuroSIDA study, the prevalence of transmitted drug resistance between 1996 and 2004 was 11.4%. In Switzerland, the prevalence was 7.7% during the same period, and no changes over time were observed.

Trends in causes of death, AIDS, and serious non-AIDS events

The life expectancy of patients infected with HIV-1 has increased significantly since the introduction of cART, although still not to the level of the age- and gender-matched general population. AIDS is still diagnosed, but to a lesser extent and often as a result of delayed HIV testing. As the HIV-1 infected population ages, non-AIDS diseases are increasingly more common.

Mortality and incidence of AIDS

The average mortality of HIV-infected persons was 1.35 deaths per 100 person-years and decreased over time from 1.92 in 1997 to 0.91 per 100 person-years in 2009. AIDS diagnoses decreased from 9.0 per 100 person-years in 1996 to 1.27 in 2008.

In the population of patients starting cART in 1995 or later, the overall mortality rate declined from 4.5 per 100 person-years in 1996 to 1.21 in 2008 and 1.09 in 2009. In the total group who ever started cART, the incidence of new AIDS diagnoses decreased dramatically from 14.8 per 100 person-years in 1996 to 1.19 in 2008.

Cause of death

The proportion of deaths due to AIDS after the start of cART between July 1996 and December 2008 showed a decreasing trend over time; it was 45% between 1996

and 2000, 33% between 2001 and 2004, and 28% between 2005 and 2009. The proportion of deaths due to non-AIDS cancers increased from 7% between 1996 and 2000 to 18% between 2005 and 2009. The proportion of deaths due to cardiovascular disease between 2001 and 2004 was similar to that between 2005 and 2009 and was higher than between 1996 and 2000 (10.4% vs. 4.5%).

The mortality rate due to non-AIDS-defining cancer was 3.04 (95% CI, 2.22-4.07) for pre-treated male patients and 1.55 (0.50-3.63) per 1000 person-years for female patients. This compares to 1.31 and 0.60 per 1000 person-years for the male and female age-standardized general population. In men, the incidence of death after starting cART was due to cardiovascular disease, myocardial infarction, and suicide, and it was higher compared to the age-standardized population, both in pre-treated and therapy-naive patients. Other studies have also reported this result for myocardial infarction and certain non-AIDS-defining cancers, even after adjustment for other risk factors.

AIDS and serious non-AIDS morbidity

Serious non-AIDS events in the ageing HIV-infected population are the same as the events associated with older age in uninfected subjects, such as non-AIDS-defining malignancies and cardiovascular, renal, and hepatic disease, but they are seen more often in infected individuals than in uninfected controls. Apart from the well known risk factors of older age and antiretroviral therapy, there is increasing evidence that HIV infection itself is associated with a higher incidence of these events. In ATHENA, data are collected routinely for 7 serious non-AIDS events: renal insufficiency (chronic and acute disease), hepatic steatosis, diabetes mellitus, myocardial infarction, cerebrovascular accident, osteoporosis, and non-AIDS-defining malignancies.

The incidence of AIDS in the first year after the start of cART was 79.6 per 1000 person-years and the incidence of non-AIDS events was 32.3. Beginning 3 years after the initiation of cART onwards, the incidence of serious non-AIDS events was higher than that of AIDS events. All serious non-AIDS events clearly showed an increasing incidence with older age.

The increasing number of older patients living with HIV-1 partly explains the increasing trend of serious non-AIDS morbidity over time. Cardiovascular disease, osteoporosis, malignancies, and renal disease are associated with older age in the general population. However, the higher number of patients of older age living with HIV alone does not completely explain the increasing trend of certain events with more recent calendar years. The incidence of non-AIDS malignancies is higher in HIV-infected patients than in the general population across all age groups, except for women between 60 and 65 years of age. The incidence among men is higher than among women, and risk factors such as smoking and lifestyle might play a role. Although the number of smokers may be higher in the HIV-infected population than in the general population, other studies that adjusted for age and other risk factors still found a higher incidence of non-AIDS malignancies, renal disease, and myocardial infarction in patients infected with HIV-1 compared to uninfected controls. This has led to the hypothesis that HIV is associated with an accelerated ageing process, further supported by a study showing an increased frailty amongst HIV-infected patients compared to uninfected individuals.

Finally, serious non-AIDS mortality and morbidity is higher when CD4 cell counts are lower. Likewise, prevention of AIDS, early identification of infected patients at risk for co-morbidities, and a timely start of cART may help stop progression to non-AIDS diseases.

Recommendations

The HIV epidemic in the Netherlands is a concentrated one and is still growing amongst homosexual men. HIV testing policies have improved, and the effect is obvious: with the increasing proportion of recently HIV-infected patients, the time from infection to diagnosis has been shortened. In 2009 and in previous years, we stressed repeatedly the need for new preventive approaches to be able to further contain the spread of HIV in the MSM population. Those measures should focus on risk behaviour from the time of infection to diagnosis. That particular period contributes substantially to transmission of HIV, and thus, changing risk behaviour especially during that period is crucial for containing the epidemic.

Changing risk behaviour not only in the infected population but also in non-infected risk groups, together with an active testing policy amongst the latter, is important because a preventative vaccine is not yet available nor will it be available in the foreseeable future. This is despite the hopeful, but somewhat confusing, results of the US-Thai ALVAC-HIV vCP1521 + AIDSVAX vaccine trial.

Finally, in 2009 we presented data on the increase over calendar time of viral load at set-point. Such an increase is worrying, as it implies a higher transmissibility of HIV, especially in that period during which infected individuals are yet not treated. The SHM, in collaboration with other groups, needs to confirm these results and to further investigate the heritability of set-point viral load. This would suggest the adaptation of HIV to maintain optimal transmission. In addition, the SHM should initiate research regarding transmission networks, aiming at gaining greater insight into the patterns of transmission and other factors that impact the efficiency of transmission. To be able to perform such studies, it is essential to obtain an HIV-1 pol

sequence for each newly diagnosed patient before initiation of cART. This would improve HIV care because pol sequencing is the well established method for determining resistance of HIV to the three anti-retroviral drug classes that are currently used for the first-line response to infection. In view of HIV care and of HIV public health, pol sequencing in only 35% of the recently infected population seems inappropriate.

Since the population of HIV-infected individuals who are being monitored through HIV care and who have access to cART is growing, prediction of outcome becomes more relevant for the development of both HIV health care and public health policies. For instance, important parameters such as predicting time to entry into health care, to start and failure of therapy, to AIDS and non-AIDS events, to death, as well as prediction of the distribution over time of CD4 cell counts, of viral load peaks, and of risk groups, including migrants, need to be analysed and used in modelling the progression of HIV, the effect of cART, and subsequently, the estimates of people living with HIV. SHM should further data analyses and model development and continue to contribute to the understanding and predictions of the changes in the HIV-infected population in the Netherlands. Together with our modelling partners at Imperial College in London and in collaboration with groups such as EuroCoord, the SHM can help keep issues of prevention, diagnosis, and treatment of HIV on the agenda in Europe.

Managerial developments

Changes in the composition of the SHM Governing Board

In October 2009, four members of the Board stepped down:

- Prof. S.A. Danner, chairman of the SHM Governing Board from the NVAB (Dutch society for AIDS specialists).

- Dr. D.J. Hemrika, secretary of the SHM Governing Board from the NVZ (Dutch hospitals association).
- Prof. J. Goudsmit, member from the Academic Medical Centre, the University of Amsterdam.
- Prof. L.J. Gunning-Schepers, member from the NFU (Dutch federation of university medical centres).

Six new members were appointed in 2009:

- Dr. F.P. Kroon, member from the NVAB. Dr. Kroon succeeded Prof. Danner as the chairman of the SHM Governing Board.
- Drs. J.C.H.G. Arts, member from NVZ.
- Dr. R.J.M. Hopstaken, member from NFU.
- Prof. dr. K. Stronks, member from the Academic Medical Centre, the University of Amsterdam.
- Drs. P. van der Velpen, member from the GGD Nederland (Dutch municipal health service).
- Drs. M.I. Verstappen, member from AGIS (Dutch health insurers).

Collaborations

National collaborations

National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)

The Centre of Disease Control (CIb, headed by Professor Roel A. Coutinho) of the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) receives and coordinates data on the registration of new HIV infections within the framework of the national HIV registration and surveillance programme.

The activities of the SHM are associated with the CIb in regard to HIV as well as to other sexually transmitted diseases, such as HBV and HCV and infectious diseases such as tuberculosis. The CIb-RIVM and the SHM entered into an agreement at the beginning of 2009 for the

exchange of data collected through the SHM framework for surveillance purposes carried out by the Clb-RIVM.

International collaborations

HIV in Europe

HIV in Europe is a pan-European initiative initiated in Brussels in 2007. The initiative provides a European platform for exchange and activities to improve early diagnosis and earlier care of HIV across Europe. The initiative is directed by an independent group of experts with representation from civil society, policy makers, health professionals and European public health institutions. The initiative has proven to be able to put the issue of earlier diagnosis of HIV on the political agenda and to involve the different constituencies. Also, the initiative has been able to initiate specific projects to enhance optimal testing and care. The overall objective of HIV in Europe is to ensure that HIV positive patients enter care earlier in the course of their infection than is currently the case, as well as to study the decrease in the proportion of HIV positive persons presenting late for care.

DIDE

The Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE) is part of the Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK (Prof. Brian Spratt, Prof. Sir Roy Anderson, Prof. Geoffrey Garnett and Dr. Christophe Fraser). The DIDE and the SHM have been scientific collaborators since 2002; the focus is the DIDE's statistical and mathematical support of the SHM 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 2009, work on the influence of cART on the course of the HIV epidemic amongst the heterosexual risk group continued. Studies on HIV transmission networks continued, and studies on the impact of super-infection and episodes of viraemia on the course of the HIV infection was completed.

ART-CC

The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) (coordinated by Prof. Jonathan Sterne, University of Bristol, Bristol, UK) is a long-standing international collaboration, including 15 cohort studies in Europe and North America. ART-CC was initiated to assess the prognosis of therapy-naïve patients starting cART. Prof. Frank de Wolf is the principal investigator for this collaboration on behalf of the SHM and also acts as executive chairman for the Executive Committee and the Steering Committee. ART-CC has financial support from the Medical Research Council of the United Kingdom.

DAD

This collaboration with several different observational clinical cohorts focuses on the early recognition of adverse events, amongst which cardiovascular problems, liver and renal diseases that could result from HIV treatment with antiretroviral agents. 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/SHM.

EuroSIDA

EuroSIDA is a long-standing 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 SHM 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 to 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 have agreed to contribute data collected over a period of many years from 6,500 paediatric and 250,000 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.

Two papers have now been published including a paper on the effect of age on the response to cART, published in 2008, and a paper on the development of HIV-related lymphomas since the introduction of cART, published in 2009.

Ongoing studies include:

- a. The risk of triple-class virologic failure in therapy-naïve patients starting cART (PLATO 2). The project's aim is 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. A paper on this subject has been accepted for publication.
- b. The impact of HCV co-infection on HIV treatment outcomes.

A pre-condition for a financial contribution from the SHM and the French National Agency for AIDS Research (ANRS) to COHERE was that the Executive and Steering Committees would seek financing from the European Union. An important step toward 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: EUROCoord. EUROCoord consists of four CAs that are financed for a four-year period through the sixth framework of the European Union: COHERE, CASCADE, EuroSIDA, and PENTA/ECS collaborate within the Network of Excellence. The Network of Excellence will:

- Facilitate the conduct of collaborative research.
- Work towards integration/harmonisation of the four CAs with the aim of having a robust organisation with a common platform.
- Establish collaboration with existing EU-funded networks.

Financia

Annual report

Income

Income for regular HIV monitoring activities in the Netherlands

As of 1 January 2009, the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport (VWS) recognised the Stichting HIV Monitoring (SHM) as an official healthcare organisation with a structural subsidy (in accordance with the health subsidy regulation, Hst II of the VWS subsidies law). This change ended the procedure whereby funding was allocated to the SHM via the Dutch HIV-treatment centres, based on a policy of the Dutch Health Authority (NZa).

The Board of Trustees established the 2009 budget on 22 October 2008 at € 2,550,854. On 5 December 2008, the Dutch Minister of VWS approved the budget. The indexation for the wage sensitive part of the budget was set by the VWS on 30 September 2009 at 3.42%. The material costs were not indexed. The total budget for 2009 allocated by the VWS for the monitoring of HIV in the Netherlands and available to the SHM was set at € 2,617,386.

Since 2006, the increase in the number of newly registered HIV patients has not been included in the budget for data collection, in agreement with the VWS. As of 1 June 2009, 12,921 patients (12,753 adults and 168 children) were in active follow-up, which represents an increase of 10.6% in comparison to the number of patients in the 2008 budget.

The total budget for HIV monitoring in the Netherlands increased by 6.6% after indexation in comparison with 2008. In addition to indexation of salary costs, the increase is a result of the addition of a new HIV treatment centre (Flevoziekenhuis, Almere) to the budget. The exclusion of the increase in the number of patients in data collection and the material costs led to a deficit of € 32,777 in the equalization reserve.

Income through HIV monitoring-related projects

Income of € 973,533 was obtained from the following four HIV monitoring-related projects during 2009.

1. Amsterdam Cohort Studies

The SHM has been responsible for governing and administering the Amsterdam Cohort Studies (ACS) since 2005. Data collection from HIV patients started in 1984. The VWS subsidises the ACS via the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). The contribution of the Academic Medical Centre Utrecht (UMCU) is related to their use of patient data and material in this study. The Municipal Health Service (GGD) of Amsterdam, the Academic Medical Centre (AMC) of the University of Amsterdam and the Sanquin Blood Supply Foundation each contribute to these studies by storing patient data and material.

The contribution from the VWS and the UMCU are, in accordance with the budget, transferred by the SHM to the GGD Amsterdam and the AMC. The Sanquin Blood Supply Foundation receives a contribution via the AMC for the storage of patient material. The SHM does not invoice costs for the maintenance of the ACS.

In 2009, the SHM, the AMC and the GGD Amsterdam organised a conference for researchers, former researchers and participants in the ACS. The related income was € 30,025, which equalled the expenditure. This was generated through several departments of the AMC, the SHM, the GGD Amsterdam, Sanquin, and the UMCU.

2. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD)

DAD is a large international collaboration between observational cohorts with an aim of identifying early severe side effects of treatment with antiretrovirals. The SHM is a major partner in DAD. The SHM collects data on side effects in registered patients for the benefit of

the DAD study. The validity of this data is subject to 100% quality-control (in contrast to the usual 10%) through source-data verification. In 2009, the SHM received compensation for the tenth data merge.

The SHM was granted € 58,400 from the Hvidovre University Hospital for the registration of specific DAD-related events. This grant was paid in full by the SHM to the HIV treatment centres that report DAD-related events.

3. EuroSIDA

The SHM participates in a European-based context in the EuroSIDA study. The SHM received compensation of € 6,844 for its participation in the EuroSIDA study group in 2009.

4. Other projects

The SHM received a contribution of € 29,857 for its active participation in the following international projects: ART-CC, COHERE and projects relating to changes within the HIV epidemic in the Netherlands as a result of treatment of large groups of infected persons, as well as the estimation of the total number of HIV-infected people in the Netherlands.

Expenditure

The three different types of expenses are outlined below.

1. Compensation to the HIV treatment centres for data collection and data entry

In 2009, in accordance with the approved budget, the SHM compensated the HIV treatment centres to the amount of € 67.10 per patient. The compensation to the HIV treatment centres is based on the number of patients who were in active follow-up on 31 December 2008. As in 2008, HIV treatment centres with a backlog in data collection received less of the budgeted amount than centres without a backlog. The SHM offers, on request, assistance in data collection to a number

of hospitals. The personnel costs incurred by the SHM are then charged to the hospital in question.

The compensation of € 67.10 per patient decreased by 5.97% compared to € 73.07 per patient in 2008. This reduction is counterbalanced by an increase in automated data entry and further significant improvements are not expected in this regard. Further reductions can only be expected through the centralisation of data collection which could jeopardize the collaboration with HIV treatment centres. The AMC, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Ziekenhuis Walcheren, Rijnstate Ziekenhuis, Flevoziekenhuis and the VU Medical Centre have handed over the role of data collection to the SHM which also has access to these budgets.

The SHM paid the HIV treatment centres € 158,476 to cover the costs for sampling and storing patients' plasma.

2. Personnel costs

Personnel costs were the largest expenditure for the SHM.

3. Material costs

In addition to staff expenses, there were costs for database licenses, maintenance of the database, and operations.

Reservations

In 2005, money was set aside for the Host Genetics project. The project was developed in collaboration with the AMC of the University of Amsterdam (Prof. H. Schuitemaker and Prof. J.M.A. Lange). No expenses were incurred in 2009.

In 2007, € 2,000 was put aside for the first Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment (NCHIV). The conference has since been organised annually by the SHM in collaboration with Sanquin Blood Supply Foundation, the Centre for Poverty-related Communicable Diseases (CPCD), the Netherlands Association of AIDS Treating Physicians (NVAB), the Centre for

Infectious Disease Control of the National Institute of Health and Environment (RIVM) and the Dutch AIDS Fund. The earmarked sum of € 2,000 was maintained in 2009.

The DAD financial reserve has been created so that the European commitments to the study can be maintained.

Operating Result

The operating result shows that the total expenditure remains within the SHM income. The operating result of the HIV monitoring activities shows a deficit of € 32,777. This is due to the increasing personnel and material costs for which the SHM is not compensated in the budget allocated by the Ministry. Positive results from the HIV-related projects account for the increase in the general SHM reserves.

Reserve

The total financial reserves of the SHM (including equalisation, acceptable expense and destination reserves) from the SHM amounted to € 1,327,528 on 31 December

2009. The equalisation reserve amounted to a deficit of € 32,777. The acceptable expense reserve amounted to € 382,205. This fund is reserved to guarantee six months of salary payments. Since 2006, this amount has been structurally less to compensate for cutbacks in the budget. A total of € 978,100 has been reserved for HIV-related projects. The SHM has committed to participating in these projects for three years and further expenditure is expected during this period.

Continuity risks

The SHM applies the rule that 25% of the annual turnover is to be kept as reserve to cover continuity risks for the registration and monitoring of HIV in the Netherlands. The reserve for the regular HIV registration and monitoring activities in 2009 equals approximately 13% of the SHM budget. The ministry of the VWS has stipulated that a proportion of the 2010 budget must be contributed from the equalisation reserves. This has resulted in a reduction of the continuity reserve for the monitoring of HIV in the Netherlands to 7.5%.

Balance sheet as of 31 December 2009 after allocation of results

ASSETS	31-Dec-09 (€)	31-Dec-08 (€)	LIABILITIES	31-Dec-09 (€)	31-Dec-08 (€)
Fixed assets			Capital and reserves		
Tangible fixed assets	27,080	47,822	* Equalisation reserve		
Total fixed assets	27,080	47,822	- HIV monitoring activities	-32,777	0
Current assets			* Acceptable expense reserve		
Debtors and accrued assets	528,900	195,018	- HIV monitoring activities	382,205	382,205
Cash	1,797,973	1,622,714	* Destination reserve		
Total current assets	2,326,873	1,817,732	- HIV-related projects	978,100	689,230
			Total reserves	1,327,528	1,071,435
			Short-term liabilities		
			Creditors, short term liabilities		
			and accrued expenses	1,026,425	794,119
			Total short-term liabilities	1,026,425	794,119
TOTAL ASSETS	2,353,953	1,865,554	TOTAL LIABILITIES	2,353,953	1,865,554

Profit And Loss Account 2009

	<u>2009 (€)</u>	<u>2008 (€)</u>
Profits		
Total subsidies	3,590,919	3,254,499
Other profits	14,085	13,311
Total net revenue	<u>3,605,004</u>	<u>3,267,810</u>
Operation costs		
Personnel expenses	1,717,741	1,610,208
Depreciation on tangible fixed assets	25,803	25,833
Other operation charges	383,385	302,939
Compensation HIV-treatment centres	616,479	654,239
Compensation DAD-events	58,400	14,521
Compensation Amsterdamse Cohort Studies	571,733	556,539
Compensation NCHIV	6,727	3,000
Total operation costs	<u>3,380,268</u>	<u>3,167,279</u>
Operating result	224,735	100,531
Financial income and expenses	31,358	48,377
Total operating result	<u>256,093</u>	<u>148,908</u>
YEAR RESULT	<u><u>256,093</u></u>	<u><u>148,908</u></u>

SHM samen.

Composition

stelling

n of the SHM

Bestuur Stichting HIV Monitoring / Governing Board of the SHM

Name	Position	Affiliation
Prof. S.A. Danner	Chairman	NVAB (until October 21, 2009)
Dr. F.P. Kroon	Chairman	NVAB (from October 21, 2009)
Prof. R.A. Coutinho	Observer	RIVM
Dr. D.J. Hemrika	Secretary	NVZ (until October 21, 2009)
Drs. A.J. Lamping	Treasurer	Zorgverzekeraars Nederland
Drs. J.C.H.G. Arts	Member	NVZ (from October 21, 2009)
Prof. J. Goudsmit	Member	AMC-UvA (until October 21, 2009)
Prof. L.J. Gunning-Schepers	Member	NFU (until October 21, 2009)
Dr. R.J.M. Hopstaken	Member	NFU (from October 21, 2009)
Dhr. H.G.P.M. van Rooij MD	Member	HIV Vereniging Nederland
Prof. dr. K. Stronks	Member	AMC-UvA (from October 21, 2009)
Drs. P. van der Velpen	Member	GGD Nederland (from October 21, 2009)
Drs. M.I. Verstappen	Member	AGIS (from October 21, 2009)

Adviesraad / Advisory Board

Name	Affiliation
Prof. J.M.A. Lange (chairman)	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Dr. F.P. Kroon (vice chairman)	LUMC, Dept. of Internal Medicine, Leiden
Prof. Sir R.M. Anderson	Imperial College, Faculty of Medicine, Dept. of Infectious Disease Epidemiology, London, United Kingdom
Prof. M. Egger	University of Bern, Switzerland / Bristol United Kingdom
Prof. D.R. Kuritzkes	Brigham and Women's Hospital Infectious Disease, Boston, MA, U.S.A.
Prof. J. Lundgren	Copenhagen HIV Programme, Denmark
Dhr. C. Rümke	Dutch HIV Association, Amsterdam
Prof. J. Schuitemaker	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam

Werkgroep Stichting HIV Monitoring / Working group SHM

Name	Affiliation
Dr. M.E. van der Ende (chairman)	Erasmus Medical Centre, Dept. of Internal Medicine, Rotterdam
Dr. K. Boer	AMC, Dept. of Obstetrics/Gynaecology, Amsterdam
Prof. C.A.B. Boucher	Erasmus Medical Centre, Dept. of Internal Medicine, Rotterdam
Dr. F.C. Leth	KNCV Tuberculosis Foundation, The Hague
Dr. W.M.C. Mulder	Dutch HIV Association, Amsterdam
Prof. P. Reiss	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Dr. R. Schuurman	UMCU, Dept. of Virology, Utrecht

Reviewers / Reviewers

Name	Affiliation
Dr. N.K.T. Back	AMC, Dept. of Human Retrovirology, Amsterdam
Prof. K. Brinkman	Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, location Oosterpark, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Dr. D.M. Burger (subgr. Pharmacology)	UMCN - St. Radboud, Dept. of Clinical Pharmacy, Nijmegen
Dr. H.C.J. Claas	LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden
Prof. G.J.J. Doornum	Erasmus Medical Centre, Dept. of Virology, Rotterdam
Prof. J.M.D. Galama	UMCN - St. Radboud, Dept. of Medical Microbiology, Nijmegen
Dr. S.P.M. Geelen	UMCU-WKZ, Dept. of Paediatrics, Utrecht
Prof. A.I.M. Hoepelman	UMCU, Dept. of Virology, Utrecht
Dr. S. Jurriaans	AMC, Dept. of Human Retrovirology, Amsterdam
Dr. J.R. Juttman	St. Elisabeth Hospital, Dept. of Internal Medicine, Tilburg
Dr. R. Kauffmann	HAGA Ziekenhuis, location Leyenburg, The Hague
Dr. P.P. Koopmans	UMCN - St. Radboud, Dept. of Internal Medicine, Nijmegen
Prof. dr. A.C.M. Kroes	LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden
Prof. dr. T.W. Kuijpers	AMC, Dept. of Paediatrics, Amsterdam
Dr. W.J.G. Melchers	UMCN - St. Radboud, Dept. of Medical Microbiology, Nijmegen
Dr. C.H.H. ten Napel	Medisch Spectrum Twente, Dept. of Internal Medicine, Enschede
Prof. J.M. Prins	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Prof. dr. P.H.M. Savelkoul	VU Medical Centre, Dept. of Medical Microbiology, Amsterdam
Dr. G. Schreij	Academic Hospital, Dept. of Internal Medicine, Maastricht
Dr. H.G. Sprenger	Academic Hospital, Dept. of Internal Medicine, Groningen

Personeel Stichting HIV Monitoring / Personnel SHM

Position	Name
Director Stichting HIV Monitoring	Prof. F. de Wolf MD
Research - seniors	Drs. L.A.J. Gras Dr. A.I. van Sighem Dr. Ir. C. Smit
Research - Junior	Drs. D.O. Bezemer Drs. A.M. Kesselring (until November 15, 2009) Drs. S. Zhang
Patient Data & Quality Control - Manager	Drs. S. Zaheri
Patient Data & Quality Control - Registration	R.F. Beard
Patient Data & Quality Control - Data collectors	M. van den Akker Y.M. Bakker M. Broekhoven-van Kruijine C.W.A.J. Deurloo-van Wanrooij L.G.M. de Groot-Berndsen C.R.E. Lodewijk B.M. Peeck Y.M.C. Ruijs-Tiggelman E.M. Tuijn-de Bruin D.P. Veenenber-Benschop T.J. Woudstra (from August 1, 2009)
Patient Data & Quality Control - Datamonitors	Drs. S. Grivell Drs. M.M.J. Hillebregt Drs. B. Slieker V. Kimmel Msc. Drs. J.M. van der Heijden C.A.H. Welling
Office, Administration, Communication - Manager	D. de Boer
Office	M.M.T. Koenen Drs. G.E. Scholte
Administration- personnel & administration	I.H.M. de Boer Drs. H.J.M. van Noort
Communication	Drs. S.M.H. Huiberts (until August 2, 2009) Drs. C.M.M. Knoop (from August 1 until December 31, 2009)

Tabellen e

Tables and

en figuren

d figures

MANUAL DATA COLLECTION	Result 2009	Result 2008	Result 2007	Result 2006	Result 2005	Result 2004
HIV infected adults						
Anamneses	78,396	69,364	53,359	56,700	64,062	126,924
Follow-up	4,941,270	4,824,298	4,316,778	3,615,436	3,325,594	2,575,088
End of follow-up	11,123	9,778	11,561	13,043	8,691	7,799
Laboratory results	7,637,999	6,833,090	7,124,209	7,112,151	5,961,439	5,760,663
Subtotal (data points)	12,668,788	11,736,530	11,505,907	10,797,330	9,359,786	8,470,474
HIV infected children						
Anamneses	1,976	688	1,051	1,750	4,148	1,425
Follow-up	113,967	118,562	168,704	314,136	311,260	75,263
End of follow-up	150	0	63	165	75	0
Laboratory results	271,267	200,129	441,003	536,153	809,088	261,036
Subtotal (data points)	387,360	319,379	610,821	852,204	1,124,571	337,724
HIV exposed children						
Anamneses	80	901				
Follow-up	4,787	2,870				
End of follow-up	192	28,793				
Laboratory results	2,916	15,336				
Subtotal (data points)	7,975	47,900				
Pregnancies						
Anamneses	940	1,705	1,275	3,876	3,648	0
Follow-up and end of pregnancies	7,548	16,044	12,020	37,216	35,540	0
Laboratory results	5,865	14,123	10,532	42,905	31,332	0
Subtotal (data points)	14,353	31,872	23,827	83,997	70,520	0
Additional data						
Causes of death (numbers)	113	108	128	164	27	1
Cardiovascular accidents (numbers)	167	55	81	151	108	45
Other comorbidities	529					
Subtotal additional data (numbers)	809	163	209	315	135	46
Total manual collection (data points)	13,079,285	12,135,681	12,140,555	11,733,531	10,554,877	8,808,198
<i>Increase (%) manually collected data (data points)</i>	8%	0%	3%	11%	20%	
AUTOMATED DATA COLLECTION (LAB-LINK)						
	Result 2009	Result 2008	Result 2007	Result 2006	Result 2005	Result 2004
Number of lab results per year	557,047	222,668	119,668	95,685		
Total automated collection (estimated data points)	2,228,188	890,672	478,672	382,740		
<i>Increase (%) Lab-Link collected data</i>	150%	86%	25%			
% of data obtained through Lab-Link	89%	11%	6%	5%		
Total data collection (data points)	15,307,473	13,026,353	12,619,227	12,116,271	10,554,877	8,808,198
<i>Increase (%) total data</i>	18%	3%	4%	15%	20%	
Number of patients in follow-up	14,138	13,296	11,666	10,275	9,399	8,537
<i>Increase (%) patients in follow-up</i>	6%	14%	14%	9%	10%	

Table 1: Data collection results 2004-2009

HIV treatment centre	>365 days		<365 days	
	2009	2008	2009	2008
MC Alkmaar	2%	4%	10%	13%
Flevoziekenhuis Almere	0%	n.a.	21%	n.a.
AMC Amsterdam	3%	2%	20%	13%
OLVG Oosterpark Amsterdam	0%	1%	10%	7%
Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam	1%	2%	8%	32%
St. Lucas Andreas Ziekenhuis Amsterdam	2%	1%	7%	4%
Stichting MC Jan van Goyen Amsterdam	0%	2%	3%	16%
VUMC Amsterdam	1%	30%	23%	35%
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	1%	3%	33%	27%
HAGA (Leyenburg) Den Haag	5%	2%	5%	9%
MC Haaglanden (Westeinde) Den Haag	7%	1%	30%	29%
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	4%	5%	7%	16%
MC Twente Enschede	0%	0%	39%	20%
UMCG Groningen	55%	3%	15%	30%
Kennemer Gasthuis (EG) Haarlem	44%	1%	14%	58%
MCL Leeuwarden	1%	3%	55%	41%
LUMC Leiden	2%	0%	10%	6%
AZM Maastricht	39%	8%	24%	38%
UMC St. Radboud Nijmegen	1%	5%	20%	27%
Erasmus MC Rotterdam	2%	2%	19%	21%
MC Rijnmond-Zuid Rotterdam	4%	1%	30%	30%
St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	5%	2%	4%	6%
UMCU Utrecht	4%	2%	24%	51%
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	0%	1%	3%	9%
Isala klinieken (Sophia) Zwolle	3%	1%	15%	16%
Total	7%	3%	18%	23%

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

Selection criteria for quality checks	Number of patients					
	2009	2008	2007	2006	2005	2004
Random selection						
random selection of adverse events data	0	0	2	1	0	0
random selection of antiretroviral data	2	8	3	13	6	0
random selection of baseline data	0	0	52	17	7	1
random selection of CDC events data	0	1	2	11	0	0
random selection of co-medication data	0	0	0	2	0	0
random selection of all patient data	0	2	1	17	87	118
random selection of data from last year of follow-up	0	0	0	38	126	203
Subtotal random selection	2	11	60	9	226	322
Consistency checks						
inconsistencies adverse events data	74	1056	30	69	1	0
inconsistencies in antiretroviral data	23	209	1	18	3	0
inconsistencies in baseline data	0	116	362	97	161	0
priority analyses baseline data	10	0	207	0	0	0
inconsistencies in CDC events data	3	257	122	289	0	0
inconsistencies in co-medication data	4	2	7	17	0	0
inconsistencies in laboratory data	16	93	18	5	0	0
Subtotal consistency checks	130	1733	747	495	165	0
Morbidity and causes of death checks						
pregnancies	0	1	0	129	10	0
total cardiovascular accidents:	167	55	92	151	108	45
<i>myocardial infarction</i>	36	16	17	31	33	14
<i>invasive cardiovascular procedures</i>	43	14	10	40	16	10
<i>diabetes mellitus</i>	62	19	40	55	37	16
<i>stroke</i>	26	6	25	25	22	5
chronic liver disease	22					
end stage renal disease	13					
non-AIDS defining malignancy	381					
causes of death 100% of cases	113	108	128	164	27	1
Subtotal morbidity and causes of death checks	696	164	220	444	145	46
Subtotal personal coaching of data collectors						
	114	241	268	216	0	0
Total number of patients' files checked	942	2149	1295	1254	536	368
% change per year	-56%	66%	3%	179%	19%	

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

HIV treatment centre	Location	Total		Alive		Deaths		AIDS		Follow-up 2009		Lost to follow-up		Deaths before 2009	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Adults</i>															
MCA	Alkmaar	232	1.4	214	92.2	18	7.8	66	28.4	185	79.7	30	12.9	17	7.3
Flevoziekenhuis	Almere	51	0.3	50	98	1	2	18	35.3	51	100	0	0	0	0
AMC	Amsterdam	2,392	14.2	2,161	90.3	231	9.7	709	29.6	1,920	80.3	252	10.5	220	9.2
OLVG Oosterpark	Amsterdam	2,392	14.2	2,181	91.2	211	8.8	672	28.1	1,955	81.7	238	9.9	199	8.3
Slotervaart Zkh	Amsterdam	772	4.6	662	85.8	110	14.2	243	31.5	604	78.2	68	8.8	100	13
MC Jan van Gooyen	Amsterdam	500	3	474	94.8	26	5.2	89	17.8	450	90	27	5.4	23	4.6
VUMC	Amsterdam	441	2.6	385	87.3	56	12.7	141	32	327	74.1	60	13.6	54	12.2
Sint Lucas Andreas Zkh	Amsterdam	251	1.5	223	88.8	28	11.2	90	35.9	202	80.5	23	9.2	26	10.4
OLVG Prinsengracht	Amsterdam	41	0.2	9	22	32	78	30	73.2	0	0	9	22	32	78
Rijnstate Zkh	Arnhem	516	3.1	465	90.1	51	9.9	129	25	426	82.6	45	8.7	45	8.7
MCH Westeinde	Den Haag	666	3.9	617	92.6	49	7.4	162	24.3	499	74.9	121	18.2	46	6.9
Haga Zkh Leyenburg	Den Haag	599	3.5	547	91.3	52	8.7	186	31.1	434	72.5	120	20	45	7.5
Catarina Zkh	Eindhoven	397	2.4	379	95.5	18	4.5	77	19.4	326	82.1	55	13.9	16	4
MST	Enschede	347	2.1	303	87.3	44	12.7	99	28.5	262	75.5	46	13.3	39	11.2
UMCG	Groningen	655	3.9	605	92.4	50	7.6	184	28.1	252	38.5	360	55	43	6.6
Kennemer Gh	Haarlem	328	1.9	290	88.4	38	11.6	86	26.2	150	45.7	144	43.9	34	10.4
MCL	Leeuwarden	210	1.2	191	91	19	9	45	21.4	166	79	26	12.4	18	8.6
LUMC	Leiden	500	3	464	92.8	36	7.2	131	26.2	414	82.8	53	10.6	33	6.6
AZM	Maastricht	607	3.6	528	87	79	13	143	23.6	254	41.8	276	45.5	77	12.7
UMC St. Radboud	Nijmegen	510	3	456	89.4	54	10.6	148	29	426	83.5	34	6.7	50	9.8
Erasmus MC	Rotterdam	1,780	10.5	1,623	91.2	157	8.8	464	26.1	1,337	75.1	296	16.6	147	8.3
Maasstad Zkh	Rotterdam	376	2.2	357	94.9	19	5.1	84	22.3	327	87	32	8.5	17	4.5
St Elisabeth Zkh	Tilburg	728	4.3	693	95.2	35	4.8	162	22.3	612	84.1	83	11.4	33	4.5
UMCU	Utrecht	1,218	7.2	1,108	91	110	9	341	28	1,016	83.4	102	8.4	100	8.2
Zkh Walcheren	Vlissingen	94	0.6	85	90.4	9	9.6	29	30.9	71	75.5	14	14.9	9	9.6
Isala klinieken locatie Sophia	Zwolle	289	1.7	280	96.9	9	3.1	44	15.2	256	88.6	24	8.3	9	3.1
Total Adults		16,892	98.8	15,350	90.9	1,542	9.1	4,572	27.1	12,922	76.5	2,538	15	1,432	8.5

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 2009 by SHM

HIV treatment centre	Location	Total		Alive		Deaths		AIDS		Follow-up 2009		Lost to follow-up		Deaths before 2009	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Children/adolescents</i>															
<i>Wilhelmina Kinderziekenhuis</i>															
UMCU	Utrecht	58	29.3	58	100	0	0	11	19	32	55.2	26	44.8	0	0
Emma Kinderziekenhuis AMC	Amsterdam	59	29.8	59	100	0	0	16	27.1	57	96.6	2	3.4	0	0
Erasmus MC Sophia	Rotterdam	72	36.4	71	98.6	1	1.4	21	29.2	53	73.6	18	25	1	1.4
Beatrix kliniek	Groningen	9	4.5	9	100	0	0	2	22.2	9	100	0	0	0	0
Total children and adolescents		198	1.2	197	99.5	1	0.5	50	25.3	151	76.3	46	23.2	1	0.5
Total Netherlands		17,090	100	15,547	91	1,543	9	4,622	27	13,073	76.5	2,584	15.1	1,433	8.4
Curacao															
SEHOS	Willemstad	598	97.1	486	81.3	112	18.7	156	26.1	398	66.6	97	16.2	103	17.2
SEHOS kinderkliniek	Willemstad	18	2.9	10	55.6	8	44.4	5	27.8	3	16.7	7	38.9	8	44.4
Total Curacao		616	100	496	80.5	120	19.5	161	26.1	401	65.1	104	16.9	111	18

Table 4 continued: 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 2009 by SHM

HIV treatment centre	Location	Total		Alive		Death		AIDS		Follow-up 2009		Lost to follow-up	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Adults</i>													
MCA	Alkmaar	17	1.3	17	100	0	0	5	29.4	16	94.1	1	5.9
Flevoziekenhuis	Almere	17	1.3	17	100	0	0	6	35.3	17	100	0	0
OLVG Oosterpark	Amsterdam	170	13.4	169	99.4	1	0.6	23	13.5	161	94.7	9	5.3
AMC	Amsterdam	123	9.7	123	100	0	0	18	14.6	122	99.2	1	0.8
VUMC	Amsterdam	28	2.2	28	100	0	0	3	10.7	28	100	0	0
MC Jan van Gooyen	Amsterdam	27	2.1	26	96.3	1	3.7	1	3.7	27	100	0	0
Sint Lucas Andreas Zkh	Amsterdam	25	2	23	92	2	8	3	12	24	96	1	4
Slotervaart Zkh	Amsterdam	18	1.4	17	94.4	1	5.6	3	16.7	17	94.4	1	5.6
Rijnstate Zkh	Arnhem	69	5.4	67	97.1	2	2.9	7	10.1	66	95.7	3	4.3
MCH Westeinde	Den Haag	55	4.3	54	98.2	1	1.8	5	9.1	36	65.5	19	34.5
Haga Zkh Leyenburg	Den Haag	44	3.5	44	100	0	0	9	20.5	43	97.7	1	2.3
Catarina Zkh	Eindhoven	37	2.9	37	100	0	0	3	8.1	34	91.9	3	8.1
MST	Enschede	22	1.7	22	100	0	0	4	18.2	22	100	0	0
UMCG	Groningen	67	5.3	66	98.5	1	1.5	3	4.5	53	79.1	14	20.9
Kennemer Gh	Haarlem	25	2	24	96	1	4	2	8	23	92	2	8
MCL	Leeuwarden	19	1.5	19	100	0	0	0	0	16	84.2	3	15.8
LUMC	Leiden	37	2.9	36	97.3	1	2.7	4	10.8	32	86.5	5	13.5
AZM	Maastricht	41	3.2	41	100	0	0	1	2.4	9	22	32	78
UMC St. Radboud	Nijmegen	49	3.9	49	100	0	0	4	8.2	26	53.1	23	46.9
Erasmus MC	Rotterdam	137	10.8	136	99.3	1	0.7	13	9.5	111	81	26	19
Maasstad Zkh	Rotterdam	46	3.6	46	100	0	0	5	10.9	44	95.7	2	4.3
St Elisabeth Zkh	Tilburg	59	4.6	59	100	0	0	4	6.8	58	98.3	1	1.7
UMCU	Utrecht	100	7.9	99	99	1	1	11	11	99	99	1	1
Zkh Walcheren	Vlissingen	5	0.4	5	100	0	0	1	20	3	60	2	40
Isala klinieken locatie Sophia	Zwolle	35	2.8	35	100	0	0	1	2.9	31	88.6	4	11.4
Total Adults		1,272	99.2	1,259	99	13	1	139	10.9	1,118	87.9	154	12.1
<i>Children and adolescents</i>													
Emma Kinderziekenhuis AMC	Amsterdam	3	30	3	100	0	0	0	0	3	100	0	0
Erasmus MC Sophia	Rotterdam	7	70	7	100	0	0	0	0	4	57.1	3	42.9
Total children and adolescents		10	100	10	100	0	0	0	0	7	70	3	30
Total Netherlands		1,282	0.8	1,269	99	13	1	139	10.8	1,125	87.8	157	12.2

Table 5: New HIV-infected patients registered in 2009 and followed at the HIV treatment centres in the Netherlands and the Netherlands Antilles

HIV treatment centre	Location	Total		Alive		Death		AIDS		Follow-up 2009		Lost to follow-up	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Curaçao</i>													
SEHOS	Willemstad	86	96.6	82	95.3	4	4.7	15	17.4	65	75.6	19	22.1
SEHOS Kinderkliniek	Willemstad	3	3.4	3	100	0	0	0	0	0	0	3	100
Total Curaçao		89	100	85	95.5	4	4.5	15	16.9	65	73	22	24.7

Table 5 continued: New HIV-infected patients registered in 2009 and followed at the HIV treatment centres in the Netherlands and the Netherlands Antilles

	Year of first cART regimen								Total
	2007		2008		2009				
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Total number of patients commencing first cART regimen	992	100.0	1188	100.0	878	100.0	3058	100.0	
TDF+FTC+EFV	432	43.5	625	52.6	517	58.9	1574	51.5	
TDF+FTC+NVP	83	8.4	160	13.5	89	10.1	332	10.9	
TDF+FTC+LOP/r	84	8.5	67	5.6	55	6.3	206	6.7	
AZT+3TC+LOP/r	82	8.3	59	5.0	36	4.1	177	5.8	
TDF+FTC+ATV/r	55	5.5	58	4.9	62	7.1	175	5.7	
ABC+3TC+EFV	48	4.8	34	2.9	8	0.9	90	2.9	
TDF+FTC+LOP/r+EFV	19	1.9	37	3.1	33	3.8	89	2.9	
AZT+3TC+NVP	24	2.4	10	0.8	11	1.3	45	1.5	
ABC+3TC+LOP/r	20	2.0	17	1.4	4	0.5	41	1.3	
ABC+3TC+NVP	10	1.0	22	1.9	5	0.6	37	1.2	
3TC+TDF+EFV	22	2.2	8	0.7	2	0.2	32	1.0	
AZT+3TC+SAQ/r	8	0.8	11	0.9	8	0.9	27	0.9	
AZT+3TC+LOP/r+EFV	16	1.6	4	0.3			20	0.7	
AZT+3TC+EFV	8	0.8	8	0.7	3	0.3	19	0.6	
TDF+FTC+DRV/r	1	0.1	4	0.3	12	1.4	17	0.6	
AZT+3TC+NfV	11	1.1	1	0.1	1	0.1	13	0.4	
ABC+3TC+ATV/r	6	0.6	5	0.4	1	0.1	12	0.4	
TDF+FTC+SAQ/r	4	0.4	5	0.4	1	0.1	10	0.3	
3TC+TDF+LOP/r	9	0.9			1	0.1	10	0.3	
3TC+TDF+NVP	4	0.4	3	0.3	3	0.3	10	0.3	
other	46	4.6	50	4.2	26	3.0	122	4.0	

Table 6: Most frequently used initial cART combination 2007-2009 (cART=combination antiretroviral therapy, TDF=tenofovir, FTC=emtricitabine, EFV=efavirenz, NVP=nevirapine, LOP/r=lopinavir/ritonavir, AZT=zidovudine, 3TC=lamivudine, ATV/r=atazanavir/ritonavir, ABC=abacavir, SAQ/r=saquinavir/ritonavir, DRV/r=darunavir/ritonavir, NFV=nelfinavir)

Laboratory	Number of sequences obtained		
	before 2009	in 2009	total
AMC, Amsterdam	3,130	222	3,352
UMCU, Utrecht	2,639	500*	3,139
LUMC, Leiden	891	127	1,018
EMC, Rotterdam	516	41	557
VUMC, Amsterdam	313	40	353
Slotervaart, Amsterdam	6	47	53
CLB, Amsterdam	345	0	345
Total	7,840	977	8,817

Table 7: Number of HIV-1 RT and protease gene sequences generated by virological laboratory and registered as per 31 December 2009 with the SHM

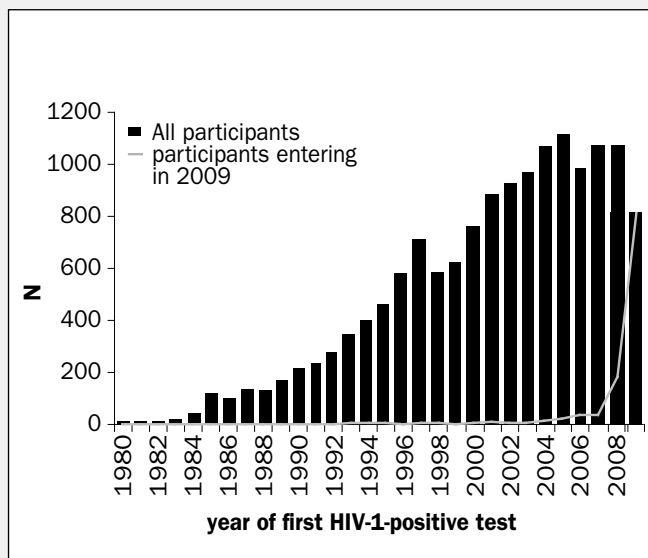


Figure 1: Absolute number of patients registered and monitored per year of diagnosis (bars) and the number of patients registered and monitored for the first time in 2009 (line)

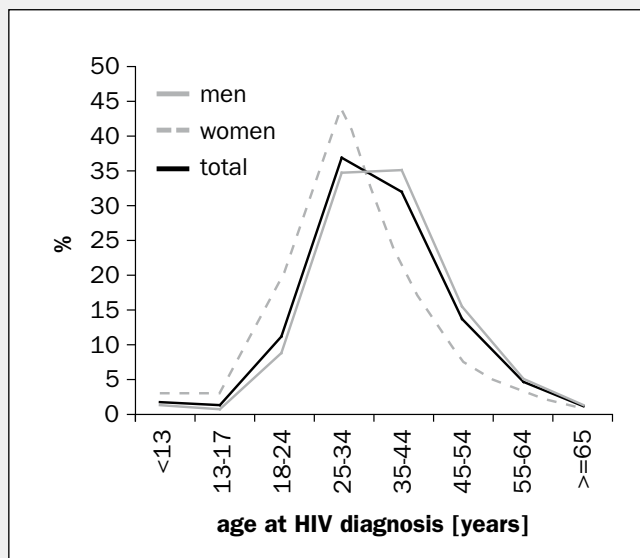


Figure 2: Age distribution of the registered and monitored population at HIV diagnosis

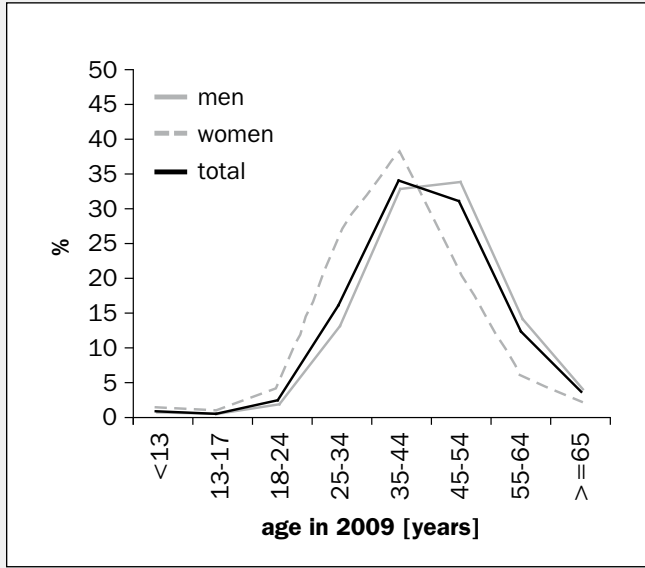


Figure 3: Age distribution of the registered and monitored population in 2009

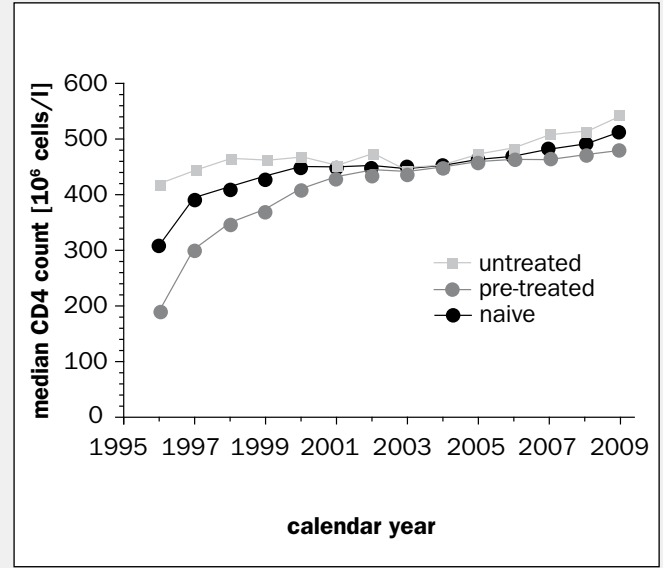


Figure 5: Median CD4 cell counts per calendar year in antiretroviral therapy-naive and pre-treated patients on cART and in untreated patients.

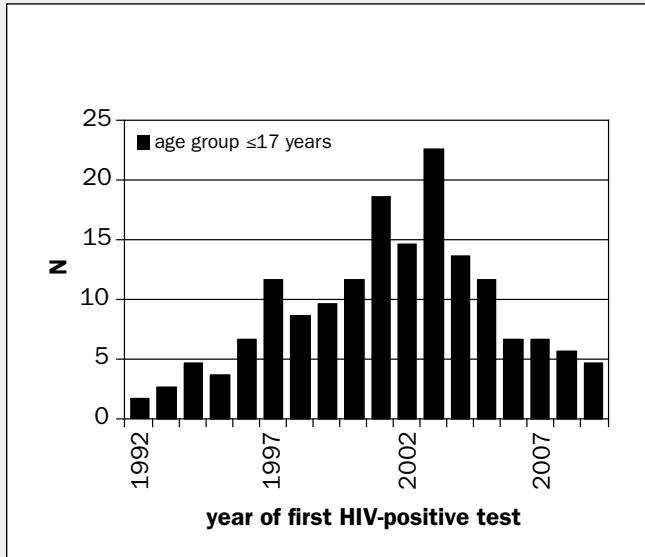


Figure 4: Absolute number of children registered and monitored per year of HIV diagnosis

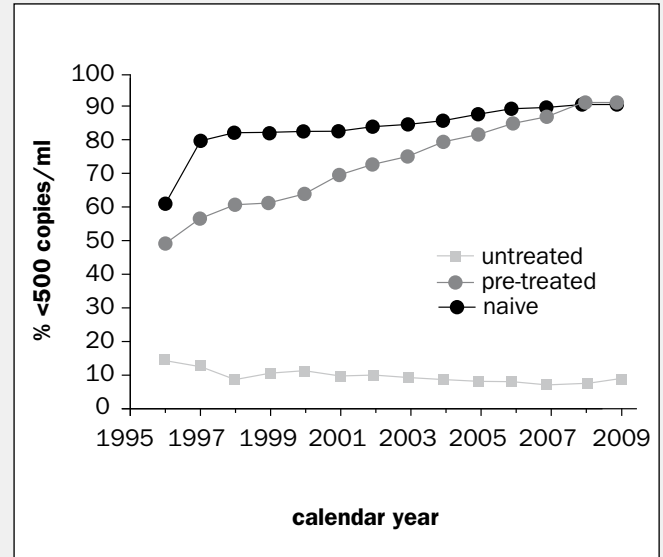


Figure 6: Percentage of antiretroviral therapy-naive, pre-treated and untreated patients with HIV-RNA plasma concentrations less than 500 copies/ml

**Onderzoek
en publicatie**

Scientific o

**sprojecten
ties 2009**

utput 2009

In 2009 zijn er 3 aanvragen geweest voor gebruik van gegevens uit de nationale HIV monitoring database. Er zijn 17 artikelen gepubliceerd in gerenommeerde (internationale) vakbladen, waarvoor gegevens van de Stichting HIV Monitoring (SHM) zijn gebruikt. 38 abstracts van de SHM waren geaccepteerd voor presentaties op 11 verschillende bijeenkomsten en conferenties (24 posters en 16 mondelinge presentaties).

Al deze onderzoeksprojecten en publicaties van de SHM zijn te vinden op onze website www.hiv-monitoring.nl.

In 2009, 3 requests were made for access to the national HIV monitoring data. In 2009, 17 papers for which HIV monitoring data were used were published in peer-reviewed journals. 38 abstracts of the Stichting HIV Monitoring (SHM) were accepted for presentation at 11 meetings and conferences (24 posters and 16 oral presentations).

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

Overzicht afgeronde onderzoeksprojecten / Overview of completed research projects

I07010 Efficacy and safety of dose reductions of efavirenz as part of therapeutic drug monitoring

D.M. Burger, Drs. M. van Luin, L.A. Gras, C. Richter, M.E. van der Ende, J. Prins, F. de Wolf

Date of Approval: January 22nd, 2007

Paper: Efavirenz dose reduction is safe in patients with high plasma concentrations and may prevent efavirenz discontinuations. van Luin M, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Prins JM, de Wolf F, Burger DM, Wit FW. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Oct 1;52(2):240-5.

I07058 Nevirapine, nelfinavir and other protease inhibitor side effects during pregnancy

M.E. van der Ende, K. Boer, M.H. Godfried, F.J. Nellen.

Paper: submitted.

Voortgezette onderzoeksprojecten / Ongoing research projects

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

M.A.G. Sprangers, PT. Nieuwkerk.

Date of Approval: December 2006

This year we investigated whether quality of life predicts survival among HIV-infected patients on HAART. The results of this study were published in Clinical Infectious Diseases.

Background: Previous studies have shown that health-related quality of life (HRQL) predicts survival in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). However, these studies predated the highly active antiretroviral therapy (HAART) era, included only a few patients receiving HAART, or had a limited duration of follow-up. This study investigates whether HRQL predicts survival among HIV-infected patients receiving HAART.

Methods: HIV-infected patients participating in the focus group of the AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) study and starting or already receiving HAART completed the Medical Outcomes Study HIV Health Survey at study entry (1 May 1998 through 31 December 2000). The physical health summary (PHS) and mental health summary (MHS) scores were calculated. All-cause mortality was established at 31 March 2008.

Kaplan-Meier analysis and Cox regression models were performed to predict survival.

Results: The median follow-up was 8.4 years. Sixty-six patients (11.8%) died during follow-up. We found a significant relation between quartiles of PHS and survival ($P < 0.001$, log-rank test). Of patients with a PHS, 26 (20%) died in quartile 1 (indicating worst HRQL), 17 (13%) died in quartile 2, 10 (8%) died in quartile 3, and 5 (4%) died in quartile 4 (indicating best HRQL) ($P < 0.001$). The prediction of PHS on survival was independent of other (clinical) parameters ($P < 0.001$). No relation was found between MHS and survival ($P = 0.13$).

Conclusion: Patient-reported HRQL predicted survival among HIV-infected patients receiving HAART. This information could be highly useful for physicians in determining the prognosis of their patients.

Publication:

Health-Related Quality of Life and Survival among HIV-Infected Patients Receiving Highly Active

Antiretroviral Therapy: A Study of Patients in the AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands

(ATHENA) Cohort

Marion de Boer-van der Kolk¹, Mirjam A. G. Sprangers¹, Jan M. Prins², Colette Smit³, Frank de Wolf³, and Pythia T. Nieuwkerk¹

Clin Infect Dis. 2010 Jan 15;50(2):255-63.

¹Department of Medical Psychology and ²Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine and AIDS, Department of Internal Medicine, Academic Medical Centre, and ³HIV Monitoring Foundation, Amsterdam, the Netherlands

Background: Previous studies have shown that health-related quality of life (HRQL) predicts survival in patients.

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

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

Date of approval: February 2006

New studies have shown an association between genetic markers (SNPs) in HIV-1 infected patients and the viral load (VL) 18 months after seroconversion (the so-called "set-point"). For example, a SNP in the HCP5 gene (rs2395029) and a SNP 35 kilobases upstream of the HLA-C gene region (-35HLA-C; rs9264942) have both been associated with a lower VL set-point [1]. In addition, it has been known that individuals heterozygous for a 32 base pair deletion in the CCR5 gene (CCR5 Δ 32) have a lower VL set-point. We have recently confirmed these associations in the homosexual participants of the Amsterdam Cohort Studies on HIV infection and AIDS with seroconversion prior to 1996 [2]. Interestingly, a recent study has shown that VL levels measured at set-point have risen over the last decade of the HIV epidemic in the Netherlands [3]. This could imply that HIV has adapted to its host at the population level.

To test this hypothesis we selected over 600 patients in follow up at 1 of the 25 HIV treatment centers in the Netherlands with a known date of seroconversion (SC) and VL set-point. SC date was defined as the date of occurrence of symptoms of acute HIV infection and/or a first positive HIV test with a last negative HIV test less than 6 months prior. To date, 21 of the 25 HIV treatment centers have approached patients for study participation. As of January 1, 2010, 361 of the originally selected patients have given informed consent and donated blood for DNA isolation. DNA of the patients with VL data from 18-24 months after SC has subsequently been typed for the SNPs in HCP5 and -35HLA-C. In addition, the CCR5 genotype was determined.

In contrast to our findings in historical seroconverters, the minor allele of HCP5 and CCR5 32 heterozygosity were no longer associated with a significantly lower VL set-point in patients who seroconverted after 2003. In contrast, the association between the minor allele of -35HLA-C and lower VL set-point was stronger in patients who seroconverted after 2003.

Our results suggest that the increase in VL set-point in the Netherlands indeed correlates with a decreased protective effect of certain genetic factors on VL set-point. This suggests that HIV variants are being selected at the population level that are less sensitive to genetic factors that protect against disease progression. This adaptation of HIV to the host over time is an important factor to take into account in the development of novel therapeutic strategies and vaccines.

In addition to the patients with known SC date and VL set-point, we have recruited patients with relatively low VL (viremic and elite controllers) as part of the International HIV Controller Study. In addition, cases and controls have been identified in the SHM database for an international study of host factors associated with cardiovascular disease (CVD) in HIV-1 infected individuals (in collaboration with Luuk Gras and Peter Reiss). These patients will be recruited as of January 2010.

References:

1. Fellay J et al, Science 2007, 317:944-947.
2. van Manen D et al, AIDS 2009, 23:19-28.
3. Gras L et al, PLoS ONE 2009, 4:e7365.

107252 Study on sexual behaviour among HIV infected homosexual men

Stolte, A. Krol, M. Prins, A. van Eeden, M. Groot.

Date of approval: December 2007

Background: The incidence of sexual risk behaviour and sexually transmitted diseases among homosexual men has increased since the introduction of HAART. Especially HIV-infected men have become an important target group for prevention. In order to study the changes in sexual risk behaviour among these men, our objective was to ask all HIV-infected homosexual men attending the Jan van Goyen Medisch Centrum in Amsterdam to participate in a behavioural cohort study. Our aim was to start including patients for this study in March 2008. For various reasons, we were not able to start the inclusion of participants at that time. We then planned to do this as of March 2009.

Methods: After giving informed consent, participants were asked to fill in a questionnaire on mainly sexual risk behaviour. We aim to repeat the questionnaire once a year to obtain insight in changes in behaviour over time.

Results: The inclusion of MSM at the JvG started in March 2009. By the end of 2009 19 MSM were willing to participate in the ACS and they answered and returned the questionnaire. Additional MSM need to be asked when they visit the JvG.

Conclusion: The recruitment efforts resulted in 19 MSM who will be included in the yearly behavioural follow up of the ACS.

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.

Date of approval: December 2007

Ongoing.

I05513 HIV Resistance Response Database Initiative (RDI)

A. Revell.

Date of approval: October 2005

During 2009, the RDI made the following progress:

1. Evaluating the RDI system in clinical practice

A second open clinical pilot study of the RDI system was completed using 104 cases of treatment failure in two US clinics. In the clinics, 21 HIV physicians reviewed the cases as if they were new failures. The physicians entered the patients' data and their initial treatment decision into the system via the RDI website, received a report listing the system's predictions of response to the physician's selection and possible alternatives, entered their final treatment decision, and finally, completed an online evaluation questionnaire.

Physicians rated entering baseline data as very or quite easy (86%), satisfactory (10%) and difficult (5%). The RDI report was rated as very or quite easy to understand (71%) and satisfactory (29%). The system was rated as quite useful (24%), satisfactory (43%) and not very useful (33%). They would use RDI very or quite frequently (34%), sometimes (48%), infrequently (14%) and never (5%). Use of the system was associated with a change of treatment decision in one-third of cases and an average saving in the number of drugs selected in the final regimen of approximately 10%

The RDI system was judged as user-friendly, potentially helpful and likely to be used in practice. Use of the system could result in a reduction in the number of drugs prescribed and potentially lower treatment costs.

2. Modelling response to antiretroviral therapy in resource-limited settings

Optimising antiretroviral treatment in resource-limited settings (RLS) is a major challenge because genotyping is rarely affordable and treatment options are limited. Computational models could play a role in helping to make treatment decisions. As an initial attempt to address this, we took data from more than 3,000 treatment change episodes (TCEs) from clinics in North America, Europe (including ATHENA), Japan and Australia that had recently been used to train a single random forest (RF) model. This model predicted virological response among 100 independent test cases with an accuracy of 82%, using 82 baseline variables (including genotype). We removed the genotype data (53 of the 82 variables) from this dataset and repeated the study. The new model was able to predict virological responses for the same test set with an accuracy that, at 78%, was only slightly diminished. While genotyping plays an important role in optimising therapy, it appears that use of other data, including treatment history information in the modelling can partially compensate for its absence.

Encouraged by this, we set out to develop models that were more relevant to clinical practice in a resource-limited context. As we did not have sufficient data from such settings, we selected TCEs that involved drugs in common use in these countries. Two RF models were trained using over 8,000 TCEs (including data from ATHENA) without the use of genotypes, one with comprehensive and one with simplified treatment history information. Both models predicted virological response for 400 independent test cases with an accuracy of approximately 82%. They were able to identify alternative regimens, involving the same restricted range of drugs, which were predicted to reduce viral load to below 50 copies/mL in almost half of the cases where the new treatment failed and regimens that were predicted to be more effective than those that failed in almost all cases. A secondary analysis of the input variables used for these models revealed that the baseline viral load was by far the most important variable (considerably more so than CD4 counts, for example) for the models in making these predictions.

These studies suggest that with viral load monitoring in place, computational models could play an important future role in optimising antiretroviral therapy in resource-limited settings. Even in the absence of resistance testing, this approach could potentially maximise virological suppression, minimize failure, preserve treatment options and reduce the spread of resistance at the population level.

The RDI is pursuing the goal of developing a system for supporting treatment decision making in RLS and is embarking on an intensive programme of data collection from

such settings, and from sub-Saharan Africa in particular. Our hope is to develop computational models using local data and to compare the accuracy of such models with those using larger international datasets.

3. Developing new models that predict responses to the newer drugs

New computational models were developed using the latest data collected by the RDI, including data from ATHENA. These models were trained to estimate the probability of the viral load being reduced to below 50 copies/ml after initiation of different, current antiretroviral regimens, including darunavir and etravirine, for example.

A committee of ten RF models achieved an overall accuracy of 77% (72-81%) in 10x cross-validation. The mean area under the ROC curve was 0.82 (0.77-0.87). When the committee was tested with a new set of 50 independent treatment change episodes from Sydney, Australia, it performed with an overall accuracy of 76% (AUC=0.83). These models are to be taken forward and used to power a web-based tool for predicting responses to antiretroviral therapy that is planned to go live in the middle of 2010.

4. Publications and presentations

During 2009, the RDI presented the results of studies involving ATHENA data at the XVIII International HIV Drug Resistance Workshop, Fort Myers, Florida, USA and the 49th Infectious Diseases Medical Congress, Microbiology Medical Congress (ICAAC), San Francisco, California, USA. In addition, the RDI had a paper published describing the results of a study comparing three computational modelling methodologies (RF, artificial neural networks and support vector machines) in the Journal of Artificial Intelligence in Medicine (Volume 47 No 1) and a book chapter, 'Application of artificial neural networks for decision support in medicine' published in D.S. Livingstone (ed),(2008). Artificial Neural Networks: Methods and Applications. Humana Press (Springer-Verlag), New York.

A comparison of three computational modelling methods for the prediction of virological response to combination HIV therapy. Dechao Wang, Brendan Larder, 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, Clifford Lane.

Article published in: Artificial Intelligence in Medicine - Volume 47 No 1, September 2009

Application of artificial neural networks for decision support in medicine. Brendan Larder, Dechao Wang and Andy Revell. HIV Resistance Response Database Initiative (RDI), London, UK.

Chapter published in: D.S. Livingstone (ed),(2008). Artificial Neural Networks: Methods and Applications. Humana Press (Springer-Verlag), New York.

Computational models developed without a genotype for resource-poor countries predict response to HIV treatment with 82% accuracy. AD Revell, D Wang, R Harrigan, J Gatell, L Ruiz, S Emery, MJ Pérez-Elías, C Torti, J Baxter, F de Wolf, Brian Gazzard, AM Geretti, S Staszewski, R Hamers, AMJ Wensing, J Lange, JM Montaner, BA Larder. Oral slide and poster presentations at: XVIII International HIV Drug Resistance Workshop, Fort Myers, Florida, USA, 9-13 June 2009.

Computational models can accurately predict response to antiretroviral therapy without a genotype. B Larder, D Wang, A Revell, R Harrigan, J Gatell, L Ruiz, S Emery; C Torti, F de Wolf, A Pozniak, JM Montaner.

Poster presentation at: 49th Infectious Diseases Medical Congress, Microbiology Medical Congress (ICAAC). San Francisco, USA. 12th - 15th September 2009.

105006 Epidemiology and pathology of HIV coinfection with Hepatitis B and C

J.E. Arends, I.M. Hoepelman, C.A.B. Boucher, C. Smit

Date of approval: January 2005

Ongoing.

105511 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

BACKGROUND: HIV-1 coreceptor usage is known to influence the natural course of disease. To investigate whether HIV-1 coreceptor usage also influences the immunological and/or virological response to HAART, we determined the baseline coreceptor usage of treatment-naïve patients starting their first HAART regimen using the MT-2 assay.

Methods: Patients samples were obtained from the Academic Medical Center (AMC) of the University of Amsterdam, the Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG) and the Amsterdam Cohort Studies on HIV Infection and AIDS (ACS). HIV coreceptor usage was determined in duplicate co-cultures of MT-2 cells with patient PBMC samples obtained at HAART baseline (negative = no CXCR4-using HIV present, positive = CXCR4-using HIV present).

Results: Baseline CD4 counts and viral HIV RNA loads reflected respective treatment guidelines, i.e. when guidelines advocated early treatment initiation (prior to 1999, n=94), baseline parameters were better than when guidelines advocated delayed treatment (from 1999 onwards, n=145)(CD4 counts $P<0.0001$, viral HIV RNA load $P=0.0001$). In addition, at HAART baseline, patients with MT-2 positive samples (n=20 prior to 1999, n=49 thereafter) had significantly lower CD4 counts ($P=0.0066$ prior to 1999, $P<0.0001$ thereafter) and higher HIV RNA load ($P=0.0003$ prior to 1999, $P=0.0008$ thereafter) than patients with MT-2 negative samples (n=73 prior to 1999, n=95 thereafter 1999). Moreover, the patients with MT-2 positive samples had a delayed time to undetectable HIV RNA load and tended to reach lower CD4 counts when HIV RNA load was undetectable.

As treatment initiation guidelines are the same for all patients, we next aimed to understand why the patients with MT-2 positive samples had worse baseline values. In the ACS, untreated patients with MT-2 positive samples had accelerated CD4 decline compared with patients with MT-2 negative samples. In the case of patients attending their regular HIV treatment physician, these patients had more CD4 loss between 2 visits, thus resulting in worse baseline values prior to HAART initiation.

Conclusions: We conclude that patients with positive MT-2 cultures may have to be monitored more frequently and/or started on HAART at higher CD4 counts to get the same benefits as patients with negative MT-2 cultures. A significant number of X4 first emerge at $CD4>400$ and there is a stable rate of X4 emergence over time: given enough time X4 HIV may emerge in any untreated patient. Therefore, monitoring of HIV-1 coreceptor usage may have clinical benefit prior to HAART initiation even when CCR5 antagonists are not considered.

I05548 Incidence of HPV-related anogenital cancers in HIV-infected patients

M.E. van der Ende, E. Snoek

Ongoing

I04034 The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD)

P. Reiss

The year 2010 marks the 10th anniversary of the DAD study, a highly successful international HIV cohort collaboration. Ten cohorts worldwide are participating, representing close to 200 clinics in over 20 countries in Europe, USA and Australia. Currently more than 33.000 HIV-infected persons are being followed, a sizeable proportion of which has been enrolled within the last year in order to make sure

patients in the cohort continue to be representative of the current HIV population at large. The ATHENA cohort ranks amongst the top 3 contributors to DAD. Funding for DAD has been extended and secured through 2012, largely as a result of its success in meeting its original aim, which was progressive delineation of the relationship between the use of antiretroviral drug classes and individual drugs and the risk of myocardial infarction and more general cardio/cerebrovascular disease. The results from the study have also on several occasions informed and influenced changes in international HIV treatment guidelines.

The study continues to follow patients prospectively and focuses on monitoring the risk of cardiovascular disease and its association with extended exposure to cART. However, as a result of this success the DAD study group has more recently been requested by the European Medicines Agency (EMA) to also focus on collecting additional comorbidity endpoints which include end-stage renal disease, chronic severe liver disease and non-AIDS malignancies. Again, as with the case for cardiovascular disease, the aim is to further delineate the possible contribution of antiretroviral therapy to the risk of patients developing these endpoints. Finally, the study continues to collect detailed information on causes of death by implementing a standardized coding system of causes of death (CoDe), which has been developed jointly by all participating cohorts as well as a number of clinical trial networks. The CoDe system has also been adopted by various other research groups.

Participation in DAD and CoDe has always provided the opportunity and incentive for the SHM to implement and improve its data collection on cardiovascular risk factors and morbidity/mortality and on causes of death in general within the entire Athena cohort. The same is now true with respect to the collection of the additional endpoints mentioned previously. Furthermore, by coordinating the approach to such data collection with other HIV cohorts, Athena continues to make important contributions to other international cross-cohort collaborations.

All HIV treatment centres in the Netherlands participate in the Athena Cohort and include:

Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam; Academisch Ziekenhuis, Maastricht, Maastricht; Catharina-ziekenhuis, Eindhoven; Erasmus Medisch Centrum–Sophia, Rotterdam; Flevoziekenhuis, Almere; HagaZiekenhuis, Den Haag; Isala Klinieken, Zwolle; Kennemer Gasthuis, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; Maasstadziekenhuis, Rotterdam; Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar; Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag; Medisch Spectrum Twente, Enschede; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam; Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg; Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam; Slotervaartziekenhuis, Amsterdam; Stichting Medisch Centrum

Jan van Goyen, Amsterdam; Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Nijmegen; Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam; Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht; Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem; Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen; and Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden.

For additional information, please visit www.cphiv.dk.

I08115 Proposal for collaboration and data exchange between HMF and RIVM for nation HIV/Aids surveillance and data transfere tot ECDC in the context of EU obligations for reporting on HIV/Aids

E. op den Coul, F. de Wolf, M. van der Sande, A. van Sighem, J. Vlug

European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2008. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009. - F Koedijk, HJ Vriend, MG van Veen, ELM Op de Coul, IVF van den Broek, AI van Sighem, RA Verheij, MAB van der Sande. Sexually transmitted infections including HIV in the Netherlands in 2008.

I07803 Virologic and immunologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical, immunological and virological parameters in a cohort of HIV-2 infected patients in the Netherlands on or off therapy with different antiretroviral regimens

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

I08196 The effect of Radio Therapy on CD4 cell count in HIV-infected patients

S.U.C. Sankatsing, J.M. Prins, A. Verbon, L.A. Gras.

Background: It came to our attention that the CD4 cell count of HIV-1 infected patients declined during radiotherapy. There is no mention of this phenomenon in the literature. We therefore undertook a pilot study in which patients with a solid tumour were identified in the SHM database. Retrospective data from 3 HIV centres (AMC, OLVG and Prinsengracht) were used for this pilot. The SHM database revealed 77 patients (between June 1991 and June 2007) with a solid tumour in these 3 centres. Examination of the medical records confirmed 68 patients with a solid tumour. Of these 68 patients 32 received radiotherapy (including 12 patients also treated with chemotherapy). For 23 patients a start and stop date of radiotherapy was known (including 8 patients also treated with chemotherapy). In 12 of these 23 patients, CD4 data before and after start of radiotherapy were available (3 were also treated with chemotherapy).

In 10 of these 23 patients there was a significant and prolonged decrease of CD4 cells, which persisted even after stopping radiotherapy.

Because our pilot consisted of a small group of patients, we want to study this phenomenon in a larger population.

Hypothesis:

1. Radiotherapy is responsible for a decrease in the CD4 cell count in HIV-infected patients.
2. The speed of recovery of the CD4 cell count after stopping radiotherapy is independent of the CD4 cell count at the start of radiotherapy.

Objective:

1. To study whether radiotherapy is responsible for a decline in CD4 cell count in HIV-1 infected patients.
2. To study the duration of the CD4 decline after stopping radiotherapy.
3. To study whether a relation exists between dosage of radiotherapy and the decline of CD4 cell counts and the duration of this decline.

Methods: This is a retrospective study. All patients with a solid tumour included in the SHM database were eligible for this study. The clinical records from these patients will be examined to check whether a solid tumour was indeed present, whether radiotherapy was given, and if so, when and how much of it was given. The change in CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA will be compared between patients who received radiotherapy and those who did not.

Primary Results: A first search in the SHM database resulted in 405 eligible patients. Of these patients the records of 231 patients from 8 HIV Centers (AMC, OLVG, Slotervaart Ziekenhuis, Erasmus MC, LUMC, Haga Ziekenhuis, Westeinde Ziekenhuis and UMCU) were examined. Only 139 patient files included all necessary data for this study. Of these patients 57 received radiotherapy and 82 did not.

In weeks following this search, the CD4 counts between the two patient groups will be compared and final results are expected before the summer 2010.

I08080 Evaluation of the appliction of TDM in accordance with the 2005 guidelines from the NVAB

M. van Luin, D. Burger, F. Wit

An abstract has been submitted to the 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV therapy (to be held in Sorrento, Italy, April 2010).

Title: Adherence to therapeutic drug monitoring guidelines in The Netherlands

Authors: Matthijs van Luin^{1,2,3}, Ferdinand W Wit⁴, Colette Smit⁵, Irma M Rigter⁶, Eric F.J. Franssen⁷, Clemens Richter⁸, Frank Kroon⁹, Frank de Wolf^{5,10}, David M Burger^{1,2}

Affiliations

1. Radboud University Nijmegen Medical Centre, Department of Clinical Pharmacy, Nijmegen, The Netherlands
2. Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunology (N4i)
3. Rijnstate Hospital, Department of Clinical Pharmacy, Arnhem, The Netherlands
4. Centre for Poverty-related Communicable Diseases, Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands
5. HIV Monitoring Foundation, Amsterdam, The Netherlands
6. Academic Medical Center, Department of Clinical Pharmacy, Amsterdam, The Netherlands
7. Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Department of Clinical Pharmacy, Amsterdam, The Netherlands
8. Rijnstate Hospital, Department of Internal Medicine, Arnhem, The Netherlands
9. Leiden University Medical Centre, Department of Internal Medicine, Leiden, The Netherlands
10. Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College, London, United Kingdom.

The paper will be finished before March 1, 2010. Afterwards, the paper will be submitted to JAC. An abstract has been submitted to the 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV therapy (to be held in Sorrento, Italy, April 2010).

108109 Tenofovir-related renal toxicity in daily clinical practice: incidence and risk factors

M.E. Haverkort, B.W. van der Spek, M.A. Agtmael.

Ongoing Analysis started in February 2010.

109050 Contribution of multiple genetic variants, previously validated in genome-wide analyses, to acute coronary artery events in HIV-infected individuals-an international collaborative study

H. Schuitemaker, P. Reiss.

Date of approval: April 2009

The international consortium agreed on the definitions for cases and controls to be included in the study by November of 2009. From the ATHENA patients included in the DAD study we selected 193 cases (first acute coronary artery disease event between April 2000 and April 2009) and 592 controls (1:3 matching). Matching was done only by gender and controls had to be event free and in active follow-up at the date of the event in the case.

We next checked our sample databases for the presence of cryopreserved PBMC and/or DNA and checked patient follow-up to see if the selected patients were still alive. Material was present for 53 cases and 145 controls. In addition, 86 cases and 429 controls were still alive for recruitment into our study. However, 54 cases and 18 controls had died and had no stored materials. Five of the deceased controls without material were matched to deceased cases without material, and therefore, we only selected new controls to replace the 13 other controls. These new lists were again checked against our sample databases. Materials were present for 53 cases and 117 controls, while 86 cases and 300 controls were alive but without stored material. Demographic data for this total of 556 patients was sent to the data center in Switzerland for data verification purposes.

The HIV treatment centers have been sent the lists with M-numbers of the living cases and controls to recruit for the study. This recruitment is expected to take approximately 6 months with a participation rate of approximately 60% which is based on our previous experience with the HIV Host Genetics study.

108044 Primo SHM R5x4 HAART

M. Grijsen, M. Welkers

Ongoing

109071 The Impact of the presence of TAM's including revertants on the composition and the efficacy of a first line HAART regimen

M.E. van der Ende, A.el. Barzouhi, M. Schutten, B.J.A. Rijnders e.a.

Date of approval: March 2009

Ongoing

Publicaties 2009 / Publications 2009

Absence of a relation between efavirenz plasma concentrations and toxicity-driven efavirenz discontinuations in the EuroSIDA study.

van Luin M, Bannister WP, Mocroft A, Reiss P, Di Perri G, Peytavin G, Molto J, Karlson A, Castagna A, Beniowski M, Lundgren JD, Burger DM; EuroSIDA Study Group. *Antivir Ther.* 2009;14(1):75-83.

Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal.

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Mocroft A, Sterne JA, Egger M, May M, Grabar S, Furrer H, Sabin C, Fatkenheuer G, Justice A, Reiss P, d'Arminio Monforte A, Gill J, Hogg R, Bonnet F, Kitahata M, Staszewski S, Casabona J, Harris R, Saag M. Clin Infect Dis. 2009 Apr 15;48(8):1138-51.

Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies.

When To Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, Funk MJ, Geskus RB, Gill J, Dabis F, Miró JM, Justice AC, Ledergerber B, Fätkenheuer G, Hogg RS, Monforte AD, Saag M, Smith C, Staszewski S, Egger M, Cole SR. Lancet. 2009 Apr 18;373(9672):1352-63. Epub 2009 Apr 8.

Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin.

L'homme RF, Nijland HM, Gras L, Aarnoutse RE, van Crevel R, Boeree M, Brinkman K, Prins JM, Juttman JR, Burger DM. AIDS. 2009 Apr 27;27(7):863-5.

Estimating the public health impact of the effect of herpes simplex virus suppressive therapy on plasma HIV-1 viral load.

Baggaley RF, Griffin JT, Chapman R, Hollingsworth TD, Nagot N, Delany S, Mayaud P, de Wolf F, Fraser C, Ghani AC, Weiss HA. AIDS. 2009 May 15;23(8):1005-13.

Baseline lipid levels rather than the presence of reported body shape changes determine the degree of improvement in lipid levels after switching to atazanavir.

van Vonderen MG, Gras L, Wit F, Brinkman K, van der Ende ME, Hoepelman AI, de Wolf F, Reiss P. HIV Clin Trials. 2009 May-June;10(3):168-80.

Reemergence of the HIV epidemic among men who have sex with men in North America, Western Europe, and Australia, 1996-2005.

Sullivan PS, Hamouda O, Delpech V, Geduld JE, Prejean J, Semaille C, Kaldor J, Folch C, Op de Coul E, Marcus U, Hughes G, Archibald CP, Cazein F, McDonald A, Casabona J, van Sighem A, Fenton KA; Ancey MSM Epidemiology Study Group. Ann Epidemiol. 2009 June;19(6):423-31.

Efavirenz Dose Reduction Is Safe in Patients With High Plasma Concentrations and May Prevent Efavirenz Discontinuations.

van Luin M, Gras L, Richter C, Ende ME, Prins JM, Wolf FD, Burger DM, Wit FW. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 July 10 52:240-245

Which method of adherence measurement is most suitable for daily use to predict virological failure among immigrant and non-immigrant HIV-1 infected patients?

Nellen JFJB, Nieuwkerk PT, Burger DM, Wibaut M, Gras L, Prins JM. AIDS Care. July 2009 21 (7); 842 - 850

Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy.

Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, Rauch A, Montaner JS, de Wolf F, Reiss P, Mocroft A; Nevirapine Toxicity Multicohort Collaboration. AIDS. 2009 August 24;23(13):1689-99.

A comparison of three computational modelling methods for the prediction of virological response to combination HIV therapy.

Wang D, Larder B, Revell A, Montaner J, Harrigan R, de Wolf F, Lange J, Wegner S, Ruiz L, Pérez-Eliás MJ, Emery S, Gatell J, D'Arminio Monforte A, Torti C, Zazzi M, Lane C. Artif Intell Med. 2009 September;47(1):63-74.

Prognosis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma in patients starting combination antiretroviral therapy.

Bohlius J, Schmidlin K, Costagliola D, Fätkenheuer G, May M, Murillo AMC, Mocroft A, Bonnet F, Clifford G, Touloumi G, Miro JM, Chene G, Ludgren J, Egger M; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. AIDS. 2009 September 24;23(15):2029-37

Viral load levels measured at set-point have risen over the last decade of the HIV epidemic in the Netherlands

Gras L, Jurriaans S, Bakker M, van Sighem A, Bezemer D, Fraser C, Lange J, Prins JM, Berkhout B, de Wolf F, on behalf of the ATHENA national observational cohort study
PLoS One. 2009 October 7;4(10):e7365.

Prognosis of patients treated with cART from 36 months after initiation, according to current and previous CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA measurements.

Lanoy E, May M, Mocroft A, Phillips A, Justice A, Chêne G, Sterling T, D'Arminio Monforte A, Force L, Gill J, Harris R, Hogg RS, Rockstroh J, Saag M, Khyakin P, Sterne ACJ, Costagliola D; The antiretroviral therapy cohort collaboration (ART-CC).
AIDS. 2009 October 23;23(16):2199-2208

Effect of Baseline CD4 Cell Counts on the Clinical Significance of Short-Term Immunologic Response to Antiretroviral Therapy in Individuals With Virologic Suppression.

Moore DM, Harris R, Lima V, Hogg B, May M, Yip B, Justice A, Costagliola D, Elzi L, Mugavero MJ, D'Arminio Monforte A, Sabin C, Podzamczar D, Fätkenheuer G, Staszewski S, Gill J, Sterne JAC; The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.
J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 November 1 52(3):357-63

Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries

Zwahlen M, Harris R, May M, Hogg R, Costagliola D, de Wolf F, Gill J, Fätkenheuer G, Lewden C, Saag M, Staszewski S, d'Arminio Monforte A, Casabona J, Lampe F, Justice A, von Wyl V, Egger M.
The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
Int J Epidemiol. 2009 Dec;38(6):1624-33. Epub 2009 Oct 9.

Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2008

Koedijk FDH, Vriend HJ, van Veen MG, Op de Coul ELM, van den Broek IVF, Van Sighem A, Verheij RA, van der Sande MAB. National Institute for Public health and the Environment, Bilthoven, 2009
RIVM reportnumber 210261005

Overige publicaties / Other printed material

The Amsterdam Cohort Studies on HIV infection and AIDS. A summary of the results 2001-2009.

Compiled by Angelique van 't Woud, 2009, Hiejinis & Schipper drukkerij, ISBN 978-90-9024893-6

Ouder worden met HIV

Edited by Cees Smit, Kees Brinkman, Dees Rünke and Annemarie de Knecht-van Eekelen, AIDS Fonds, 2009, drukkerij Mart. Spruijt BV, ISBN 978-90-753-7123-9

Mondelinge presentaties / Oral presentations

Ageing with HIV

Van Sighem A
Expert meeting "Ouder worden met hiv", Amsterdam, Netherlands, 11 January 2009

Controlling the hiv epidemic in the Netherlands

van Sighem A, de Wolf F, Bezemer D, Hollingsworth D, Garnett G, Fraser C
13th International Workshop on HIV Observational Databases, Lisbon, Portugal, 26-28 March 2009
12th European AIDS Conference (EACS), Cologne, Germany, 11-14 November 2009

Limited impact of episodes of viremia on the risk of non-AIDS events amongst successfully treated patients

Zhang S, van Sighem A, Reiss P, Gras L, Smit C, de Wolf F
13th International Workshop on HIV Observational Databases, Lisbon, Portugal, 26-28 March 2009
Amsterdam Cohort meeting, Amsterdam, May 2009

Trend in antiretrovirale therapie (ART) regimes; Draagt ART bij aan de preventie van HIV-1 infectie?

De Wolf F
HIV Intervention Monitoring deel V Curaçao, 18 - 20 April 2009

De rol van Stichting HIV Monitoring bij onderzoek: late presentatie in kliniek zorgt voor gelimiteerd effect van ART.

De Wolf F
HIV Intervention Monitoring deel V Curaçao, 18 - 20 April 2009

HIV in NL chatting-1

Van Sighem A

Expertmeeting soa & hiv surveillance, Bilthoven, Netherlands, 12 June 2009

Verschuiving van de hepatitis C epidemie onder HIV-patienten; van injecterend drugsgebruik naar homoseksueel contact.

Welling C, de Wolf F, Smit C

Wetenschappelijk Epidemiologisch Onderzoek Nederland (WEON), Amsterdam, Netherlands, 11-12 June 2009

Longer duration of exposure to immunodeficiency and detectable viremia both are risk factors for non-AIDS defining malignancies in HIV-1 infected patients on combination antiretroviral therapy.

Kesselring A, Gras L, Smit C, de Wolf F, Reiss P, Wit F

5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009

Immuno-virological response to triple NRTI and boosted PI in treatment-naïve HIV-2-infected patients.

The ACHIEV2E collaboration study group.

12th European AIDS Conference (EACS), Cologne, Germany, 11-14 November 2009

Mortality rates of elderly HIV-infected adult treated with antiretroviral are closer to general population than in younger patients.

Lewden C on behalf of the COHERE Mortality Working Group

12th European AIDS Conference (EACS), Cologne, Germany, 11-14 November 2009

CD4 count, viral suppression, prophylaxis and the risk of primary pneumocystis pneumonia in the cART era - The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE)

Mocroft A, for the Opportunistic Infections Working Group

12th European AIDS Conference (EACS), Cologne, Germany, 11-14 November 2009

Transmission networks of (resistant) HIV-1 among MSM in the Netherlands

Bezemer D, van Sighem A, Lukashov V, van der Hoek L, Back N, Schuurman R, Boucher C, Claas E, Boerlijst M, Coutinho R, de Wolf F, ATHENA observational cohort

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

In patients on cART without an undetectable viral load measured in the last three months the use of condoms is crucial to reduce HIV transmission

Smit C, Hallett T, Garnett G, de Wolf F

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

Episodes of HIV viremia and the risk of non-AIDS events amongst successfully treated patients

Zhang S, van Sighem A, Gras L, Smit C, Prins J, Kauffmann R, Richter C, Reiss P, de Wolf F

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

Poster presentaties / Poster presentations

Stable HIV-1 Epidemic among Heterosexual Man and Women in the Netherlands

Van Sighem A, Fraser C, Bezemer D, Jurriaans S, Garnett G, de Wolf F

16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, Canada, 8-11 February 2009

Different Rates of Discontinuation because of Toxicities According to CD4 Counts and Prior ART in Patients Starting Nevirapine-based cART: Nevirapine Toxicity Multicohort Collaboration

Kesselring A, Wit F, Sabin C, Lundgren JD, Gill J, Gatell J, Rauch A, Montaner J, de Wolf F, Reiss P, Mocroft A, on behalf of the Nevirapine Toxicity Multicohort Collaboration.

16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, Canada, 8-11 February 2009

Set-point HIV-1 Viral Load Is Higher in Patients in the Netherlands in More Recent Years

Gras L, Jurriaans S, Fraser C, van Sighem A, Bezemer D, Bakker M, Smit C, Prins J, Berkhout B, de Wolf F
16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, Canada, 8-11 February 2009

Transmission Networks of Resistant HIV-1 among Men Who Have Sex with Men in the Netherlands

Bezemer D, van Sighem A, v. Lukashov V, van der Hoek L, Jurriaans S, Schuurman R, Boucher C, Claas E, Coutinho R, de Wolf F
16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, Canada, 8-11 February 2009

Modelling 27 Years of the HIV-1 Epidemic amongst Men Having Sex with Men: The Netherlands

Bezemer D, de Wolf W, Boerlijst MC, van Sighem A, Fraser C
16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, Canada, 8-11 February 2009

Risk of extensive triple-class virologic failure of the three original antiretroviral drug classes among people followed from therapy initiation with NNRTI or ritonavir-boosted Protease Inhibitor regimens

Lodwick R and Plato II project team of COHERE
16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, Canada, 8-11 February 2009

Side effects of HAART in HIV-1 infected pregnant and non-pregnant women; pregnancy is associated with hepatotoxicity, while ethnicity is associated with rash.

Snijdwind I, Smit C, Godfried M, Nellen J, Boer K, de Wolf F, van der Ende I.
16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, Canada, 8-11 February 2009

Newly acquired hepatitis C infection causes a cellular immune response amongst HIV infected individuals

Smit C, Arends J, Gras L, van Sighem A, Lange J, Hoepelman A, de Wolf F
13th International Workshop on HIV Observational Databases, Lisbon, Portugal, 26-28 March 2009

A novel method of estimating the number of people living with HIV/AIDS in the Netherlands.

Van Sighem A, Fraser C, Bezemer D, Garnett G, de Wolf F.
13th International Workshop on HIV Observational Databases, Lisbon, Portugal, 26-28 March 2009

Lower HIV RNA measurement frequency introduces misclassification of episodes of viraemia in initially successfully treated patients

Gras L, Smit C, van Sighem A, de Wolf F, for the ATHENA observational cohort
13th International Workshop on HIV Observational Databases, Lisbon, Portugal, 26-28 March 2009

Immune restoration and onset of new AIDS-defining events after starting cART in HIV-1 infected immigrants from sub-Saharan Africa in the Netherlands.

Kesselring AM, Gras L, Wit FW, Smit C, Geerlings SE, Mulder JW, Schreij G, Sprenger HG, Reiss P, de Wolf F
13th International Workshop on HIV Observational Databases, Lisbon, Portugal, 26-28 March 2009

Interaction between hepatitis B and C in hiv infected patients; risk of dying among patients with a triple infection

Smit C, Arends JE, de Wolf F, Hoepelman AIM
Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Copenhagen, Denmark, 22-26 April 2009

Measuring the quality of data in the HIV Monitoring Foundation Athena database.

Hillebrecht M, de Lange-de Klerk E, Knol D, de Wolf F, Smit C
Wetenschappelijk Epidemiologisch Onderzoek Nederland (WEON), Amsterdam, Netherlands, 11-12 June 2009

Presence of drug resistance during the course of treatment in patients who developed virologic failure to the three original classes of antiretroviral drug.

De Wolf F, on behalf of the PLATO II Project Team of COHERE
12th European AIDS Conference (EACS), Cologne, Germany, 11-14 November 2009

HIV-related Hodgkin lymphoma in the era of HAART: Incidence and survival in a European multi-cohort study, preliminary results

Bohlius J, for the cancer Working Group of COHERE

12th European AIDS Conference (EACS), Cologne, Germany, 11-14 November 2009

Viral load outcome after virologic failure of the three original antiretroviral drug classes in 2000-2007

Costagliola D, for the PLATO II Project Team of COHERE

12th European AIDS Conference (EACS), Cologne, Germany, 11-14 November 2009

Viral load levels measured at set-point have risen over the last decade of the HIV epidemic in the Netherlands

Gras L, Jurriaans S, Bakker M, van Sighem A, Bezemer D, Fraser C, Lange J, Prins J, Berkhout B, de Wolf F

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

Serious non-AIDS events are increasingly more common than AIDS events in the HIV-1 cART treated population

Gras L, Kesselring A, Smit C, van Sighem A, de Wolf F, for the ATHENA national observational cohort

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

Immunodeficiency is a risk factor for non-AIDS defining malignancies in HIV-1 infected patients on combination antiretroviral therapy.

Kesselring A, Gras L, Smit C, de Wolf F, Reiss P, Wit F

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

Estimating the number of people living with HIV/AIDS in the Netherlands

van Sighem A, Fraser C, Bezemer D, Garnett G, de Wolf F

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals

van Sighem A, Gras L, Reiss, Brinkman K, de Wolf F

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

Significant increase in the number of HIV-infected homosexual men, co-infected with hepatitis C.

Welling C, Smit C, van der Meer J, Brinkman K, Hoepelman I, de Wolf F

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

The effectiveness of national first trimester opt-out HIV screening in the Netherlands

Boer K, Smit C, van der Flier M, de Wolf F

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

Effectiveness of antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis in the Netherlands

Op de Coul E, van Weert Y, Oomen P, Smit C, van der Ploeg K, van der Sande M

NCHIV 2009, Amsterdam, the Netherlands, 24 November 2009

Jaarverslag 2009, vastgesteld door het Bestuur van de Stichting HIV Monitoring op 16 april 2010.

Met dank aan Rosalind Beard, Daniela Bezemer, Daniëlle de Boer, Irene de Boer, Louise Dolfing, Luuk Gras, Mireille Koenen, Henk van Noort, Ellen Scholte, Ard van Sighem, Colette Smit en Sima Zaheri.

Requests for copies:

Stichting HIV Monitoring
Academic Medical Centre of the University of Amsterdam
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
The Netherlands

Tel: +31 20 5664172
Fax: +31 20 5669189
hiv.monitoring@amc.uva.nl
www.hiv-monitoring.nl

Annual report 2009, approved by the Board of Governors of the Stichting HIV Monitoring on 16 April, 2010.

We would like to thank Rosalind Beard, Daniela Bezemer, Daniëlle de Boer, Irene de Boer, Louise Dolfing, Luuk Gras, Mireille Koenen, Henk van Noort, Ellen Scholte, Ard van Sighem, Colette Smit and Sima Zaheri for their support.

Visiting address:

Stichting HIV Monitoring
Hogeschool van Amsterdam
Tafelbergweg 51
1105 BD Amsterdam
The Netherlands

KvK#: 34160453

Correspondence to:

Frank de Wolf
hiv.monitoring@amc.uva.nl

© 2010 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: Sally H. Ebeling, Boston, MA, USA;
David Hager, All Terrain Media, Haarlem
Art Direction: Guus Ottens, Haarlem
DTP: Studio Zest, Amsterdam
Print: Oktoberdruck AG, Berlin



v