

Table of contents

Inleiding	2
Financieel verslag	6
Organisatie verslag	12
Tables and Figures	26
Introduction	36
Financial report	40
Organisational report	46
Scientific output 2005	60
The HIV Monitoring Foundation	74
Colophon	80

Inleiding

Het aantal nieuwe patiënten waarbij de HIV-infectie wordt vastgesteld daalt niet. In de afgelopen jaren nam dat aantal steeds toe en ook in 2005 is er een toename ten opzichte van 2004 van in totaal 1300 nieuwe registraties. In totaal zijn er nu 12098 HIV-geïnfekteerde patiënten geregistreerd bij de Stichting HIV Monitoring, waaronder, sinds eind 2005, ook 195 patiënten die worden gevolgd en behandeld in het St. Elizabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao. Het aantal via de HIV-behandelkindercentra geregistreerde kinderen is per einde 2005 in totaal 163.

Veruit de meerderheid van de geregistreerde en gemonitorde patiënten is man, van Nederlandse afkomst en in Nederland via homoseksueel contact geïnfecteerd met HIV-subtype B. Vanaf 2000 neemt het aantal nieuwe HIV-diagnoses in deze groep geleidelijk aan weer toe. Homoseksuele Nederlandse mannen zijn ouder op het moment van de HIV-diagnose en de leeftijd bij diagnose is de afgelopen jaren gestegen tot mediaan 38,8 jaar in 2005.

De groep patiënten die door intraveneus druggebruik (IVD) is geïnfecteerd, is in meerderheid Nederlands en in Nederland besmet met HIV-subtype B. Het aantal nieuwe diagnoses in deze groep neemt sinds 2000 af. Slechts een klein percentage van de intraveneuze druggebruikers is geboren in Centraal of Oost-Europa.

Meer dan de helft van de door heteroseksueel contact geïnfekteerde patiënten is vrouw. Het aantal nieuwe HIV-diagnoses door heteroseksuele transmissie is vooral na 1996 toegenomen. Zestig procent van de heteroseksueel besmette patiënten is buiten Nederland geïnfecteerd, vaak met een non-B subtype van HIV: subtypes C, AG en A worden frequent gevonden.

De grootste groep is afkomstig uit Zuidelijk Afrika, hoewel het relatieve aandeel van HIV-patiënten uit deze regio sinds 2002 daalt. Opvallend is het hoge percentage patiënten met AIDS op het moment dat de HIV-diagnose voor het eerst wordt gesteld.

Van het totale aantal geregistreerde patiënten worden er in 2005 9594 actief gevolgd. Daarvan wordt meer dan 80% behandeld met een combinatie van antiretrovirale middelen. Van de behandelde patiënten reageert 80% gunstig op de therapie: de hoeveelheid virus in het bloed daalt en de weerstand, gemeten aan het aantal CD4 cellen in bloed, stijgt. De morbiditeit en mortaliteit is sinds de introductie van de antiretrovirale combinatie-behandeling drastisch gedaald. Twintig procent van de geregistreerde patiënten wordt niet behandeld.

De hierboven gegeven samenvatting van een aantal demografische bevindingen uit de registratie en monitoring van HIV in Nederland wordt uitvoerig beschreven in het in december 2005 uitgegeven wetenschappelijk verslag over 2005 van de Stichting HIV Monitoring. Daarin worden de veranderingen in de epidemie in Nederland nader geanalyseerd en wordt tevens ingegaan op de effecten van antiretrovirale behandeling op zowel individueel als op populatieniveau. De stichting is daarmee, voor het vierde achtereenvolgende jaar, van haar bestaan in staat gebleken om de HIV- en AIDS- epidemie in Nederland te beschrijven, en de veranderingen daarin, sinds de introductie in 1996 van effectieve antiretrovirale behandeling, te analyseren.

Dergelijke analyses rusten op de continue verzameling van gegevens van en over HIV-geïnfekteerde personen die in één van de 25 HIV-behandelcentra en –subcentra of een van de 4 kindercentra voor HIV en AIDS worden gevolgd. De omvang van die dataverzameling neemt

aanmerkelijk toe. De bezoekfrequentie van patiënten daalt weliswaar nog steeds, maar het aantal patiënten stijgt en de periode van follow-up wordt langer. Bovendien neemt het aantal data-items per patiënt, in samenhang met de chroniciteit van zowel de infectie als de behandeling van de infectie, toe.

Door verder te standaardiseren en te investeren in de opleiding en training van de dataverzamelaars is de groei van de gegevensverzameling gerealiseerd, onder gelijktijdige verbetering van de efficiëntie met 20%. Door bovendien het verzamelen van gegevens verder te centraliseren bij de stichting werd het mogelijk de capaciteit van de kwaliteitsbewaking van de gegevens enigszins uit te breiden. Die uitbreiding was nodig zowel in verband met het toegenomen aantal geregistreerde en gemonitorde patiënten als de toegenomen complexiteit van de gegevens. In nationaal en internationaal verband zijn verdergaande afspraken gemaakt over bijvoorbeeld de registratie van doodsoorzaken, en het duidelijk onderscheiden van HIV-gerelateerde en niet HIV-gerelateerde oorzaken bij overlijden. De controle daarop vergt veel tijd en inspanning, maar levert een aanmerkelijke bijdrage aan de kwaliteit van de gegevens. Gegevens die belangrijk zijn voor de beoordeling van de uitkomst van behandeling op patiënt- en populatieniveau.

Na de efficiëntieverbetering van de gegevensverzameling en de verhoging van de kwaliteitscontrole van de gegevens in de afgelopen twee jaar zal, vanaf 2005, aandacht worden gegeven aan het verder ontwikkelen van de output. Naast het wetenschappelijk verslag van de stichting zal worden gewerkt aan het tot stand brengen van onderzoeksprogramma's, alleen of in samenwerking met andere groepen en cohorten. In de loop van de komende jaren moet het effect van die inspanning zichtbaar worden in de publicaties en

presentaties namens de stichting en de bijdragen aan het HIV- en AIDS- beleid. Door de WHO – regio Europa wordt de wijze waarop in Nederland HIV en AIDS worden gemonitord inmiddels gezien als 'gouden standaard'.

Een bijzondere ontwikkeling in 2005 is de activering van de samenwerking met de Bloedbank in Willemstad (Curaçao). Er is nu een goed werkende internetverbinding en vanuit Willemstad worden gegevens van HIV-geïnfecteerde patiënten ingevoerd. Gegevens worden, net als voor de in Nederland gemonitorde patiënten, anoniem verwerkt, in verband met de privacy. Over de resultaten van de monitoring van HIV en AIDS op Curaçao zal in 2006 uitvoerig verslag worden gedaan.

In 2005 is een inventarisatie gemaakt van de plasma-samples van patiënten die over de periode sinds de start van het ATHENA project zijn bewaard. Gebleken is dat alle HIV-behandelcentra, op één na, samples hebben opgeslagen. Daaruit blijkt, dat de stichting en de registratie en monitoring van HIV goed zijn ingebed in de zorg voor patiënten met een HIV-infectie. Het bevestigt het unieke karakter van de samenwerking tussen thans 25 HIV-behandelcentra en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, dat HIV-behandelaars, dataverzamelaars en datamonitors in de centra in de gelegenheid stelt een grote gegevensbank in stand te houden over het beloop van de HIV-infectie bij individuele patiënten, en van de HIV- en AIDS-epidemie in Nederland.

*Amsterdam, 7 maart 2006,
Dr. Frank de Wolf, directeur*

Financier

el verslag

Financieel verslag

Met ingang van 1 januari 2005 worden, behalve de door de Stichting HIV Monitoring (SHM) uitgevoerde reguliere monitoring van HIV in Nederland, ook de HIV-gerelateerde projecten in één geconsolideerde jaarrekening weer gegeven. Bestuur en directie van de SHM hebben besloten om een onderscheid te maken tussen de financiële administratie van de reguliere monitoring en de administratie van de door de SHM uitgevoerde projecten. De reguliere monitoring is immers een structurele taak die de SHM uitvoert in opdracht van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport als onderdeel van de HIV-zorg in Nederland. Projecten komen voort uit subsidies voor omschreven activiteiten van tijdelijke aard, die samenhangen met aspecten van de monitoring van HIV.

Inkomsten

Reguliere HIV Monitoring in Nederland

De op 6 juli 2004 door het bestuur van de SHM vastgestelde begroting voor 2005 werd op 20 september 2004 goedgekeurd door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Op dezelfde dag werd het College Tarieven Gezondheidszorg (CTG) door de Minister verzocht om, op basis van de begroting, de relevante beleidsregel voor HIV-monitoring voor 2004, aan te passen voor het jaar 2005.

Het budget voor 2005 werd begroot op € 2.111.200,-. Het variabele deel van het budget voor 2005 was gebaseerd op de 8768 patiënten, die per 1 juni 2004 bij de SHM werden gemonitord en in actieve follow-up waren. Op verzoek van de minister is in 2005 een tweede efficiëntieverbetering in de dataverzameling doorgevoerd van 10%. Een stijging van het aantal patiënten per 1 juni 2004 met 14,1% ten opzichte van het aantal patiënten in 2003 en indexering van de

personeels- en overige lasten (respectievelijk 3,74% en 2,79%) leidde daardoor niet tot een evenredige stijging van de begroting voor 2005 (6,3%).

De begroting 2005 vormde de basis voor het toekennen (via het CTG) van een bedrag van 1/23e deel van € 2.111.200,-, zijnde € 91.791,30, aan elk van de 23 HIV-behandelcentra. Dit bedrag werd vervolgens door de SHM bij de HIV-behandelcentra gedeclareerd.

HIV-gerelateerde projecten

Andere inkomsten dan begroot, werden verkregen uit de DAD-studie (DATA Collection on Adverse Events of anti-HIV Drugs), de EuroSida studie, en overige projecten (de Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration en de Case Control Study on Lactacidosis and Severe Hyperlactateamia).

Voor de DAD-studie worden van geregistreerde patiënten extra gegevens verzameld. DAD-events worden voor 100% gemonitord in plaats van de binnen de SHM gebruikelijke 10%. In 2005 is budget ontvangen voor de 5e en de 6e data merge.

In 2005 zijn de Amsterdamse Cohort Studies (ACS) op verzoek van de minister bestuurlijk ondergebracht bij de SHM. Door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) werd in 2005, conform de begroting voor de ACS, € 475.000,- aan de SHM toegezegd. De SHM heeft 80% van dit budget ontvangen, de resterende 20% zal de SHM ontvangen, nadat de eindafrekening over de ACS voor 2005, door het RIVM is goedgekeurd.

Uitgaven

Er zijn drie onderscheiden uitgavenposten:

1. De vergoedingen aan HIV-behandelcentra ten behoeve van de decentrale dataverzameling en –

invoer. Rekening houdend met de efficiencykorting, kwam in 2005 de vergoeding uit op € 87,89 per patiënt.

De SHM heeft op verzoek van een aantal ziekenhuizen assistentie verleent bij de dataverzameling, in verband met opgelopen achterstanden bij de invoer van gegevens. De personeelskosten die hiervoor door de SHM zijn gemaakt zijn gedeclareerd bij deze ziekenhuizen.

Aan die ziekenhuizen die deze taken geheel hebben uitbesteed aan de SHM (AMC-UvA, OLVG, UMCL en Ziekenhuis Walcheren) is geen vergoeding voor dataverzameling overgemaakt. Ten behoeve van de verzameling en opslag van plasma van patiënten werd in totaal € 107.216,- uitgegeven. Het inventaris-systeem voor de materiaalopslag is in 2005 verder uitgewerkt en wordt gebruikt in verschillende projecten;

2. De personeelskosten. Net als voorgaande jaren, waren de personeelskosten in 2005 de grootste uitgavenpost voor de SHM. De uitgaven vielen lager uit dan was begroot door onderbezetting. In totaal was er over 2005 een gemiddelde bezetting van 18,85 fte in plaats van de begrote 21,8 fte. Om te kunnen voldoen aan de externe vraag naar data-analyses is door de SHM actief personeel geworven. Dit heeft eind 2005 geleid tot het aanstellen van vier medewerkers in de data-analyse unit.

Naast de personeelskosten, zijn er uitgaven voor databaselicenties en het onderhoud van de database en voor de overige bedrijfskosten, waarin de uitgaven voor gedetacheerd en tijdelijk personeel zijn ondergebracht.

3. De vergoedingen in het kader van de Amsterdamse Cohort Studies.
De SHM is bestuurlijk verantwoordelijk voor de

Amsterdamse Cohort Studies (ACS). Het RIVM draagt substantieel bij aan de instandhouding van de gegevens en materiaalcollectie die sinds 1984 is opgebouwd, naast de eigen bijdragen van de Stichting Sanquin, de GGD Amsterdam en het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam. De RIVM bijdrage wordt, conform de voor die bijdrage opgestelde begroting, overgemaakt aan respectievelijk de Stichting Sanquin, de GGD Amsterdam en het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam.

Daarnaast is in 2005 besloten om vanuit SHM voorzieningen te treffen voor twee projecten:

- a. COHERE: een samenwerkingsverband tussen 26 Europese cohorten
- b. Host Genetics: een project met de stichting Sanquin en het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam (prof. dr. H. Schuitemaker en prof. dr. J.M.A. Lange).

Het bedrijfsresultaat laat zien dat het totaal van de uitgaven voor de activiteiten van de SHM binnen de inkomsten zijn gebleven.

Reserve

Het eigen vermogen van de SHM komt per einde 2005 uit op € 798.557,-. Hiervan is € 473.512,- bestemd als reserve aanvaardbare kosten. Dit past in het streven naar een reserve, waarbij de salarissen van het personeel voor een periode van zes maanden kunnen worden gegarandeerd.

Daarnaast is er een bestemmingsreserve gecreëerd van € 325.045,-, voor activiteiten in de DAD-studie, COHERE en het Host Genetics project.

Balans per 31 december 2005 na bestemming resultaat

ACTIVA	2005 (€)	2004 (€)	PASSIVA	2005 (€)	2004 (€)
Vaste activa			Eigen vermogen		
Materiele vaste activa	42,350	13,351	Reserve aanvaardbare kosten	473,512	300,505
			Bestemmingsreserves	325,045	72,610
	42,350	13,351		798,557	373,115
Vlottende activa			Voorzieningen		
Vorderingen en overlopende activa	194,807	52,345	Pensioenvoorziening	0	59,874
Liquide middelen	1,285,829	592,015		0	59,874
			Kortlopende schulden en overlopende passiva		
	1,480,636	644,360	Rekening-courant AMC	0	50,021
Totaal	1,522,986	657,711	Nog af te rekenen met HIV-Behandelcentra	0	16,081
			Crediteuren	451,693	45,635
			Overige kortlopende schulden en overlopende passiva	272,735	112,985
				724,429	224,722
			Totaal	1,522,986	657,711

Resultatenrekening 2005

	Resultaat 2005 (€)	Begroting 2005 (€)	Resultaat 2004 (€)
Wettelijk budget voor aanvaardbare kosten	2,111,200	2,111,200	1,971,134
Subsidie Amsterdamse Cohort Studies	475,000	475,000	0
Subsidie DAD-studie	287,983	0	0
Subsidie event-registratie DAD-studie	0	0	16,081
Subsidie overige projecten	2,952	0	753
Subsidie Eurosida	1,140	0	4,555
Som der bedrijfsopbrengsten	2,878,275	2,586,200	1,992,523
Vergoeding materiaalopslag	107,216	107,216	92,249
Vergoeding dataverzameling	443,965	443,965	393,939
Vergoeding automatisering/software	27,393	27,393	24,938
Vergoeding officekosten	11,416	11,416	10,552
Vergoedingen Amsterdamse Cohort Studies	474,996	475,000	0
Vergoeding event-registratie DAD-studie	0	0	16,081
Personeelskosten	1,085,061	1,184,102	1,074,183
Afschrijvingen materiële vaste activa	8,567	0	1,079
Overige bedrijfskosten	373,348	337,108	364,786
Som der bedrijfslasten	2,531,962	2,586,200	1,977,807
Bedrijfsresultaat	346,313	0	14,716
Financiële baten en lasten	27,867	0	22,220
Diverse baten en lasten	51,262	0	2,570
Resultaat	425,442	0	39,505
Verdeling resultaat			
Dotatie aan reserve aanvaardbare kosten	173,007	0	59,235
Dotatie cq onttrekking bestemmingsreserve DAD-studie	252,435	0	-19,730
Resultaat	425,442	0	39,505

Organisat

tierverslag

Organisatieverslag

HIV-behandelcentra

Het totale aantal door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport erkende centra voor de behandeling van HIV en AIDS bedroeg in 2005 29: 22 HIV-behandelcentra, 3 HIV-behandelsubcentra en 4 HIV-behandelkindercentra. Er zijn 25 ziekenhuizen of ziekenhuislocaties betrokken:

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

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

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

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

Interne organisatie SHM

De interne organisatie van de SHM is gestabiliseerd. De indeling in twee units, een voor de dataverzameling en datakwaliteitscontrole en een voor de bewerking en analyse van data, functioneert goed.

In de unit voor patiëntgegevens & kwaliteitscontrole zijn de dataverzamelaars in dienst van de SHM ondergebracht. Vanuit deze unit worden alle activiteiten op het terrein van gegevensverzameling gecoördineerd. Ook de, voor de anonimiseringsprocedure cruciale, aan- en afmelding van patiënten (patiëntadministratie), is in deze unit ondergebracht. De datamonitors, verantwoordelijk voor uitvoering van de kwaliteitscontrole, zijn eveneens in deze unit opgenomen. Vanuit de unit patiëntgegevens & kwaliteitscontrole (PG & QC) wordt ook het datamanagement gecoördineerd. Het datamanagement is uitbesteed aan Data Management Support (DMS), een onderdeel van de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek van het AMC-UvA.

De unit patiëntgegevens & kwaliteitscontrole van de Stichting wordt geleid door mevrouw Sima Zaheri. De omvang van de PG&QC unit was in 2005 gemiddeld

5,68 fte voor de datamonitoring, administratie, Quality Control (QC) en coördinatie, en 6,56 fte decentrale dataverzameling door SHM.

De databewerkings- en analyse-unit bestaat uit 3,0 fte senior onderzoekers op het gebied van de epidemiologie, statistiek, en mathematische en analytische modellen. De unit wordt geleid door Frank de Wolf, directeur van de stichting. Een groot deel van 2005 is deze unit onderbezet geweest, met een gemiddelde jaarbezetting van 1,9 fte. Aan deze unit is in de loop van 2005 een assistent-onderzoeker toegevoegd voor de uitvoering van onderzoek in het kader van het door het AIDS-fonds gesubsidieerde project 'Transmission of anti-retroviral drug resistant HIV-1 and HIV-1 subtypes in recently infected and therapy-naïve individuals in The Netherlands'. De subsidie voor dit project werd samen met de GGD Amsterdam verkregen en wordt door de GGD beheerd. Daarnaast is, binnen het kader van deze unit, een assistent-onderzoeker sinds oktober 2005 werkzaam bij het Department of Infectious Disease Epidemiology van de Medische Faculteit van het Imperial College in London. Met als aandachtsgebied de impact van superinfectie op het beloop van de behandeling en de epidemie.

Begin 2006 is de capaciteit met betrekking tot senior onderzoekers verbeterd. De volledige capaciteit zal naar verwachting in de tweede helft van 2006 weer beschikbaar zijn. Bovendien zijn nog twee assistent-onderzoekers aan het team toegevoegd. Eén daarvan richt zich op de bestudering van de veranderingen in het klinisch beloop van de HIV-infectie sinds de introductie van de antiretrovirale combinatietherapie. Dit programma is opgezet in samenwerking met prof. dr. J.M.A. Lange van de afdeling Inwendige Geneeskunde van het AMC-UvA. Onderdeel van het programma is tevens het opzetten van een klinisch AMC cohort voor HIV en AIDS. De tweede assistent-onderzoeker richt zich op

het natuurlijk beloop van een chronische HIV-infectie, die chronisch wordt behandeld.

Naast de units voor de patiëntgegevens & kwaliteitscontrole en voor de databewerking en analyse, is er het office van de Stichting HIV Monitoring, waarin het secretariaat, de financiële en personele administratie & controlling en de communicatie & voorlichting zijn ondergebracht. Het office wordt geleid door de controller van de Stichting, mevrouw Danielle de Boer. In 2005 was met het office in totaal 4,71 fte gemoeid.

De bezette formatie in dienst van de SHM is per 31 december 2005 in totaal 18,85 fte, waarmee ten opzichte van de begrote formatie van 21,8 fte een bezetting van 86,5% wordt bereikt. De formatie dataverzameling, niet in dienst van de SHM, bedraagt in 2005 in totaal nog 10,8 fte.

Database & datamanagement

Begin 2005 zijn in de SHM database invoerschermen voor de dataverzameling van HIV-geïnfecteerde zwangere vrouwen gebouwd. Ook zijn er invoerschermen gemaakt voor de dataverzameling van de concentraties anti-retrovirale middelen in plasma. Daarnaast zijn alle invoerschermen vertaald in het Engels en er is een internationale versie van de SHM database gebouwd voor gebruik buiten Nederland. Sommige invoerschermen (CDC events, adverse events, HIV-transmissie) zijn uitgebreid en er zijn 30 nieuwe validatieprocedures ingebouwd ter verbetering van de kwaliteit van de data-invoer.

De patiëntoverzichten, grafieken en rapportages in Microsoft Access datasets, ten behoeve van de dataverzamelaars en het behandelteam in de behandelcentra, zijn uitgebreid en verbeterd.

Naast de bovengenoemde datasets heeft de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek (KEB) van het AMC in 2005 de ontwikkeling van JavaScript Pages (JSP's) afgerond om data-overzichten per patiënt in realtime te generen, deze zijn vanaf medio 2005 in gebruik genomen in de behandelcentra.

Aanpassingen in dataverzameling

De dataverzameling van HIV-geïnfecteerde kinderen is in 2005 voortgezet; die van HIV-geïnfecteerde zwangere vrouwen is in juni 2005 van start gegaan. Het draaiboek van de dataverzameling is herzien en aangepast. Begin 2005 zijn de retrospectieve data opgevraagd over de plasmaconcentraties van antiretrovirale middelen, die in het UMC St Radboud (Nijmegen) en het Slotervaart Ziekenhuis (Amsterdam) waren bepaald. Tot en met 2004 werden deze geneesmiddelenconcentraties in plasma van patiënten van vrijwel alle behandelcentra bepaald in de farmacologische laboratoria van deze twee instellingen. De opgevraagde data zijn inmiddels in de SHM-database geïmporteerd. De verzameling van de resterende spiegeldata is vanaf 1 mei 2005 van start gegaan.

Vanaf 1 mei 2005 is eveneens een begin gemaakt met het prospectief verzamelen van gegevens over: de primaire HIV-infectie; nierfunctie; PAP- /CIN-classificatie van cervicale dysplasie/kanker; leverfibrose; angina pectoris; cardiomyopathie; decompensatio cordis en hartritmestoornissen. Tenslotte zijn de criteria voor het classificeren van de CDC diagnoses opnieuw gedefinieerd.

Frequentie van dataverzameling

Gegevens van patiënten worden verzameld als onderdeel van hun reguliere behandeling. Direct na elk bezoek van de patiënt aan de HIV-behandelaar kunnen de follow-up data door de dataverzamelaar in de SHM database worden ingevoerd. Aan de hand van het aantal

in de database geregistreerde bezoeken kan, per patiënt, worden uitgerekend of de dataverzameling up-to-date is.

Figuur 1 geeft, per HIV-behandelcentrum, het percentage van patiënten met achterstand in dataverzameling weer. Er is een onderscheid gemaakt tussen achterstand van meer dan 365 dagen en minder dan 365 dagen. Bij de berekening is rekening gehouden met de gemiddelde bezoekfrequentie van de patiënt en aan de hand daarvan is de datum van het meest recente bezoek voorspeld. Het verschil, tussen het in de database geregistreerde laatste bezoek en de voorspelde laatste bezoeksdatum, geeft aan met hoeveel dagen de dataverzameling is vertraagd. De data zijn gecorrigeerd voor lost to follow-up en voor overleden patiënten. Tabel 1 geeft een overzicht van vijf behandelcentra, waar bij meer dan 10% van de patiënten de verzameling van gegevens achterloopt.

De omvang van de achterstand bij de dataverzameling en data-invoer blijkt, ook in 2005, samen te hangen met de beschikbaarheid van de dataverzamelaars. De achterstand in dataverzameling is in het UMCG (Groningen) het grootst en blijkt structureel. Het Slotervaart Ziekenhuis (Amsterdam) krijgt vanaf eind 2005 ondersteuning bij het inhalen van de achterstand, van een dataverzamelaar in dienst van de SHM. Het VUMC (Amsterdam) heeft begin 2006 om assistentie gevraagd. De dataverzameling in Arnhem (ziekenhuis Rijnstate) is eind 2005 overgenomen door de SHM. De achterstand zal begin 2006, door een dataverzamelaar in dienst van de SHM, zijn weggewerkt.

Quality Control (QC)

Gedurende 2005 werden data van 421 patiënten gecontroleerd door datamonitors van de SHM. Dit is inclusief 286 patiënten die, ook in het kader van de DAD-studie, werden gecontroleerd in verband met een cardiovasculair accident. Vanaf 1 januari 2005 werden

de doodsoorzaken van alle overleden patiënten gecontroleerd conform het internationaal overeengekomen coderingsstelsel in het Coding of Death in HIV project (CoDe). In het kader daarvan zijn de gegevens van 124 overleden patiënten gecontroleerd. Gemiddeld zijn de centra 4,5 keer bezocht door de vaste SHM datamonitor.

Uit de analyse van data bleek dat er onevenredig veel dubbele infecties (HIV-1 en HIV-2) waren geregistreerd in de SHM database. Daarvoor zijn in 2005 de gegevens over HIV-voorgeschiedenis en HIV-transmissie van 151 patiënten gecontroleerd.

In het kader van de in 2004 begonnen kwaliteitsverbetering van de gegevens zijn protocollen opgesteld en via internet beschikbaar gemaakt voor het verzamelen van gegevens over de HIV-voorgeschiedenis, CDC events en overige aandoeningen. Deze kwaliteitsslag is in 2005 afgerond. Voor de dataverzamelaars werden er in april 2005 regionale trainingen op de herziene protocollen georganiseerd.

Gedurende 2005 is in het AMC een automatische link met het ziekenhuis-informatiesysteem gerealiseerd, waarmee de gegevens over laboratoriumbepalingen direct in de SHM database werden opgenomen. Hiermee werden de fouten als gevolg van de handmatige invoer vermeden en werd de kwaliteit van de laboratorium data verbeterd. De invoering van een dergelijke lablink in andere behandelcentra, is in voorbereiding.

De kwaliteit van de data-invoer in 2005 werd gemeten met behulp van de gegevens over invoerdiscrepancies ontstaan in 2004 en 2005. Gegevens worden automatisch gegenereerd via de in de database ingebouwde invoercontroles. Figuur 2 laat zien in welke invoerschermen de meeste discrepanties werden gevonden.

De discrepanties zijn in vier verschillende klassen onderverdeeld. Het percentage invoerdiscrepancies ten opzichte van de ingevoerde datapunten werd in 2005 bijna gehalveerd (0,36%) in vergelijking met 2004 (0,60%). Door het verscherpen van de instructies voor de dataverzameling van CDC events en overige aandoeningen, nam het aandeel invoerdiscrepancies als gevolg van protocolafwijkingen in 2005 toe. In het algemeen kan geconcludeerd worden dat de dataverzamelaars in 2005 minder invoerfouten maakten.

De kwaliteit van de dataverzameling bleek samen te hangen met de inhoudelijke kennis van de dataverzamelaars: HIV/AIDS-consulenten en bij de SHM specifiek voor de monitoring aangestelde medewerkers, hebben over het algemeen een beter kennisniveau dan medewerkers die het verzamelen van data niet als hoofdtaak hebben.

Ter verbetering van de kwaliteit van data werden in 2005 de volgende procedures voorbereid:

- selectie van te controleren data met behulp van data consistentiecontroles;
- database technische procedures om de resultaten van de kwaliteitscontroles te kunnen analyseren;
- een plan van aanpak, afgestemd op de resultaten van de kwaliteitscontroles, voor het verbeteren van de kwaliteit van data;
- een plan voor communicatie tussen de QC unit en de Analyse unit binnen de SHM; waarbij prioriteiten, voor datacorrecties en verbetering van kwaliteit van bepaalde data, worden vastgesteld.

Onderwijs

Ook gedurende 2005 werden regionaal opgezette Microsoft Access cursussen aangeboden aan dataverzamelaars, HIV-consulenten, artsen, virologen en andere belangstellenden in de verschillende HIV-behandelcentra. Het doel van deze cursussen

was het beter leren analyseren van de eigen data in de SHM Access datasets.

In april 2005 zijn alle dataverzamelaars lokaal getraind op de nieuwe richtlijnen en protocollen van dataverzameling.

Tenslotte is in 2005, in elk van de vijf regio's waarin de HIV-behandelcentra zijn onderverdeeld, een regionale bijeenkomst gehouden voor de AIDS-behandelaars, virologen, microbiologen, HIV-consulenten en dataverzamelaars. Het doel van deze bijeenkomst was het terugkoppelen van de monitoringresultaten in de betreffende HIV-behandelcentra en deze te spiegelen aan het landelijke resultaat. Bovendien konden problemen bij de dataverzameling en -monitoring worden besproken en werden afspraken gemaakt voor de verdere verbetering van de lokale monitoring in de HIV-behandelcentra.

Monitoringverslag

Tot en met 31 december 2005 zijn er cumulatief 12.098 patiënten bij de SHM geregistreerd (Tabel 2): een toename van 1515 (14,3%) ten opzichte van 2004. In de registratie zijn de gegevens verwerkt van 195 patiënten die worden gevolgd in het St. Elizabeth Hospitaal in Willemstad (Curaçao). In totaal zijn 11.123 patiënten (92%) geregistreerd als in leven en 965 (8%) als overleden. AIDS werd geconstateerd bij 3483 patiënten (28%).

Het aantal patiënten waarvan gegevens wordt gemonitord bedraagt, per 31 december 2005, 9594 (79%), inclusief de 25 patiënten die in 2005 zijn overleden. Van 1654 patiënten (14%) zijn geen gegevens geregistreerd na 31 december 2004 en er zijn in totaal 850 patiënten (7%) vóór 31 december 2004 overleden.

Patiënten van wie gedurende 2005 geen gegevens zijn geregistreerd, zijn niet per definitie lost to follow-up. Tabel 2 laat zien dat er aanmerkelijke discrepanties zijn tussen de HIV-behandelcentra. Deze verschillen zijn het gevolg van significante achterstanden bij het invoeren van patiëntgegevens in enkele handelcentra. Bij vier handelcentra (UMCG, VUMC, MCH locatie Westeinde en Ziekenhuis Rijnstate) zijn van meer dan 20% van de volwassen patiënten gedurende 2005 helemaal geen gegevens ingevoerd.

De achterstand bij het UMCG is zorgelijk, omdat deze nu een aantal jaren bestaat en daarmee structureel groot blijft: in 2005 zijn van meer dan 60% van de patiënten in follow-up in het UMCG, geen gegevens verzameld. Het VUMC krijgt inmiddels directe ondersteuning door medewerkers van de SHM. Bij het Ziekenhuis Rijnstate is de gegevensverzameling en invoer recentelijk overgenomen door een medewerker in dienst van de SHM.

Bij de pediatrie HIV-behandelcentra is nog een achterstand bij het Wilhelmina Kinderziekenhuis, als gevolg van het nog niet ingevoerd zijn van follow-up gegevens van 6 patiëntjes die begin 2005 werden geregistreerd. Het percentage voor het Sophia Kinderziekenhuis volgt uit de beslissing de invoer van gegevens daar als laatste te starten.

In 2005 werden 1495 nieuwe patiënten geregistreerd (Tabel 3); 25 (1.7%) van de nieuw aangemelde patiënten is in 2005 overleden; bij 235 (15.7%) werd de diagnose AIDS gesteld. Van alle patiënten zijn follow-up gegevens beschikbaar.

Tegen inclusie in de nationale SHM database van gegevens over het beloop van hun HIV-infectie is, tot en met 2005, door 210 (1.7%) patiënten bezwaar aangetekend. Per HIV-behandelcentrum zijn er geen

grote verschillen in aantallen patiënten die bezwaar aantekenen, met uitzondering van die HIV-behandelcentra waar in plaats van een opt-out procedure een informed consent procedure wordt gebruikt bij de inclusie.

Registratie van met HIV-geïnfecteerde volwassenen

Van de 1495 in 2005 nieuw geregistreerde patiënten zijn er 1108 (74,1%) man en 387 (25,9%) vrouw. Van de totale groep van 12.098 patiënten zijn 11.979 (99,0%) patiënten ouder dan 12 jaar en van deze groep volwassenen is 2777 (23,2%) vrouw en 9202 (76,8%) man. In totaal 965 (8%) patiënten zijn overleden en bij 3483 (28,8%) werd de diagnose AIDS gesteld. Van de totale groep zijn 9594 (79,3%) patiënten nog actief in follow-up, waarvan 2259 (23,5%) vrouwen en 7335 (76,5%) mannen. De mediane leeftijd van HIV-geïnfecteerden in 2005 was 42 (IQR:35-49) jaar.

Registratie van HIV-geïnfecteerde kinderen

Per 31 december 2005 zijn in totaal 128 kinderen (67 jongens en 61 meisjes) in de leeftijd tussen 0 en 12 jaar geregistreerd. Al deze kinderen zijn door moeder-kind transmissie besmet geraakt met HIV. Van in totaal 105 kinderen is geregistreerd in welk kalenderjaar ze zijn gediagnosticeerd (Figuur 3); in 2005 bleef het aantal beperkt tot 1 tegen 11 en 9 in de twee jaar daarvoor. Dit hangt mogelijk samen met de in 2004/2005 gestarte screening van alle zwangere vrouwen op HIV. Van de kinderen is 64% geboren in Nederland en 27% in Zuidelijk Afrika; bij 66% van de kinderen is de moeder afkomstig uit Zuidelijk Afrika.

Daarnaast zijn er nog 66 tieners (20 jongens en 46 meisjes) in de leeftijd tussen 13 en 20 jaar in de registratie opgenomen. Seksuele transmissie is hier de meest frequente infectieroute. 17% van de tieners is van Nederlandse origine en 29% is in Nederland besmet,

terwijl 73% afkomstig is uit Zuidelijk Afrika en 50% in Zuidelijk Afrika is besmet.

Registratie zwangere vrouwen

Er zijn nu in totaal 997 zwangerschappen geregistreerd bij 747 HIV-geïnfecteerde vrouwen. Bij 55% werd de diagnose HIV gesteld voor de eerste zwangerschap of maximaal in de eerste drie maanden in de zwangerschap. In de resterende 45% werd de infectie met HIV 3 of meer maanden na de datum van registratie van de zwangerschap vastgesteld. De meeste zwangere vrouwen waren bij HIV-diagnose tussen de 18 en 34 jaar oud. Antiretrovirale combinatietherapie werd vòòr de eerste zwangerschap gestart bij 26%, tijdens de zwangerschap bij 44% en na de eerste zwangerschap bij 23%. Bij 16% was de duur van tenminste één zwangerschap minder dan 26 weken. Transmissieroute bij zwangere vrouwen was overwegend heteroseksueel contact (93%); 61% was afkomstig uit Zuidelijk Afrika.

Monitoring van HIV-geïnfecteerde volwassenen

De mediane follow-up van de studiepopulatie is 5,4 jaar; voor mannen 5,8 en voor vrouwen 4,2 jaar. In 2005 is de gemiddelde follow-up frequentie 2,8 (SD \pm 2). Het aantal dagen tussen de polikliniekbezoeken was mediaan 106 en tussen plasma virusconcentratie en CD4-cel metingen 119 dagen. De bezoek- en meetfrequentie daalde sinds 1998 en verschilde per transmissie-risicogroep. Vergeleken met homoseksuele mannen was de frequentie lager onder druggebruikers. Frequentieverschillen bleken geassocieerd met AIDS en met de resultaten van de voorafgaande CD4-cel en HIV-RNA metingen. Bovendien waren er frequentieverschillen tussen de HIV-behandelcentra.

De meeste HIV-geïnfecteerde patiënten wonen nog steeds in het westen van het land: 74% van de patiënten wordt gemonitord in een van de HIV-behandelcentra in de Randstad.

In tegenstelling tot voorgaande jaren, waarin sinds 2000 het aantal nieuwe HIV-diagnoses leek te zijn gestabiliseerd op 800 per jaar, steeg het aantal nieuwe infecties in 2005 tot 1284. De relatieve verdeling van HIV-geïnfecteerde mannen en vrouwen per diagnose jaar is veranderd van 85% mannen en 15% vrouwen in 1996 naar 70% mannen en 30% vrouwen in 2000. In 2005 is 77% van de nieuwe HIV-diagnoses man. De hoeveelheid HIV-RNA in plasma bij diagnose was mediaan 4,8 log kopieën/ml. Geleidelijk aan nam per jaar van HIV-diagnose de HIV-RNA concentratie af van 4,8 log kopieën/ml in 1996 tot 4,6 log kopieën/ml in 2005. De HIV-RNA concentraties in vrouwen waren mediaan 4,4 log kopieën/ml en significant ($P < 0,0001$) lager dan die in mannen (mediaan 4,9).

Veranderingen van de concentratie HIV-RNA in bloed in de populatie sinds de introductie in 1996 van de Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) zijn weergegeven in Figuur 4. In de niet met antiretrovirale middelen voorbehandelde groep patiënten had 80 tot 90% een virale load < 500 kopieën/ml. De voorbehandelde groep bereikte geleidelijk een betere respons op HAART met in 2005 percentages tussen de 70 en 80%. In de onbehandelde groep was het percentage patiënten met een virale load < 500 kopieën/ml rond de 10, deels ook omdat therapiegegevens van een deel van recent geïncludeerde patiënten nog niet is ingevoerd. In 40 tot 60% van de patiënten die met een non-HAART regiem werd behandeld, werden waarden < 500 bereikt (Figuur 5). Er was geen onderscheid tussen mannen en vrouwen.

Bij diagnose werden mediaan 290 CD4-cellen/mm³ gemeten. Voor vrouwen was dit aantal 300 en voor mannen 288. Het CD4-cel aantal bij diagnose steeg over de jaren van 260 cellen/mm³ in 1996 tot 300 cellen/mm³ in 2005.

Het CD4-cel aantal in perifeer bloed per kalenderjaar steeg, in de gehele populatie, onder zowel niet voorbehandelde als voorbehandelde patiënten op HAART (Figuur 6); vanaf 2001 lijkt een stabiel niveau van mediaan 450 cellen per mm³ te zijn bereikt. In patiënten die behandeld worden met een niet-HAART regiem steeg het aantal CD4-cellen over de tijd ook. Het aantal CD4-cellen in de niet behandelde groep bleek stabiel rond de 450/mm³ (Figuur 7).

Van de totale populatie die in 2005 nog in follow-up was, werd 80% behandeld met HAART; 62,7% zonder ooit te zijn behandeld met antiretrovirale middelen, 17,3% was ooit behandeld met een non-HAART combinatie van antiretrovirale middelen. De meest populaire combinaties van middelen waarmee behandeling werd gestart zijn opgenomen in Tabel 4. AZT+3TC als backbone in de HAART combinatie is van de eerste plaats verdrongen door de combinatie 3TC+TDF en FTC+TDF; de meeste patiënten gebruiken nu EFV als derde middel.

De morbiditeit is sinds de introductie in 1996 onder de met HAART behandelde patiënten gedaald en is in 2005 vrijwel hetzelfde als in 2004 (van 1,47 naar 1,49 per 100 persoonsjaren). De HIV-mortaliteit daalt licht van 1,7 per 100 persoonsjaren in 2004 naar 1.5 in 2005.

Monitoring van resistentie

Virologische laboratoria van 6 HIV-behandelcentra bieden resistentiebepalingen aan, waarbij door middel van sequencing van het HIV-RT en protease-gen met resistentie geassocieerde mutaties worden gedetecteerd. In totaal zijn nu 4133 sequenties van het HIV-RT en protease-gen geregistreerd bij de SHM, waarvan 630 in 2005 (Tabel 5). Van het laboratorium van het UMC St Radboud zijn geen resultaten over 2005 ontvangen.

Resistentie gerelateerde mutaties werden gevonden in HIV dat werd geïsoleerd uit plasma van 8,4% van de patiënten waarbij vlak na besmetting plasma was afgenomen. Besmetting met een resistente HIV-stam daalde van 24% in 1994 tot 6% in 1996. Daarna fluctueerde, als gevolg van het beperkte aantal geregistreerde recente infecties, het percentage tussen de 0% en 15%. In de periode tot 1996 bleek 18% van het totale aantal recent geïnficeerde patiënten besmet met resistent HIV en in de periode na 1996 6,0%.

Voor de eerste keer in het ATHENA cohort werd bij een recent geïnficeerde patiënt HIV gevonden dat resistent bleek tegen zowel nucleoside HIV-RT remmers, niet-nucleoside RT-remmers en HIV-proteaseremmers.

In de groep patiënten waarbij HIV-RT en protease-sequenties werden verkregen uit viraal RNA, geïsoleerd van plasma, gesampled op het moment van de HIV-diagnose, werd in 5,9% van de gevallen resistentie gevonden, in meerderheid in of na 2002. Het percentage nieuwe HIV-diagnoses waarbij resistent virus werd gevonden varieerde tussen 0% en 8% per jaar.

Virologisch falen tijdens behandeling met HAART nam af onder patiënten die al eerder met antivirale middelen waren behandeld van 39% in 1996 tot 18% in 2005. Gedurende dezelfde periode nam falen onder therapie naïeve patiënten toe van 7% in 1997 tot 10% in 2005. In 80 tot 90% van de patiënten die virologisch faalden onder therapie en waarbij resistentie werd bepaald, werd ook resistentie van HIV tegen één of meer van de antiretrovirale middelen gevonden.

Registratie en monitoring Curaçao

Eind 2005 is begonnen met het invoeren van gegevens van HIV-geïnficeerde patiënten die worden gevolgd in het St. Elizabeth Hospitaal in Willemstad (Curaçao). Van de 195 op Curaçao geregistreerde patiënten is

64% man en 36% vrouw. Het merendeel (78%) is afkomstig van de Nederlandse Antillen, hoewel een substantieel percentage van 14% afkomstig is uit Haïti. Heteroseksuele transmissie wordt geregistreerd bij 52% van de mannen en 96% van de vrouwen.

Over de resultaten van de behandeling van patiënten met antiretrovirale combinatietherapie, de follow-up van deze patiëntengroep en de vergelijking van deze groep met de groep HIV-geïnficeerde Antilliaanse patiënten in Nederland, wordt begin 2006 een workshop gehouden.

Registratieprogramma

Voorspellers op de kans van overlijden/AIDS

Demografische en klinische kenmerken van patiënten die tussen 1 juli 1996 en 31 december 2004 met HAART begonnen, werden gerelateerd aan de kans op overlijden en AIDS. Van de 6000 patiënten die niet eerder met antiretrovirale middelen waren behandeld, overleden 314 patiënten gedurende 24.074 persoonsjaren van follow-up. Patiënten bij wie het aantal CD4-cellen in bloed voor start van de behandeling tot onder de 200 cellen/mm³ waren gedaald, hadden in vergelijking met patiënten met 200-350 CD4-cellen/mm³ een meer dan twee keer zo hoog risico om binnen drie jaar na therapiestart te overlijden. Verder bleken hogere leeftijd, AIDS voorafgaande aan de start van HAART en besmetting met HIV via intraveneus drugsgebruik geassocieerd met een hogere sterftekans. Een laag aantal CD4-cellen gemeten bij start van HAART en infectie via intraveneus drugsgebruik bleek voorspellend voor een kortere tijd tot een nieuwe AIDS-diagnose. Bovendien was de tijd tot AIDS onder therapie ook korter in de groep niet in Nederland geboren patiënten.

Beloop van het aantal CD4-cellen

In een subgroep van 456 van de hierboven genoemde

patiënten, die gedurende 7 jaar continu met HAART werden behandeld, werd gekeken naar de verandering van het aantal CD4-cellen. Het aantal CD4-cellen nam sterk toe in de eerste 6 maanden van behandeling met HAART. Na de eerste zes maanden nam de toename van het aantal CD4-cellen geleidelijk af. Alleen in de groep patiënten bij wie bij de start van de HAART behandeling minder dan 350 CD4-cellen/mm³ werd gemeten, steeg het aantal cellen nog na vijf tot zeven jaar na starten van HAART. Na zeven jaar was het mediane aantal CD4-cellen 434, 515, 680, 860 en 840 cellen/mm³ voor patiënten bij wie bij de start van HAART behandeling respectievelijk minder dan 50, tussen 50 en 200, 200 en 350, 350 en 500 en meer dan 500 cellen/mm³ werd gemeten. In hoeverre de veranderingen in de toename van het aantal CD4-cellen samenhangt met de mate van onderdrukking van de replicatie van HIV, wordt nog nader onderzocht.

Triple NRTi

Vanwege de toxiciteit van HIV-proteaseremmers (PI) of non-nucleoside reverse transcriptase remmers (NNRTi) bevattende HAART combinaties wordt vaker geprobeerd om blootstelling aan geneesmiddelen uit deze twee verschillende klassen te beperken. Tijd vanaf de start van HAART tot het aanpassen van het HAART regime vanwege toxiciteit, tot de eerste HIV-RNA meting <50 copies/ml, tot de eerste meting >50 copies/ml en totdat CD4-cellen waren gestegen met tenminste 100 cellen/mm³ werden vergeleken tussen niet eerder met antivirale middelen behandelde (therapie-naïeve) patiënten die met HAART behandeling begonnen in de periode tussen 2000 en 2004 en met nucleoside RT remmers AZT-3TC als ‘backbone’ en abacavir, nevirapine of efavirenz als derde middel. De patiënten die begonnen met abacavir bleken een verhoogde kans op een ‘viral rebound’ te hebben (HIV-RNA meting >50 copies/ml na een initiële daling tot onder de 50 copies/ml). Regimes met triple nucleoside RTi remmers (NRTi)

werden verder bestudeerd als vervolgbehandeling. Hiervoor werden patiënten geselecteerd met tenminste een virale load meting <50 copies/ml en die daarna veranderden naar een triple NRTi combinatie. Totaal serum cholesterol en triglyceride niveaus daalden na de verandering van regime. Het risico op virologisch falen bleek laag in patiënten die veranderden naar AZT-3TC-ABC, afkomstig waren uit Nederland en die voor de regimeverandering een hoog aantal CD4-cellen hadden.

TBC

Tuberculose na de start van HAART werd gediagnosticeerd in 63 patiënten gedurende 13.131 jaren van follow-up, wat neerkwam op een incidentie van 4,80 per 1000 persoonsjaren van follow-up. De incidentie was lager in patiënten afkomstig uit westerse landen (2/1000 persoonsjaren) dan in patiënten afkomstig uit sub-Sahara Afrika (14,3), Latijns Amerika en het Caribisch gebied (7,2), of Azië en Noord Afrika (8,0). De incidentie was het hoogst gedurende de eerste drie maanden van behandeling met HAART (22,8/1000 persoonsjaar) en nam af naarmate patiënten langer HAART gebruikten. In een multivariabel Poisson regressie model was de incidentie gerelateerd aan land van herkomst, het aantal CD4-cellen gemeten voor de start van HAART en de duur van de behandeling met HAART.

Survival

Door de SHM is een model ontwikkeld dat de overlevingskansen voorspelt voor HIV-geïnfecteerde patiënten die met HAART begonnen zijn, op basis van de immunologische en virologische respons die na 24 weken therapie bereikt is. Het model laat zien dat de sterfte in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking nog steeds groot is, maar wel vergelijkbaar is met de sterfte onder mensen met andere chronische ziekten, zoals diabetes. Op basis van dit model heeft het Verbond van Verzekeraars in april 2005 een rapport

gepubliceerd, waarin het zijn leden adviseert inzake het aanbieden van levensverzekeringen voor HIV-patiënten. Voor een aanzienlijke groep patiënten behoort een levensverzekering nu tot de mogelijkheden.

Blips

In de populatie die succesvol met HAART behandeld wordt, is gekeken naar het voorkomen van episodes van tijdelijke stijging in de vermenigvuldiging van HIV. Een of meer van dergelijke periodes werden gevonden in 31,7% van de 4838 patiënten die continu met HAART behandeld werden. Een klein deel van deze patiënten (6,5%) had minstens één virale-loadmeting boven 1000 kopieën/ml. Uit nader onderzoek bleek dat dergelijke hoge waarden vaak gepaard gingen met wijzigingen in de therapie en het voorkomen van resistentie. Tijdens periodes waarin de virale load tussen de 50 en 1000 kopieën/ml bleef, waren er nauwelijks veranderingen in de therapie. Wel gaf het hebben van een load tussen 50 en 1000, een 'blip', een verhoogde kans om bij de volgende loadbepaling weer een blip te meten. Bovendien waren tijdens periodes van blips de CD8 T-cel aantallen verhoogd. Dit duidt erop dat blips niet alleen verklaard kunnen worden door random variaties in de gebruikte assays.

Nationale samenwerking

RIVM (dr. M. van der Laar)

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

De Amsterdamse cohort studies (prof. dr. H. Schuitemaker, CLB-Sanquin; dr. M. Prins, GGD Amsterdam, prof. dr. B. Berkhout, afdeling Humane Retrovirologie, AMC;

prof. dr. J.M.A. Lange, afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC)

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

GGD Amsterdam (prof. dr. R.A. Coutinho, dr. M. Prins)

In het kader van een via het AIDS fonds verkregen door de GGD beheerde subsidie wordt er met de GGD samengewerkt aan onderzoek naar: de veranderingen in de transmissie van HIV sinds de invoering van HAART; de introductie van andere subtypen dan HIV-1 subtype B in Nederland en naar de transmissie van voor antivirale middelen resistente HIV-stammen.

Internationale Samenwerking

DIDE: Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE), Faculty of Medicine, Imperial College, Londen, UK (Professor B. Spratt). Tussen DIDE en SHM bestaat sinds 2002 een wetenschappelijke samenwerkings-overeenkomst, die is gericht op enerzijds statistische en mathematische ondersteuning van DIDE aan SHM bij de analyse van observationele cohort data en anderzijds de uitvoering van het HIV-registratieprogramma.

Een belangrijk doel van het onderzoeksprogramma van DIDE is om bij te dragen aan het verkrijgen van meer inzicht in het samenspel van variabelen die het typische beloop van een infectie in een individuele gastheer en die het beloop van een infectie in een bevolkingsgroep bepalen. Voor het beantwoorden van dergelijke onderzoeksvragen zijn ondermeer technieken nodig, zoals de bestudering van de eigenschappen van non-lineaire differentiaalvergelijkingen, de organisatie en het management van grootschalige veldstudies naar transmissie en beheersing van een infectie in bevolkingsgroepen, en de bewerking en analyse van grote datasets. Bovendien zijn in deze samenwerking

studies gedaan naar de invloed van bezoeks-frequentie op uitkomsten van observationele studies, naar verschillen in therapie-effect van HAART regiems, naar het effect van co-infectie met HCV op het beloop van de behandelde HIV-infectie en naar cardiovasculaire bijwerkingen van verschillende HAART regiems.

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

DAD: Deze samenwerking tussen een aantal observationele klinische cohorten richt zich op de vroege herkenning van cardiovasculaire problemen die het gevolg zouden kunnen zijn van de behandeling van HIV met antiretrovirale middelen en dan met name HIV-protease remmers. Inmiddels is besloten ook andere bijwerkingen in studie te nemen. Professor D.J. Lundgren (Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark) coördineert de studie en dr. Peter Reiss (afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam) is de principal investigator voor ATHENA/SHM bij deze studie.

WHO-Europa: In 2005 is, op verzoek van het regionaal bureau voor Europa van de WHO in Kopenhagen, een begin gemaakt met het informeren en ondersteunen van groepen en organisaties in met name Oost-Europa en Centraal Azië op het gebied van de registratie en monitoring van HIV.

Tables and

and figures

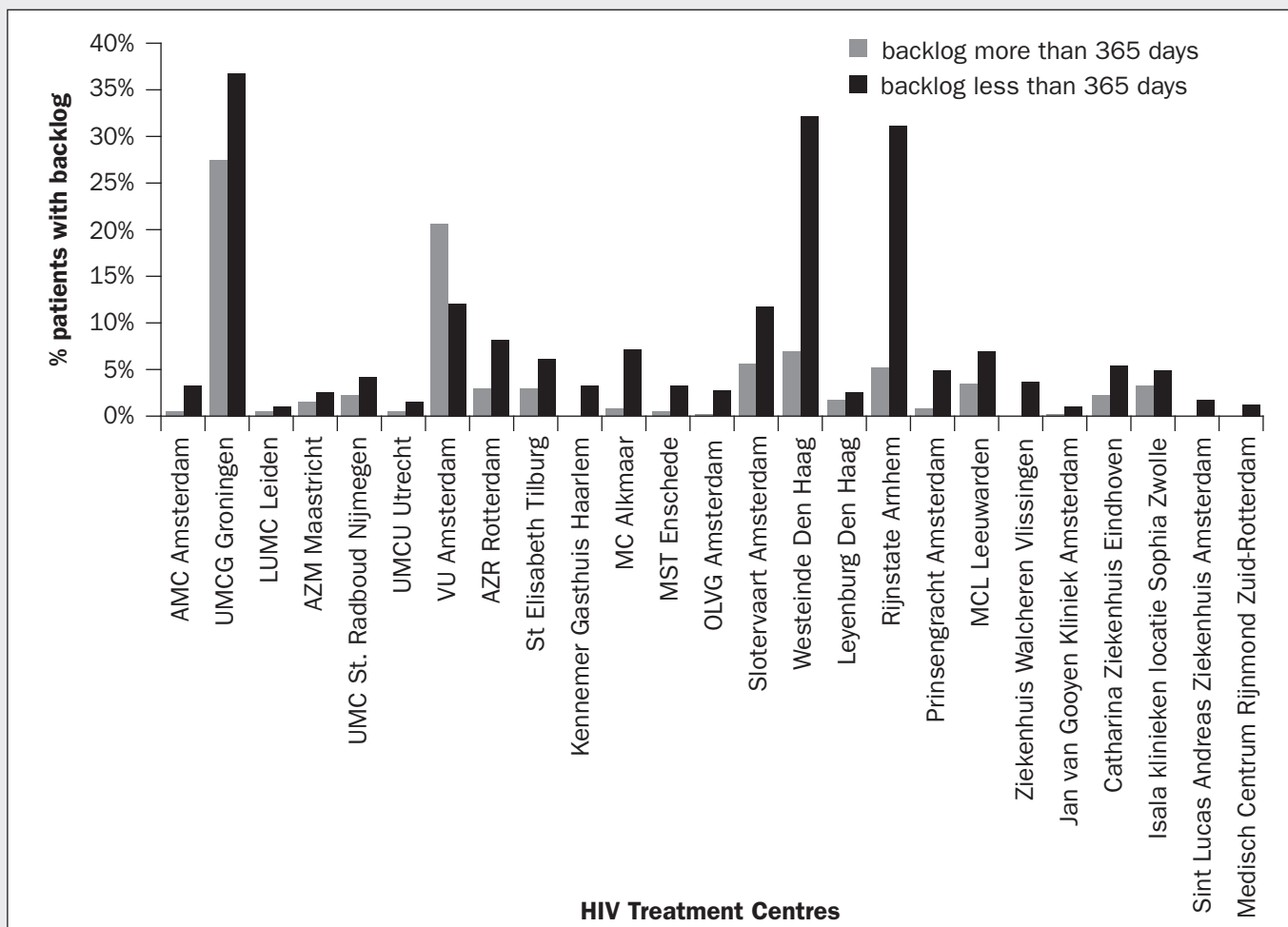


Figure 1: Percentage of patients being actively followed in each HIV Treatment Centre with data collection backlogs of more than and fewer than 365 days

HIV Treatment Centre	Data collection backlog			
	> 365 days		< 365 days	
	%	days	%	days
UMCG Groningen	27	552	37	179
VUMC Amsterdam	21	534	12	141
Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam	6	568	12	156
MCH locatie Westeinde Den Haag	7	462	32	153
Rijnstate Ziekenhuis Arnhem	5	510	31	150

Table 1: Percentage of patients being actively followed with a data collection backlog and the average number of days of backlog per patient

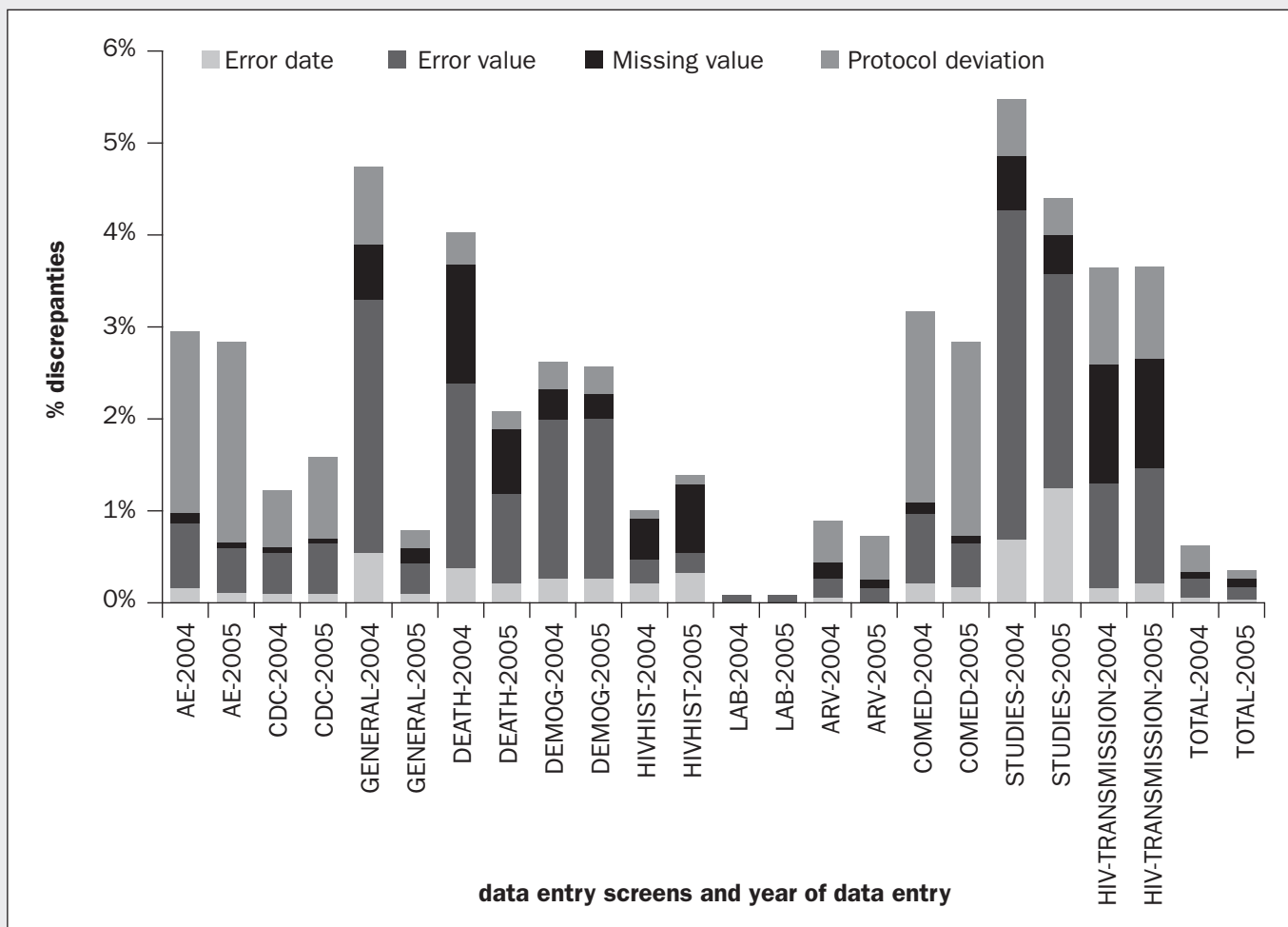


Figure 2: Percentage of discrepancies in each data entry screen per type of discrepancy in 2004 and 2005

HIV Treatment Centre	Included		Alive		Dead		AIDS		Follow-up (incl. dead)		No follow-up in 2005		Dead before 01-01-2005	
	N		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AMC Amsterdam	1855		1691	91.2	164	8.8	572	30.8	1551	83.6	161	8.7	143	7.7
UMCG Groningen	460		431	93.7	29	6.3	138	30	156	33.9	280	60.9	24	5.2
LUMC Leiden	365		341	93.4	24	6.6	103	28.2	320	87.7	24	6.6	21	5.8
AZM Maastricht	411		354	86.1	57	13.9	102	24.8	314	76.4	46	11.2	51	12.4
UMC St. Radboud Nijmegen	341		303	88.9	38	11.1	112	32.8	284	83.3	22	6.5	35	10.3
UMCU Utrecht	840		779	92.7	61	7.3	244	29	726	86.4	57	6.8	57	6.8
VUMC Amsterdam	318		278	87.4	40	12.6	112	35.2	190	59.7	92	28.9	36	11.3
Erasmus MC Rotterdam	1271		1190	93.6	81	6.4	339	26.7	1020	80.3	178	14	73	5.7
St Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	519		497	95.8	22	4.2	131	25.2	452	87.1	50	9.6	17	3.3
Kennemer Gasthuis Haarlem	213		185	86.9	28	13.1	68	31.9	179	84	11	5.2	23	10.8
MC Alkmaar	141		130	92.2	11	7.8	40	28.4	125	88.7	9	6.4	7	5
MST Enschede	268		241	89.9	27	10.1	80	29.9	223	83.2	18	6.7	27	10.1
OLVG Amsterdam Oosterpark	1238		1118	90.3	120	9.7	422	34.1	1031	83.3	105	8.5	102	8.2
Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam	690		617	89.4	73	10.6	222	32.2	510	73.9	114	16.5	66	9.6
MCH Den Haag Westeinde	432		404	93.5	28	6.5	100	23.1	274	63.4	135	31.3	23	5.3
Haga Ziekenhuis Den Haag Leyenburg	443		415	93.7	28	6.3	137	30.9	347	78.3	68	15.3	28	6.3
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	335		302	90.1	33	9.9	89	26.6	198	59.1	106	31.6	31	9.3
OLVG Amsterdam Prinsengracht	401		360	89.8	41	10.2	113	28.2	319	79.6	41	10.2	41	10.2
MCL Leeuwarden	125		118	94.4	7	5.6	33	26.4	101	80.8	18	14.4	6	4.8
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	83		77	92.8	6	7.2	24	28.9	69	83.1	9	10.8	5	6
OLVG Amsterdam Jan van Gooyen	347		330	95.1	17	4.9	57	16.4	319	91.9	14	4	14	4
Catarina Ziekenhuis Eindhoven	221		215	97.3	6	2.7	51	23.1	188	85.1	29	13.1	4	1.8
Isala klinieken Sophia Zwolle	153		149	97.4	4	2.6	26	17	129	84.3	20	13.1	4	2.6
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis	115		99	86.1	16	13.9	52	45.2	96	83.5	8	7	11	9.6
Medisch Centrum Rijnmond Rotterdam	155		151	97.4	4	2.6	42	27.1	154	99.4	0	0	1	0.6
St Elizabeth Hospitaal, Willemstad, Curacao	195		195	100	0	0	25	12.8	195	100	0	0	0	0
Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU	41		41	100	0	0	10	24.4	32	78	9	22	0	0
Emma Kinderziekenhuis AMC	56		56	100	0	0	25	44.6	54	96.4	2	3.6	0	0
Erasmus MC Sophia	59		59	100	0	0	12	20.3	31	52.5	28	47.5	0	0
Beatrix kliniek Groningen	7		7	100	0	0	2	28.6	7	100	0	0	0	0
Total	12098		11133		965		3483		9594		1654		850	

Table 2: Total number of patients registered by the HIV Monitoring Foundation in each HIV treatment centre in the Netherlands as of 31 December 2005

HIV Treatment Centre	Included	Alive		Dead		AIDS		Follow-up (incl. dead)	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%
AMC Amsterdam	138	136	98.6	2	1.4	17	12.3	138	100
UMCG Groningen	40	40	100	0	0	2	5	40	100
LUMC Leiden	44	43	97.7	1	2.3	14	31.8	44	100
AZM Maastricht	34	33	97.1	1	2.9	3	8.8	34	100
UMC St. Radboud Nijmegen	38	37	97.4	1	2.6	10	26.3	38	100
UMCU Utrecht	123	123	100	0	0	25	20.3	123	100
VUMC Amsterdam	31	31	100	0	0	4	12.9	31	100
Erasmus MC Rotterdam	143	141	98.6	2	1.4	26	18.2	143	100
St Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	59	57	96.6	2	3.4	12	20.3	59	100
Kennemer Gasthuis Haarlem	21	19	90.5	2	9.5	3	14.3	21	100
MC Alkmaar	19	17	89.5	2	10.5	7	36.8	19	100
MST Enschede	39	39	100	0	0	8	20.5	39	100
OLVG Amsterdam Oosterpark	141	138	97.9	3	2.1	17	12.1	141	100
Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam	38	37	97.4	1	2.6	2	5.3	38	100
MCH Den HaagWesteinde	60	58	96.7	2	3.3	1	1.7	60	100
Haga Ziekenhuis Den Haag Leyenburg	52	52	100	0	0	9	17.3	52	100
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	50	49	98	1	2	6	12	50	100
OLVG Amsterdam Prinsengracht	13	13	100	0	0	1	7.7	13	100
MCL Leeuwarden	19	18	94.7	1	5.3	5	26.3	19	100
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	11	11	100	0	0	1	9.1	11	100
OLVG Amsterdam Jan van Gooyen	34	33	97.1	1	2.9	1	2.9	34	100
Catarina Ziekenhuis Eindhoven	29	29	100	0	0	7	24.1	29	100
Isala klinieken Sophia Zwolle	26	26	100	0	0	0	0	26	100
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis	28	26	92.9	2	7.1	12	42.9	28	100
Medisch Centrum Rijnmond Rotterdam	54	53	98.1	1	1.9	12	22.2	54	100
St Elizabeth Hospitaal Curacao	188	188	100	0	0	24	12.8	188	100
Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Emma Kinderziekenhuis AMC	2	2	100	0	0	0	0	2	100
Erasmus MC Sophia	14	14	100	0	0	4	28.6	14	100
Beatrix kliniek Groningen	7	7	100	0	0	2	28.6	7	100
TOTAL	1495	1470	98.3	25	1.6	235	15.7	1495	100

Table 3: Total number of patients registered by the HIV Monitoring Foundation in each HIV treatment centre in the Netherlands during 2005

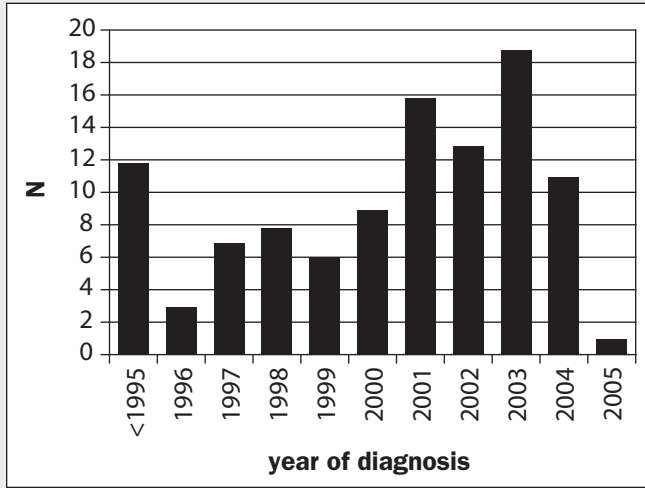


Figure 3: Year of HIV diagnosis in 105 children under 13 years of age in 2005.

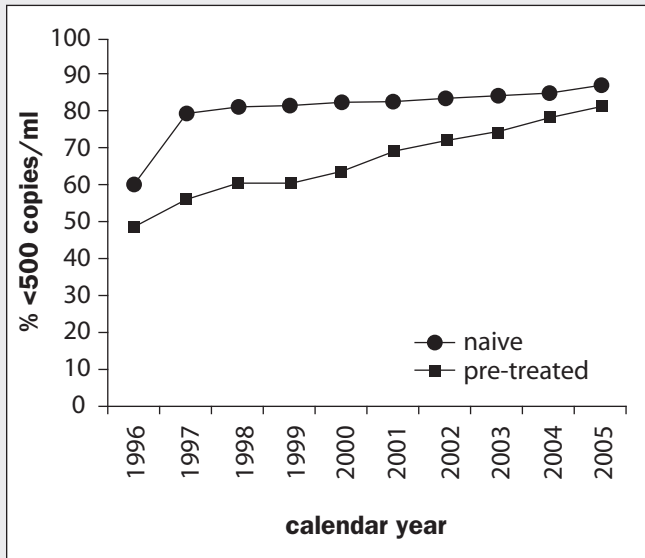


Figure 4: Percentage of patients treated with HAART showing HIV-RNA plasma concentrations <500 copies/ml

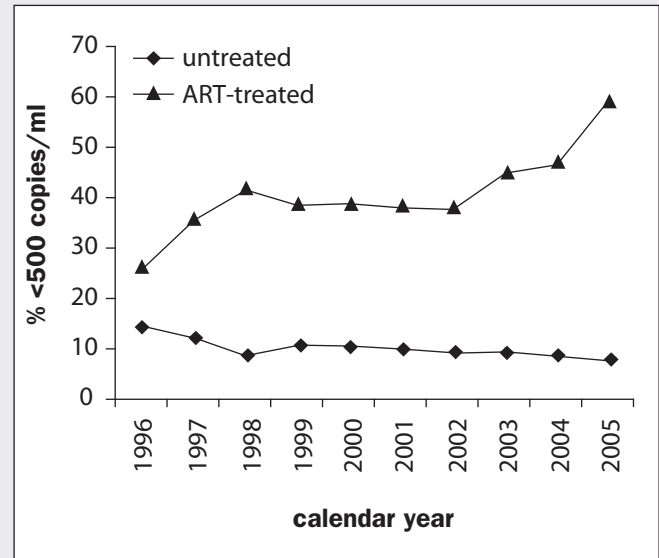


Figure 5: Percentage of patients receiving non-HAART and untreated patients showing HIV-RNA plasma concentrations <500 copies/ml

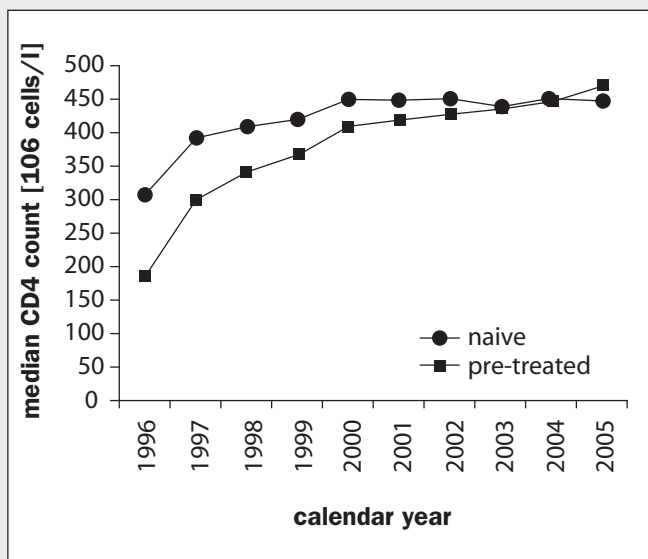


Figure 6: Median CD4 cell count per year in therapy-naïve patients and patients pre-treated with HAART.

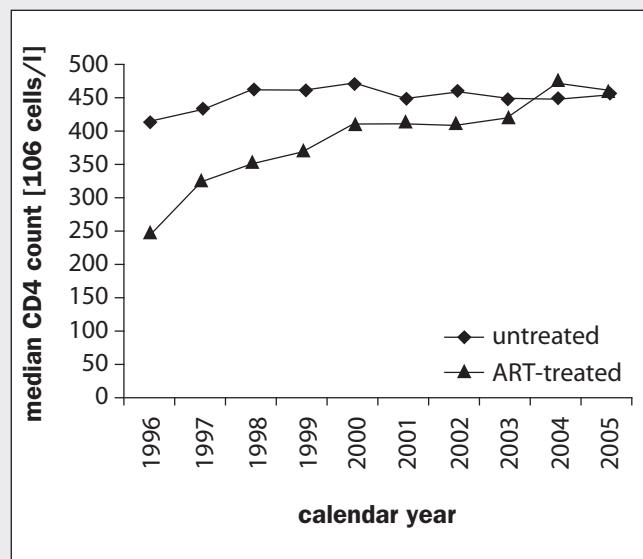


Figure 7: Median CD4 cell count per year in untreated patients and patients receiving non-HAART

N = total commencing ARV	Year of first HAART regimen		
	2003	2004	2005
	761	801	680
First ARV regimen	%	%	%
3TC+TDF+EFV	12.0	20.0	17.9
TDF+FTC+EFV		1.5	15.3
AZT+3TC+LOP/r	19.1	18.2	14.7
AZT+3TC+NFV	6.8	6.6	5.6
AZT+3TC+NVP	13.5	9.1	5.4
3TC+TDF+NVP	5.7	6.1	5.3
AZT+3TC+EFV	12.0	11.5	5.0
ABC+3TC+EFV		0.1	4.6
AZT+3TC+ABC+EFV	2.5	2.0	3.5
AZT+3TC+ABC+LOP/r	6.6	6.2	3.2
3TC+TDF+LOP/r	1.7	2.9	3.1
AZT+3TC+LOP/r+EFV	2.5	3.1	2.5
TDF+FTC+ATV/r	0.1	0.2	2.4
TDF+FTC+LOP/r		0.2	2.2
ddl+3TC +EFV	1.8	2.1	
ABC+3TC+LOP/r	0.3	0.5	1.6
3TC+TDF+ATV/r		1.1	1.5
Other	15.5	8.4	6.2

Table 4: Most frequently used initial HAART combinations in 2003-2005 (ARV = anti-retroviral therapy; Percentages are based on the total number of patients starting HAART per year). (FTC=emtricitabine, TDF=tenofovir, AZT=zidovudine, 3TC=lamivudine, d4T=stavudine, ddl=didanosine, ABC=abacavir, NVP=nevirapine, EFV=efavirenz, LOP/r=lopinavir/ritonavir, NFV=nelfinavir, ATV/r=atazanavir/ritonavir)

Laboratory	Number of sequences obtained from plasma samples collected		
	before 2005	in 2005	total
AMC, Amsterdam	1575	248	1823
UMCU, Utrecht	1244	232	1476
LUMC, Leiden	357	87	444
EMC, Rotterdam	240	25	265
VUMC, Amsterdam	87	38	125
Total	3503	630	4133

Table 5: Number of HIV-1 RT and/or protease sequences generated by HIV sequence laboratory.

Eng

fish

Introduction

The number of patients newly diagnosed with an HIV infection has not decreased in the Netherlands. During the last several years this number has steadily increased, and 2005 was no exception. Compared to 2004, 1300 new patients with HIV were registered with the Dutch HIV Monitoring Foundation, making a total of 12,098 HIV-infected patients. This number includes 195 patients registered since the end of 2005, who have been followed and treated in the St. Elizabeth Hospital in Willemstad, Curacao. The total number of infected children registered per 31 December 2005 through the four Paediatric HIV Treatment Centres in the country was 163.

The large majority of registered and monitored patients in the Netherlands are male and of Dutch origin; they became infected with HIV-1 subtype B in the Netherlands through homosexual contact. The number of new diagnoses in this group has gradually increased since 2000. Dutch homosexual men diagnosed with HIV in 2005 were older than those diagnosed in 2000; the median age at diagnosis in 2005 was 38.8 years.

Likewise, the patients infected through intravenous drug use comprise a group largely of Dutch origin who were infected with HIV-1 subtype B in the Netherlands. However, the number of new infections in this group has decreased since 2000. A small percentage of the intravenous drug users with the infection were born in Central or East Europe.

More than half of the registered heterosexually infected patients are female. The number of patients with HIV infections acquired heterosexually has increased, particularly since 1986. Sixty percent of these patients were already infected upon entering the Netherlands,

and non-B HIV-1 subtypes, especially subtypes C, AG and A, have been found frequently. The majority of the heterosexually infected group originate from sub-Saharan Africa, although the relative number in this group has declined since 2002. Of concern is the high percentage of patients with full-blown AIDS at the time of the HIV diagnosis.

According to the records in the national HIV monitoring database, at least 9594 patients are being followed actively. Eighty percent of the 9594 are being treated with a combination of antiretroviral drugs. Of that group, 80% have had a favourable response to antiretroviral treatment; that is, the concentration of virus in the peripheral blood has declined, and the immune response, as measured by the increasing number of CD4 cells in blood, has improved. HIV-related morbidity and mortality rates have decreased since the introduction of antiretroviral combination therapy in 1996. Twenty percent of the registered patients are not being treated with antiretroviral drugs.

A comprehensive report on the course of the HIV/AIDS epidemic in the Netherlands and the changes since the introduction of effective antiretroviral combination therapy in 1996 was published in December 2005 and entitled "Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands". Changes over time are analysed both on a population level and on a clinical level, relevant to the individual patient. For the fourth consecutive year, since the ATHENA project became a permanent national observational cohort, the HIV Monitoring Foundation has been able to contribute an analysis of the epidemic in the Netherlands.

Essential for the work of the Foundation is the continuous collection of data regarding HIV-infected persons being followed in the 25 HIV treatment centres and subcentres and in the 4 paediatric HIV centres throughout the

country. Despite a decreasing frequency of follow-up, the size of the data collection has grown considerably as a result of the rise in the number of patients and the increasing length of the follow-up. Moreover, the number of items of data per patient has increased as a result of the chronic nature of the infection.

By investing in the remedial training and education of data-entry personnel and by further standardising our process, we have managed to simultaneously achieve a steadily growing collection of data and a 20% improvement in efficiency. In addition, we have expanded our capacity for data quality control by concentrating the actual collection of data at the HIV Monitoring Foundation in Amsterdam to a greater extent than before. We needed to expand the capacity for quality assurance because of the increasing number of registered patients and those being actively followed and because of the increasing complexity of the collected data. On both the national and international levels, agreements were reached on, for instance, the registration of causes of death and on the definitions to distinguish between HIV-related and non-related causes of death. Such quality assurance requires substantial capacity, but it adds significantly to the quality of the data that is crucial in assessing the outcome of treatment on both the patient and population levels.

After having improved the efficiency of the collection of data and its quality assurance in the past two years, we will further develop the output on the basis of the data analysis. Besides the yearly scientific report of the HIV Monitoring Foundation, we will program collaborative and Foundation-specific research using the database. As a result, we expect a higher visibility through publications and presentations on behalf of the Foundation and through the support of HIV and AIDS policies. According to the European Regional Office of

the World Health Organisation, the Dutch approach of registration and monitoring of HIV should be viewed as the gold standard.

A special event in 2005 was the activation of the collaboration with the Blood bank in Willemstad, Curacao. A well functioning Internet connection has existed since the summer of 2005, and the data for HIV-infected patients seen by HIV/AIDS treating physicians at the St Elizabeth Hospital in Willemstad is being entered into the national database. Data are processed anonymously, in accord with the protocols and procedures used for the collection of data of patients seen in the Dutch HIV treatment centres. A comprehensive report on the first results of the monitoring of HIV and AIDS in Curacao will be presented early in 2006.

In 2005, an inventory of plasma samples collected from patients and stored since the start of the ATHENA project in 1996 was produced. With one exception, all HIV treatment centres have stored these samples under adequate conditions. The inventory should improve the availability of samples for further research.

In conclusion, we believe that the HIV Monitoring Foundation and the actual registration and monitoring is well embedded in the organisation of health care for HIV-infected patients. The Foundation demonstrates the unique character of the collaboration between the 25 HIV treatment centres and the Ministry of Health, Welfare and Sport. This collaboration helps treating physicians and data-collection and data-monitoring staff maintain an impressive database on the course of the HIV infection in individual patients and the HIV and AIDS epidemic in the Netherlands.

Amsterdam, 7th March 2006
Frank de Wolf, Director

Financia

Annual report

As of 1 January 2005, the annual report has been consolidated to include not only the usual tasks involved in the registration and monitoring of HIV in the Netherlands but also the HIV-related projects undertaken by the HIV Monitoring Foundation. This follows the decision by the Board of Trustees and the Director of the Foundation to separate the administration of the regular tasks from that of the projects. This decision was taken because registration and monitoring of HIV is executed by appointment of the Ministry of Health, Welfare and Sport as a structural part of HIV and AIDS care in the Netherlands, whereas the projects result from grants and other financial support for circumscriptive temporal activities related to the monitoring of HIV.

Income

HIV registration and monitoring in the Netherlands

The Foundation's budget for 2005, established on 6 July 2004 by the Board of Trustees, was approved on 20 September 2004 by the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport. On the same day, the Health Tariff Board was asked by the Minister to adapt relevant policy for HIV monitoring for the year 2005 on the basis of this budget.

The total budget for 2005 was established at € 2,111,200. The variable portion of the budget was based on a total of 8,768 patients who, as of 1 June 2004, were registered as actively being followed and for whom monitoring data collected in 2004 were available. In compliance with a request by the Minister, this was the second year in which an improvement of 10 percent in the efficiency of the collection of monitoring data was shown. The improved efficiency reduced the increase in the total costs budgeted

for 2005 to 6.3%, despite the 14.1% rise in the number of patients, the 3.74% rise in personnel costs, and the 2.79% rise in material costs.

The Health Tariff Board subsequently subdivided the 2005 budget by 23, the number of HIV treatment centres in 2004, which allowed each centre a total of € 91,791.30; this sum was accounted for by the HIV Monitoring Foundation.

HIV monitoring related projects

Additional income was obtained from the DAD study (Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs), the EuroSIDA study, and a number of (financially) smaller projects such as the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) and the case control study on lactacidosis and severe hyperlactatemia.

For the DAD study, additional data from patients are collected and are all quality controlled; in contrast, only 10% of the data collected for regular monitoring of HIV is routinely subjected to quality control. The HIV Monitoring Foundation contributed substantially to two data mergers, instead of one, for which a relatively significant sum was invoiced.

As requested by the Minister of Health, Welfare and Sport, the Foundation became responsible in 2005 for governing and administering the Amsterdam Cohort Studies. The 2005 budget for the Amsterdam Cohort Studies was set at € 475,000, and a letter of agreement was signed between the National Institute for Public Health and Environment and the HIV Monitoring Foundation. Eighty percent of this budget has been invoiced by the Foundation; the remaining 20% will be invoiced after approval of the final account for the year 2005 for this specific project.

Expenditures

Expenditures are of three types.

1. The donation to the HIV treatment centres for data collection and entry in the database. A sum of € 87,89 was transferred to the HIV treatment centres for each patient, except for those centres (AMC-UvA, OLVG, LUMC and Ziekenhuis Walcheren) that have outsourced data collection and entry to the Foundation. If a centre requested additional support from the Foundation to reduce backlogs in data collection and entry, the personnel costs incurred were subtracted from the contribution from the Foundation.

In total, € 107,216 was transferred to the HIV treatment centres to cover the costs for sampling and storage of patients' plasma. The plasma inventory has been improved during 2005 and can now be used for research projects.

2. Personnel costs. As in previous years and in line with our expectations, personnel costs were the largest expenditures for the HIV Monitoring Foundation for 2005. Expenditures were lower when compared to the planned budget for 2005 because of the inability to fill vacancies. On average, the workforce throughout 2005 consisted of 18.85 full-time equivalents (fte's) and differed from the budgeted 21.8 fte. To deal with the internal and external demand for data analyses, the Foundation actively recruited personnel for that purpose, which has resulted in the appointment of four new staff members since the end of 2005.

In addition to the expenditures for personnel, there were expenditures for licensing and maintenance of the database, as well as additional operating costs, including expenditures for detached and temporary staff.

3. Expenses regarding the Amsterdam Cohort Studies. In addition to the financial contributions of the three institutes involved (the Sanquin Foundation, the Municipal Health Service of Amsterdam, and the Academic Medical Hospital of the University of Amsterdam), the National Institute for Public Health and Environment (RIVM) substantially supports the Amsterdam Cohort Studies, for which the HIV Monitoring Foundation is now responsible. The basic support includes the maintenance of the collection of data and materials that has been obtained from HIV-infected patients since 1984 and the infrastructure for the follow-up of persons participating in studies on HIV incidence amongst homosexual men and amongst drug users. The money obtained from the RIVM is directly transferred to the participating institutes.

In addition in 2005, it has been decided to preserve funds for two projects:

- a. COHERE: a collaboration between 26 European observational cohorts
- b. Host Genetics: a project developed in collaboration with the Sanquin Foundation and the Academic Medical Centre of the University of Amsterdam (Prof H. Schuitemaker and Prof J.M.A. Lange).

It is concluded from the operating result that the total cost of activities were kept within the income of the Foundation.

Reserves

By the end of 2005, the total financial reserves of the HIV Monitoring Foundation amounted to € 798,557. Of those, € 473,512 are earmarked for six months' salary payment for personnel involved in the regular HIV registration and monitoring activities. The remaining € 325,045 are earmarked for activities involving the DAD study, COHERE, and the Host Genetics project.

Balance sheet as of 31 December 2005 after allocation of results

	2005 (€)	2004 (€)		2005 (€)	2004 (€)
ASSETS			LIABILITIES		
Fixed assets			Capital and reserves		
Tangible fixed assets	42,350	13,351	General reserves	473,512	300,505
			Earmarked reserves	325,045	72,610
	42,350	13,351		798,557	373,115
Current assets			Provisions		
Debtors and a accrued assets	194,807	52,345	Pension provision	0	59,874
Cash	1,285,829	592,015		0	59,874
			Short term liabilities		
	1,480,636	644,360	Current account AMC	0	50,021
			Current accounts HIV Treatment Centres Creditors	0	16,081
			Creditors	451,693	45,635
			Other short term liabilities and accrued expenses	272,735	112,985
	1,522,986	657,711		724,429	224,722
Total assets	1,522,986	657,711	Total liabilities	1,522,986	657,711

Profit and Loss Account 2005

	Result 2005 (€)	Budget 2005 (€)	Result 2004 (€)
Subsidy HIV Monitoring	2,111,200	2,111,200	1,971,134
Subsidy Amsterdam Cohort Studies	475,000	475,000	0
Subsidy DAD study	287,983	0	0
Expenses event-registration DAD study	0	0	16,081
Subsidy other projects	2,952	0	753
Subsidy Eurosidea	1,140	0	4,555
Total net revenue	2,878,275	2,586,200	1,992,523
Expenses material storage	107,216	107,216	92,249
Expenses data collection	443,965	443,965	393,939
Expenses software	27,393	27,393	24,938
Expenses office costs	11,416	11,416	10,552
Expenses Amsterdam Cohort Studies	474,996	475,000	0
Expenses event-registration DAD study	0	0	16,081
Personnel expenses	1,085,061	1,184,102	1,074,183
Depreciation on tangible fixed assets	8,567	0	1,079
Other operation charges	373,348	337,108	364,786
Total operating costs	2,531,962	2,586,200	1,977,807
Operating result	346,313	0	14,716
Financial income and expenses	27,867	0	22,220
Miscellaneous income and expenses	51,262	0	2,570
Result	425,442	0	39,505
Distribution of profit			
Dotation to general reserves	173,007	0	59,235
Mutation earmarked reserves DAD study	252,435	0	-19,730
	425,442	0	39,505

Organisatie

onal report

HIV Treatment Centres

In 2005, a total of 29 HIV treatment centres acknowledged by the Minister of Health, Welfare and Sport were reached; these comprised 22 HIV treatment centres, 3 HIV treatment subcentres, and 4 paediatric HIV treatment centres.

In total, 25 hospitals or hospital locations were involved:

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

Centres for the treatment of paediatric HIV and AIDS:
Emma Kinderziekenhuis, AMC-UvA, Amsterdam
Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU, Utrecht
Beatrix Kliniek, UMCG, Groningen
Sophia Kinderziekenhuis, EMC, Rotterdam

The HIV Monitoring Foundation has contracts with each centre or subcentre regarding the collection of demographic, epidemiologic, clinical, virologic, immunologic, and pharmacologic data for HIV-infected patients who are being followed in one of these hospitals.

Internal organisation of the HIV Monitoring Foundation

The organisation of the HIV Monitoring Foundation is subdivided into two units, one for patient data collection and quality control and one for data processing and analysis. This organisation has stabilised further during 2005.

The patient data collection and quality control unit encompasses the data collectors who have contracted with the HIV Monitoring Foundation. The unit coordinates all data collection and data entry activities of the Foundation. It registers inclusion and exclusion of patients through a database separate from the monitoring database; this administration is crucial to maintain an identification procedure that does not allow registered patients to be identified on a personal level. The group of data monitors who are responsible for the execution of the data quality control procedures are also part of this unit. Finally, the unit coordinates the data management, which is outsourced to Data Management Support (DMS). DMS is part of the Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics of the Academic Medical Centre of the University of Amsterdam.

The patient data and quality control unit is managed by Sima Zaheri. During 2005, an average of 5.68 full-time equivalents (fte) were assigned for data monitoring,

administration, quality control and coordination, and 6.56 fte were assigned to data collection by the Foundation's staff.

The data processing and analysis unit, covering epidemiology, statistics, and mathematical and analytical modelling, consists of 3.0 fte senior research staff. The unit is led by Frank de Wolf, Director of the HIV Monitoring Foundation. For much of 2005, the unit was substantially understaffed, with an average of 1.9 fte assigned. One assistant researcher was additionally appointed in the last quarter of 2005 to work on the AIDS fund grant (7014) project on 'Transmission of antiretroviral drug resistant HIV-1 and HIV-1 subtypes in recently infected and therapy naïve individuals in the Netherlands'. It is a collaborative project with the Municipal Health Service of Amsterdam (Dr M. Prins), where the grant is also administered. In addition, another research assistant started as of 1 October 2005 in a Ph.D. programme regarding "The impact of superinfection with HIV on the course of treatment and the epidemic". This programme is being carried out in collaboration with the Department of Infectious Disease Epidemiology (Prof G. Garnett) of the Medical Faculty of Imperial College in London, UK.

Since January 2006, the capacity of the senior research staff has improved and will reach its full strength in the second half of 2006. Two more assistant researchers joined the analysis team in February 2006. They are involved in two Ph.D. programmes, one focussing on the changes in the clinical course of HIV since the introduction of antiretroviral therapy, and the other on the natural history of HIV as a chronic infection that needs lifelong treatment. Both programmes have been developed and organised in collaboration with the Department of Internal Medicine (Prof J.M.A. Lange) of the Academic Medical Centre of the University of Amsterdam.

Besides the units for patient data collection and quality control and data processing and analysis, the HIV Monitoring Foundation has an office that includes the secretariat, financial and personnel administration and control, communication and information, and finally, the director. The office is supervised by the Foundation's controller, Danielle de Boer. The average number of personnel was 4.71 fte in 2005.

Of the total of 21.8 fte budgeted for 2005, an average of 18.85 fte (or 86.5%) was actually used. In addition, the HIV Monitoring Foundation covers the costs for a total of 10.8 fte handling data collection and entry who are appointed in the HIV treatment centres.

Database & data management

At the beginning of 2005, data entry screens were constructed to allow data collection from pregnant women and for concentrations of antiretroviral therapy (ART) drugs in plasma. Furthermore, all data entry screens were translated into English, and an international version of the HIV Monitoring Foundation (HMF) database was built for international use.

Some data entry screens (CDC events, adverse events, HIV transmission) were extended. In addition, 30 new validation procedures were built into the database to improve data-entry quality.

The overviews, graphics, and patient data reports in Microsoft were improved and extended. Besides the data sets mentioned above, in 2005 the Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics (CEB) of the AMC finalised the development of JavaScript Pages (JSPs) for the real-time generation of patient data overviews. These overviews have been in use in the treatment centres since mid-2005.

Adaptations in data collection

Data collection from HIV-infected children has continued in 2005, as has the collection of data from pregnant women that began in June 2004. Subsequently, the scripts for the collection of data were reviewed and modified.

In 2005, all available data on ART drug concentrations in blood plasma were retrieved from the UMC St. Radboud in Nijmegen and the Slotervaart hospital in Amsterdam. Up until 2004, ART drug concentrations in plasma of patients in almost every HIV treatment centre were assessed in the pharmacologic laboratories of these two hospitals, and subsequently, the retrieved data were imported into the HMF database. On 1 May 2005, the collection of the remaining data on ART drug concentrations began.

The collection of data on primary HIV infection, renal function, Pap smear and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) classification of cervical dysplasia/cancer, hepatic fibrosis, angina pectoris, cardiomyopathy, decompensation cordis and cardiac arrhythmia also began on 1 May 2005.

Finally, the criteria for classification of CDC diagnosis were updated.

Quantity of data collection

Data were collected from patients in the course of their regular follow-up and/or treatment. Data collection in the HIV treatment centres is organised so that follow-up data can be entered into the HMF database immediately upon each patient's visit. On the basis of the total number of each patient's registered visits in the database, it is possible to calculate whether the collection of data for that patient is entirely up to date.

Figure 1 displays the percentage of patients with a data collection backlog of a duration of more than or fewer than 365 days per HIV treatment centre. In the

calculation, the individual patient's frequency of visits was taken into account, on the basis of which the date of the most recent visit could be predicted. The difference between the registered actual date of the last visit and the predicted date of the last visit indicates the data collection backlog in days. Data were corrected for those patients lost to follow-up and for deceased patients. In Table 1, the average backlog in days is summarised per patient for those HIV treatment centres where there was a backlog in data collection for 10% of the patients.

A proven correlation exists between the extent of the backlog in data collection and entry and the availability of data collectors in 2005. UMCG, Groningen has the largest backlog in data collection, which remains a structural problem. At the end of 2005, HMF staff started to assist the data collector in the Slotervaart hospital to decrease the data collection backlog. Since October 2005, the HMF has taken over responsibility for the data collection in Arnhem. HMF staff will resolve the backlog in data collection in 2006.

Quality control (QC)

During 2005, the data monitors of the HMF reviewed data from 421 patients, including the data from 286 patients who were also being reviewed as part of the DAD study in relation to cardiovascular accident. Since 1 January 2006 the causes of death of all patients with HIV/AIDS have been reviewed in accordance with the international coding system in the CoDe (Coding of Death in HIV) project. Within the framework of the CoDe project, data from 124 deceased patients were also reviewed. On average, dedicated HMF data monitors visited their respective HIV treatment centres 4,5 times in 2005.

Data analysis showed a disproportionate number of registered double HIV infections (HIV-1 and HIV-2) in

the HMF database. Therefore, data for 151 patients regarding their history of HIV infection and transmission were reviewed in 2005.

Along with new procedures started in 2004 to improve data quality, item-specific protocols and lists for the collection of data on the history of HIV infection, HIV transmission, CDC events, and adverse events were made available through the Internet. The procedures for improving data quality were completed in 2005, and the data collectors were educated in new and updated protocols during the regional courses.

During 2005, an automated link was developed in the AMC that allows computerised laboratory data to be entered directly into the HMF database. This so-called “lab link,” prevents the occurrence of data entry errors, thus improving the quality of the laboratory data. This procedure was then prepared for implementation in other HIV treatment centres.

The quality of data entry in 2005 was assessed using information on data-entry discrepancies, which was generated in 2004 and 2005. Data were generated automatically through entry checks built into the database. Figure 2 shows in which data entry screens the most discrepancies were generated, with the discrepancies classified in four categories (error date, error value, missing value, and protocol deviation). The percentage of data-entry discrepancies as a factor of the total number of data points entered into the HMF database during 2005 (0,36%) was almost halved compared with that in 2004 (0,60%). Because of more stringent protocols for data collection of CDC events and adverse events, the proportion of discrepancies arising as a consequence of protocol deviation increased in 2005. In comparison with 2004, data collectors made fewer data-entry mistakes in 2005.

The quality of data collection and entry correlates with the professional knowledge of the data collector: HIV/AIDS consultants and dedicated HMF monitoring staff have, on average, a higher level of knowledge than staff who are not primarily data collectors.

To further improve the quality of data, several procedures were put in place in 2005:

- Data-consistency checks to select data for quality control
- Database technical procedures to analyse the results of quality controls
- Customized procedures based on the results of the quality controls to improve data quality
- Tools to improve the communication between the data analysis and QC units of the HMF in determining the priority of focus areas for data corrections and quality improvement of certain data.

Education

During 2005, regional Microsoft Access courses were offered to data collectors, HIV consultants, medical doctors, virologists, and other interested parties in the HIV treatment centres. The aim of these courses was to improve the individual’s skill in analysing his or her own data in the HMF Access data sets.

In April 2005, all data collectors were educated in new and updated protocols of data collection.

Finally, regional meetings were held for HIV consultants, virologists, microbiologists, HIV consultants, and data collectors in each of the five subdivisions where HIV treatment centres are located. The aim of these meetings was to gain feedback on the monitoring results of the respective centres and to compare these to the national

results. In addition, data collection and monitoring issues were discussed, and agreements were made to further improve the local monitoring in the centres.

Monitoring Report

Through 31 December 2005, a cumulative total of 12098 patients were registered with the HIV Monitoring Foundation (Table 2), an increase of 1515 (14.3%) compared to 2004. Included are 195 patients monitored in the St. Elizabeth Hospital in Willemstad, Curacao, the Netherlands Antilles. Of the total number of patients, 11123 (92%) were registered as alive and 965 (8%) as deceased. AIDS was diagnosed in 3483 (28%).

The number of patients actively monitored through 2005 was 9594 (79%), including 25 patients who died in 2005. No data were obtained after 31 December 2004 from 1654 patients (14%), and in total, 850 patients (7%) died before 31 December 2004.

Patients for whom no data were obtained during 2005 are not, per se, lost to follow up. Table 2 shows substantial differences in these numbers amongst HIV treatment centres, and these probably are the result of a backlog in data collection and entry. There are significant backlogs for the UMCG, VUMC, MCH Westeinde and the Rijnstate hospital, showing no recorded data for more than 20% of patients in 2005.

The backlog in the UMCG is worrisome, because it has existed for several years and has become structurally high: in 2005, no data were collected and entered in the national monitoring database from 60% of the patients being followed. The VUMC is now directly supported by the HIV Monitoring Foundation data collection and entry staff. Recently, a staff member of the Foundation has been appointed to take over the data collection and entry of the Rijnstate Hospital.

With regard to the paediatric HIV treatment centres, a relative backlog exists for the Wilhelmina Children's Hospital because the data for 6 patients registered at the beginning of 2005 have still not been entered into the national database. Since the decision to start collecting data at Sophia Children's Hospital was not taken until late in 2005, this site has a high percentage of no follow-up information.

The number of new patients infected with HIV was 1495 in 2005 (Table 3), including 188 patients registered in Curacao. Twenty-five (1.7%) of the newly included patients died in 2005, and 235 (15.7%) were diagnosed with AIDS. Follow-up data are available from all new patients in 2005.

A total of 210 (1.7%) of the patients have objected to inclusion of their data in the national monitoring database. There are no substantial differences per centre in the percentage of patients withholding their consent, except for those hospitals where an informed consent rather than an opting-out procedure is used for patient inclusion.

Registration of HIV infected adults

Of the 1495 new patients with HIV infection registered in 2005, 1108 (74.1%) were male and 387 (25.9%) female. Amongst the total group of 12098 patients, 11979 (99.0%) were older than 12 years, 2777 (23.2%) were female, and 9202 (76.8%) male. A total of 965 (8%) of the patients died, and 3483 (28.8%) of the patients were diagnosed with AIDS. In 2005, 9594 (79.3%) of all the registered patients were in active follow-up; 2259 (23.5%) were women, and 7335 (76.5%) men. In 2005, the median age of the HIV-infected population registered in the national monitoring database was 42 (IQR, 35-49) years.

Registration of HIV-infected children

As of 31 December 2005, a total of 128 children, 67 boys and 61 girls, aged between 0 and 12 years, were registered as HIV-infected, and mother-to-child transmission was the route of infection in all. The distribution according to the year of diagnosis (i.e., year of birth) is known for 105 children and depicted in Figure 3. For 2005, only 1 case of mother-to-child transmission was registered, in contrast to a total of 11 in 2003 and 9 in 2004. This decrease in mother-to-child transmission may result from the screening programme for all pregnant women that was started in 2004/2005. Sixty-four percent of the children were born in the Netherlands, and 27% in sub-Saharan Africa; in 66% of the children sub-Saharan Africa is the mother's region of origin.

In addition to the younger age group, 66 teenagers (20 boys and 46 girls) ranging from 13 to 20 years of age were registered as HIV-infected. Sexual transmission is the most frequently recorded mode of transmission in this group. Seventeen percent of the teenagers were of Dutch origin, and 29% were infected in the Netherlands. In contrast, 73% of the patients originated from sub-Saharan Africa, and 50% were infected in their region of origin.

Registration of infected pregnant women

A total of 997 pregnancies were registered in 747 HIV infected women. In 55% of the cases, HIV was diagnosed before the start of the pregnancy or during the first three months of it. In the remaining 45% of the women, HIV was diagnosed later in the pregnancy. Most of the women were 18 to 34 years old when HIV was diagnosed. Antiretroviral combination therapy was started before the onset of the first pregnancy in 26%, during the pregnancy in 44%, and after the first pregnancy in 23%. In 15% of the patients, the duration of the pregnancy was less

than 26 weeks. The transmission route of HIV amongst the pregnant women was largely through heterosexual contact (93%), and 61% of the women originated from sub-Saharan Africa.

Monitoring of HIV-infected adults

The median follow-up of the population of infected adults is 5.4 years; for men it is 5.8 years, and for women it is 4.2 years. In 2005, the average frequency of follow-up visits was 2.8 (SD, ± 2) per year. The median number of days between visits to the outpatient infectious disease clinics was 106, and the median number of days between plasma HIV-RNA or CD4 cell measurements was 119. These frequencies have declined since 1998 and differ between transmission risk groups. Frequencies were lower for intravenous drug users compared with those for homosexual men. Frequency differences were associated with the presence of AIDS and with the previous CD4 or HIV-RNA measurement results. In addition, there is substantial variation in frequency of patient visits between treatment centres.

The majority of HIV-infected patients still live in the western part of the country; 74% of the patients are being monitored in one of the centres in the Amsterdam, The Hague, Rotterdam, and Utrecht region, which is also known as the Randstad.

In contrast to previous years, when the number of newly diagnosed HIV cases appeared to have stabilised at approximately 800 cases per year, the number of newly diagnosed cases increased in 2005 to 1284. The relative distribution between cases of HIV in men and in women in the year of diagnosis has changed from 85% cases in men and 15% in women in 1996 to 70% in men and 30% in women in 2000. In 2005, 77% of the newly diagnosed HIV cases were in men.

The HIV-RNA plasma concentration at diagnosis had a median of 4.3 log copies/ml. According to the year of diagnosis, there was a small but steady decrease from 4.8 log copies/ml in 1998 to 4.6 log copies/ml in 2005. The HIV-RNA concentration in plasma obtained from infected women had a median of 4.4 log copies/ml, which was significantly ($p < 0.0001$) lower compared to that in men (median 4.9).

Changes in HIV-RNA plasma concentration in the population since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in 1996 are depicted in Figure 4. After the start of HAART, levels of HIV-RNA in plasma fell to < 500 copies/ml in 80 to 90% of the antiretroviral therapy-naïve patients. Antiretroviral therapy-experienced patients slowly reached similar levels after starting HAART, i.e., in 2005, 70 to 80% of these patients had plasma HIV-RNA concentrations < 500 copies/ml. In untreated patients, only 10% reached levels < 500 copies/ml; however, this percentage is heavily influenced by the lack of recent data. Only 40 to 60% of the patients treated with a non-HAART regimen reached plasma concentrations < 500 copies/ml (Figure 5). There were no differences between men and women.

The median CD4 cell count at the time of HIV diagnosis was 290 cells/mm³ for the total population. Women had a slightly higher number (300 cells/mm³) as compared to men (288 cells/mm³). CD4 cell counts at diagnosis increased over time from a median of 260 cells/mm³ in 1996 to 300 cells/mm³ in 2005.

CD4 cell numbers in the HAART-treated population increased in both antiretroviral therapy-naïve and ART-experienced patients (Figure 6), reaching a plateau of 450 cells/mm³ in 2001. Also, amongst the non-HAART-treated patients, CD4 cell counts increased to similar levels during the same time period. CD4 cell counts

over time amongst non-treated patients were stable at 450 cells/mm³ (Figure 7).

Eighty percent of the population in active follow-up in 2005 was treated with HAART; 62.7% starting HAART were therapy-naïve, and 17.3% had prior experience taking non-HAART antiretroviral drugs. The most popular initial HAART regimens are summarised in Table 4. AZT + 3TC as the backbone in the HAART drug combination has lost its first position and has been replaced by the combination of 3TC + TDF and FTC + TDF (once a day). Most of the patients currently use EFV as the third antiretroviral drug in the HAART combination.

The rate of HIV-related morbidity has declined since the introduction of HAART in 1996, and the 2005 figures closely resemble those of 2004 (1.49 versus 1.47 per 100 person-years). The mortality rate has declined slightly declined from 1.7 per 100 person-years in 2004 to 1.5 in 2005.

Monitoring of resistance

The virology laboratories of six HIV treatment centres offer genotypic resistance testing through isolation of viral RNA from plasma and subsequent production of nucleotide sequences of the RT gene and the protease gene of HIV. Mutations associated with resistance to antiretroviral drugs are detected by comparing sequences to the consensus sequence. Out of a total of 4133 sequences of HIV RT and protease generated and registered with the HIV Monitoring Foundation, 630 were obtained in 2005 (Table 5). No sequences were obtained in 2005 from the virology department of the University Medical Centre, St. Radboud, Nijmegen.

-Resistance-related mutations were found in HIV RT or protease sequences isolated from plasma taken from

8.4% of the patients from whom an available sample was collected shortly after the primary infection. Primary infection with a drug-resistant HIV strain became less prevalent and decreased from 24% in 1994 to 6% in 1996. Since then, the prevalence per year has varied between 0 and 15%, owing to the limited number of registered recent cases of HIV infection. Through 1996, resistant HIV was transmitted in 18% of the total of recently infected patients; after 1996, this number declined to 6%.

In 2005, the first HIV strain resistant to multiple drugs, indicating a loss of sensitivity to both nucleoside and non-nucleoside HIV-RT inhibitors as well as protease inhibitor,s was isolated from a patient registered in the national observational cohort.

In plasma samples obtained from patients at the time of their HIV diagnosis and before the start of antiretroviral treatment, drug-resistant HIV was found in 5.9% of cases. Most of the patients received the diagnosis after 2002. The number per year varied between 0 and 8%.

Virologic failure during HAART became less frequent amongst ART-experienced patients, decreasing from 39% in 1996 to 18% in 2005. The opposite was seen amongst antiretroviral therapy-naïve patients. During the same period, virologic failure rose from 7% in 1997 to 10% in 2005. Resistance to at least one of the antiretroviral drugs used occurred in 80 to 90% of the patients who did not respond to HAART and who had plasma tested.

Registration and monitoring in Curacao

Data collection and entry for patients living in Curacao started during the last quarter of 2005. These patients are followed and monitored in the St. Elisabeth Hospital in Willemstad. Since then, 195 patients have been

registered, of which 125 (64%) are men and 70 (36%) women. The majority (78%) originate from the Netherlands Antilles, and a substantial portion of the remainder (14%) are from Haiti. Heterosexual contact was the main transmission route for 52% of the men and 96% of the women.

In the first half of 2006, the first results regarding the effect of antiretroviral treatment, the changes over time during the follow-up of these patients, and a comparison of the course of infection in Antillean patients living in the Netherlands Antilles and that in those in the Netherlands will be presented during a joint workshop.

Registration programme

Survival

The HMF has developed a model that predicts survival probabilities for patients with HIV who have been treated with HAART; the model uses the virologic and immunologic responses obtained after 24 weeks of therapy. It has shown that the mortality rate compared to the general Dutch population is still large, although it is comparable to the mortality rate observed amongst people with other chronic diseases such as diabetes. On the basis of this model, the Dutch Association of Insurers published a report in April 2005 advising its members about offering life insurance to HIV-infected patients. For a substantial number of patients, obtaining life insurance is now possible.

Blips

In a population successfully treated with HAART, we looked at the occurrence of periods of a temporal increase in the reproduction of HIV. One or more such periods were found in 31.7% of 4838 patients who were continuously treated with HAART. A small fraction of those patients (6.5%) had at least one viral-load

measurement exceeding 1000 copies/ml. Additional analyses showed that RNA values above 1000 copies/ml are often associated with changes in therapy and the occurrence of resistance. During periods in which the viral load remained between 50 and 1000 copies/ml, there were almost no changes in therapy. However, the observance of a “blip”, i.e., a viral load between 50 and 1000, increased the probability of seeing another blip at the next viral load measurement. In addition, the number of CD8 T-cell counts were elevated during periods of blips. This finding indicates that blips cannot be explained as only the result of a variation in the viral load assay.

Predictors for progression to death/AIDS

Demographic and clinical characteristics of 6000 therapy-naïve patients, who started HAART between 1 July 1996 and 31 December 2004 were analysed for an association with the time to death and new AIDS-defining events. During 24074 person-years of follow-up, 314 patients died, and 546 patients had a new AIDS-defining event. In patients with a pre-HAART CD4 cell count of <200 cells/mm³, the risk of dying within three years of starting HAART was more than twice that of patients with 200-350 cells/mm³. Other predictors associated with an increased risk of death were older age, AIDS diagnosed prior to beginning HAART, and infection through intravenous drug use. Furthermore, a lower pre-HAART CD4 cell count and infection through intravenous drug use were associated with a shorter time to a new AIDS-defining event. Finally, the patients born in countries other than the Netherlands had a shorter time to the development of AIDS than the patients born in the Netherlands.

Course of CD4 cell numbers

A subgroup of 456 antiretroviral therapy-naïve patients who had been on HAART for at least 7 years were selected for the study of long-term changes in

the number of CD4 cells. A rapid increase in the median CD4 cell count during the first six months after commencing HAART was found. The increase in CD4 cell count became gradually smaller as the duration of HAART lengthened. Five to seven years after the initiation of HAART, the median CD4 cell counts increased only in the patients who had had fewer than 350 CD4 cells/mm³ pre-HAART. The median CD4 cell count after 7 years of therapy was 434 cells/mm³ in patients who had had a CD4 cell count at the start of HAART of <50 ; the median was 515 in patients whose count was 50-200 at the start; it was 680 in patients whose count was 200-350 pre-HAART; it was 860 in patients with a count of 350-500 at the start, and 840 in patients with a count at the start ≥ 500 cells/mm³. A subject of further investigation will be to determine to what extent the increase depends on suppression of the virus to below detectable limits.

Triple NRTI

Interest has arisen in reducing exposure to HIV protease (PI) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) because of the severe toxicity of those drugs. A combination of three nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) has the advantage of simple administration, a beneficial effect on lipid levels, and less drug-drug interactions. Immunologic, virologic, and toxic outcomes for therapy-naïve patients starting AZT-3TC in combination with ABC, EFV, or NVP were compared. The time to plasma HIV-RNA <50 copies/ml did not differ amongst the three groups, but the time to a rebound >50 copies/ml was significantly shorter in patients starting HAART with ABC as compared to those on NVP or EFV. Triple NRTI combinations as maintenance therapy were further investigated in another study. Patients with suppressed viral replication (HIV-RNA plasma levels <50 copies/ml) when treated with a PI or NNRTI-based regimen and subsequently

switched to a triple NRTI combination were selected. Total cholesterol and triglyceride levels improved after the switch. Risk of virologic failure was low in patients who switched to AZT-3TC-ABC, came from the Netherlands, and had a high CD4 cell count prior to the switch.

Tuberculosis

During 13131 person-years of follow-up, 63 patients were diagnosed with tuberculosis after beginning HAART (an incidence of 4.80/1000 person-years). The incidence was lower in patients originating from Western countries (2.00/1000 person-years) as compared to patients originating from sub-Saharan Africa (14.3), Latin America and the Caribbean (7.2), or Asia and North Africa (8.0). The incidence was highest during the first three months after starting HAART (22/1000 person-years of follow-up) and declined with a longer duration of HAART use. With the use of a Poisson regression model, incidence was independently associated with country of origin, pre-HAART CD4 cell count, and the time since the start of HAART.

National collaboration

RIVM (Dr M. van der Laar)

RIVM receives data regarding registration of new HIV infections within the framework of the national HIV registration and surveillance programme coordinated by RIVM.

The Amsterdam Cohort Studies (Dr M. Prins, GGD-Amsterdam, Prof Dr H. Schuitemaker, CLB-Sanquin; Prof Dr B. Berkhout, Department of Human Retrovirology, AMC; Prof Dr J.M.A. Lange, Department of Internal Medicine, AMC)

The HMF arranges the collection of clinical follow-up

data, in particular, that of men with homosexual contacts participating in the cohort study.

GG&GD Amsterdam (Prof Dr R.A. Coutinho, Dr M. Prins)

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

International collaboration

DIDE: Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE), Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK (Prof. Dr. Brian Spratt).

An agreement on scientific collaboration has been in place between DIDE and the HMF since 2002; the focus is the DIDE's statistical and mathematical support of the HMF for analysis of observational cohort data and execution of the HIV registration programme. An important goal of the DIDE research programme is to obtain more insight into the interplay of variables that determine the typical progress of infection in a host, as well as into those 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. Collaborative studies were performed to investigate the influence of the frequency of visits on the outcome of observational studies, the differences in therapeutic

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

ART-CC: The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration (coordinated by Prof. Matthias Egger, Department of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland).

An international collaboration between (at this time) 15 cohort studies in Europe and North America, ART was initiated to assess the prognosis of therapy naive patients starting HAART. Dr. Frank de Wolf is the principal investigator for this collaboration for and on behalf of the HMF.

DAD: The Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs (Coordinated by Prof Dr D.J. Lundgren, Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark).

This collaboration between several different observational clinical cohorts focuses on the early recognition of cardiovascular problems that might result from HIV treatment with antiretroviral agents, in particular protease inhibitors. Prof. Dr. Peter Reiss (Department of Internal Medicine, AMC, Amsterdam) is the principal investigator for this study on behalf of ATHENA/HMF.

WHO-European Regional Office.

In 2005 the Regional Office of the World Health Organisation in Copenhagen asked for support in the setting up and implementation of HIV registration and monitoring, as well as for the training of personnel, especially in Eastern European countries and countries in Central Asia.

Scientific o

output 2005

In 2005, 10 research proposals requiring data from the ATHENA national observational cohort were submitted by 7 research groups or organisations. In addition to the scientific report 2005, 10 papers for which HIV monitoring data were used were published in peer-reviewed journals. Five abstracts were accepted for three meetings and conferences.

Overview of research projects

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

Date of approval: June 17th, 2005

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

Objectives: Study objectives

1. To analyse temporal trends in the prevalence of transmission of drug resistant mutations and HIV-1 subtypes in (1) recently infected individuals with a blood sample available close to the documented date of HIV seroconversion and (2) other therapy-naïve persons in the Netherlands.
2. To identify, in real time, other potential risk factors (e.g., risk group, age, fitness of resistant strain) for transmission of resistant strains and subtypes and to evaluate associations between viral subtypes and drug resistant mutations in both groups.
3. To analyse the prevalence of resistance among treated HIV-infected individuals in relation to prevalence and incidence rates among recently infected and therapy-naïve individuals.

Summary: After infection with a resistant HIV strain, no evolution of RT mutations 41L, 69D, 69N, 190S, 210W, 215L, 215C, 215E and 219Q was observed. In the

protease gene, resistance mutations 84V and 90M were stable. A comparison of the CD4 cell count of the evolving and stable cases at the time of the first sequence after seroconversion revealed no statistically significant difference. Interestingly, a lower CD4 cell count was observed in the group without evolution at the time of the second sequence. These results, together with the apparent pressure to mutate at the resistance-associated positions, exemplify the decreased fitness of viruses carrying either 215Y/F, 70R or 184V. Results of preliminary modelling on the HIV epidemic in the Netherlands suggest that both changes in risk behaviour and the widespread use of HAART in 1996 decreased R_0 , but that R_0 at present is still borderline (approximately 1). Few new infections come from the population not responding to treatment, which suggests why resistant transmission is still limited.

Progress: Study objectives 1, 2, and 3 are yet only partly answered. In the first study of the project (Bezemer et al, AIDS 2004), we evaluated the transmission of drug resistant HIV-1 and non-B subtypes in Amsterdam. In the past year, data collection has been continued and extended to all of the Netherlands (see below for more details of retrospective and prospective data collection). In 2006, the remaining retrospective and prospective samples of recent infections will be sequenced, and the results will be published. Potential risk factors for transmission (of resistance) will be identified, and through data comparison and modelling, insight will be gained into the relation between the prevalence of resistance among the treated population and transmission of (drug-resistant) HIV.

I04046: Predictors of frequencies; key characteristics of observational data obtained from HIV-infected patients participating in the national cohort on AIDS Therapy Evaluation in The Netherlands (ATHENA).

Date of Approval: July 8th, 2004.

L.A.J. Gras, J. Griffin, A. Ghani, A. van Sighem, J. Prins, F. Kroon, F. de Wolf

Objectives: The goal of the project was to identify determinants of follow-up frequency (clinical visits, CD4 cell counts, and plasma viral load measurements). Given these determinants, we studied the effect of ignoring differences in follow-up frequency on estimates of standard analyses performed in HIV research, such as the time to an increase in CD4 cell count/mm³ or the time to plasma viral load below detectable levels. Another possibility is to study differences in AIDS and mortality and viral rebound rates between hospitals with low or high follow-up frequency as identified in the analyses described below. A lower rate of viral rebound in hospitals with a high follow-up frequency would suggest that a high follow-up frequency is of benefit to the patient. The design of such a comparison needs more discussion.

Methods: All visits to the outpatient clinic by treated and untreated adult HIV-infected patients included in the ATHENA observational cohort from one year after entry up until 31 December 2003 were selected. For the analysis of the time between measurements of CD4 cells and viral load, levels from one year after the start of HAART up until 31 December 2003 were selected. The number of days between visits/measurements was modeled using log-logistic accelerated failure-time models, including a gamma frailty term for each patient. Possible predictors were: demographic characteristics; the year of the visit/measurement and the year of the registration/start HAART; CD4 cell count and plasma HIV-RNA level at the previous visit; CDC-C status; clinical trial participation; therapy

status; the time since HIV diagnosis; and the treatment centre.

Results: In total, 50141 visits by 5605 patients and 75197 CD4 cell counts and 79467 viral load measurements from 5918 patients were analyzed. Reported results apply to the analysis of time between clinical visits, but predictors acted similarly on the time between viral load and CD4 cell counts. The median time between visits (MTBV) was 91 days. MTBV was 0.65 times shorter (95% CI, 0.63-0.68) during trial participation than between regular visits.

The MTBV was 1.07 (1.02-1.12) times longer for men than for women and for intravenous drug users 1.11 (1.03-1.19) times longer than for men having sex with men. Follow-up frequency was not significantly different with respect to region of origin or age. A lower CD4 cell count and a higher plasma viral load at the previous visit was associated with shorter MTBV, whereas patients never having been diagnosed with symptomatic HIV had a longer MTBV. MTBV was 0.76 (0.75-0.78) times shorter when regimens had changed, and interruption of HAART resulted in a MTBV 1.16 (1.11-1.22) times longer than when HAART was used continuously. On the other hand, time between CD4 cell counts was shorter during therapy interruptions than when HAART was used continuously.

Analysis of the calendar year of registration and of clinic visit independently resulted in a lower MTBV in the more recent calendar years; for example, in 2000 a MTBV of newly registered patients was 0.73 times shorter than that in 2002. Considerable differences in time between clinical visits between hospitals were found. Finally, some hospitals had a policy of obtaining a CD4 cell count at every visit whilst viral load was measured at every other visit.

Conclusions: The frequency of follow-up visits of HIV-infected patients to outpatient clinics and the frequency of CD4 cell count and viral load

measurements have declined in recent calendar years. Moreover, gender, route of transmission, disease status, continuous or discontinuous HAART use, and treating hospital are associated with differences in follow-up. Observation of events such as undetectable plasma viral load or increase in 100 CD4 cell counts from baseline depend on follow-up frequency. Comparisons of the time to endpoints dependent on the frequency of follow-up between patients with lower versus higher CD4 cell counts or between patients in earlier versus recent calendar years could result in biased estimates when interval censoring is not taken into account.

Instead of quantifying the bias by not taking into account the interval-censored nature of endpoints as the time to undetectable viral load, we plan to study whether the mortality rates from AIDS at hospitals with a low frequency of follow-up differ from those at hospitals with a high follow-up frequency.

I03347: Adverse events during treatment of HIV-TBC co-infection in the Netherlands during 1997-2004.

Date of Approval: April 20th 2004.

J.G. den Hollander, R. van Aalsburg, S. de Marie, M.E. van der Ende, J.T.M van der Meer, K.Brinkman, M.M.E. Schneider, M.E.E. Kasteren, F. de Wolf.

Achtergrond: Co-infectie van HIV en TBC komt in Nederland steeds vaker voor. Het tegelijkertijd (simultaan) behandelen van HIV en TB plaatst ons voor een scala aan problemen. Het is niet duidelijk wat het ideale moment is om te starten met HAART bij een patiënt die behandeld wordt met tuberculostatica.

Methoden: In het SHM cohort werd mbv een retrospectieve studie het vóórkomen van levertoxiciteit, Aids-defining events (ADE), Immune Reconstruction Inflammatory Syndrome (IRIS), falen op HAART en mortaliteit vergeleken tussen drie patiënten groepen.

De eerste groep werd samengesteld uit simultaan (HAART en tuberculostatica) behandelde patiënten. De tweede groep bestond uit patiënten bij wie de behandeling met HAART werd uitgesteld tot ná het voltooiën van de behandeling met tuberculostatica (sequentieel). De derde groep werd al behandeld met HAART op het moment van het stellen van de diagnose TB (experienced).

Resultaten: Totaal werden 302 patiënten uit 22 Nederlandse ziekenhuizen in de studie opgenomen. 131 patiënten werden simultaan behandeld, 93 sequentieel en bij 78 patiënten werd HAART gecontinueerd (experienced). ADEs werden het meest frequent in de simultaan behandelde groep waargenomen (16% vs 7.6% en 9%). Corticosteroiden gebruik (IRIS) werd meer toegepast in de simultaan behandelde groep ten opzichte van de sequentieel behandelde groep (7.6% respectievelijk 1.4%, $p=0.05$). Falen op HAART trad (niet significant) vaker in de simultaan behandelde groep op vergeleken met de sequentieel behandelde (22.1% vs 14.9%). In de sequentieel behandelde groep overleden geen patiënten. In de simultaan behandelde groep 7. Daarvan hadden er 6 een CD4 getal lager dan 100 x106/l.

Beschouwing: De slechte uitkomsten bij de simultaan behandelde patiënten groep zijn mogelijk te wijten aan het retrospectieve karakter van de studie. Dit uit zich in een significant lager mean CD4 getal van de simultaan behandelde groep (100 x 106/l) ten opzichte van de sequentieel en experienced behandelde patiënten (161 en 171 x 106/l) ($P<0.001$).

Onze bevindingen lijken uitstel van het starten van HAART tot ten minste 2 maanden na het starten van tuberculostatica te ondersteunen.

Conclusies: In deze retrospectieve studie hadden patiënten die simultaan voor HIV en TB behandeld werden slechtere uitkomsten dan experienced en sequentieel behandelde patiënten.

I05006: Epidemiology and pathology of HIV coinfection with Hepatitis B and C.

Date of Approval: January 13th, 2005. I.M. Hoepelman, C.A.B. Boucher, J.E. Arends, F. de Wolf, L.A.J. Gras.

Objectives: Zowel HIV als ook hepatitis B en C (HBV en HCV) infecteren wereldwijd miljoenen mensen. In Nederland zijn er per 1 augustus 2004 9732 HIV patiënten geregistreerd waarvan 77% van het mannelijke geslacht. Binnen het EuroSIDA cohort wordt de prevalentie van co-infectie met HCV en HIV in Europa geschat op 34% overeenkomend met resultaten uit de Verenigde staten. Uit het Swiss cohort-onderzoek en het Baltimore cohort-onderzoek blijkt dat de patiëntencategorie met het hoogste risico de intraveneuze druggebruiker is. Hier ligt het percentage co-infecties HIV/ HCV tussen de 80-90%. Uit een recente publicatie van Ruys et al. blijkt dat van de 6000 Nederlandse HIV positieve patiënten 8% HCV-antistoffen heeft [7]. Met betrekking tot de prevalentie van hepatitis B in de Nederlandse HIV populatie is er weinig bekend. Uit het EuroSIDA cohort bleek een prevalentie voor HBsAg+ van 9%. Uit een grote Amerikaanse studie blijkt een prevalentie voor chronische hepatitis B van 7,6% voor ongevaccineerde HIV patiënten. Sinds de introductie van HAART in 1996 is de levensverwachting van HIV-patiënten fors toegenomen. Als gevolg hiervan worden levergerelateerde aandoeningen zoals levercirrhose, leverfalen en hepatocellulair carcinoom klinisch steeds belangrijker. Hepatitis gerelateerde leveraandoeningen zijn nu de belangrijkste oorzaak van overlijden in deze subgroep van patiënten.

Methods: Er zijn query's gemaakt gericht op het onderzoeken van de mate van registratie hepatitis B en C in de SHM database. De uitkomsten zijn gerapporteerd in de commissie vergadering van september 2005.

In de database van de stichting HIV Monitoring

Nederland worden naast gegevens met betrekking tot HIV ook data verzameld over hepatitis B en C. Zowel antistof-bepalingen als ook virale load bepalingen worden geregistreerd. Uit deze voorlopige analyses kan geconcludeerd worden dat de prevalentie van hepatitis B onder de HIV geïnfecteerde patiënten in NL vergelijkbaar is met die van gerapporteerde patiënt-cohorten in de rest van Europa en de Verenigde Staten. Wat betreft hepatitis C geldt dat de prevalentie beduidend lager ligt in vergelijking met de ons omringende landen en de VS. Echter wat ook opvalt is dat er van veel patiënten gegevens ontbreken. Of deze gegevens zijn in de kliniek niet bepaald danwel ze zijn niet in de database ingevoerd. Co-infecties bij HIV patiënten met hepatitis B of C zijn de laatste jaren steeds belangrijker geworden. Hepatitis gerelateerde leverziekten veroorzaken een hoge mortaliteit in deze patiënten-populatie. Het is daarom belangrijk om een helder beeld te krijgen van de epidemiologie van HIV co-infecties in Nederland. Nauwkeurige registratie in de SHM database is daarvoor een voorwaarde.

I04045: Incidence of tenofovir-induced renal toxicity in the HMF cohort.

Date of Approval: May 1st, 2004.

B. J.A. Rijnders, L.A. Gras.

Objectives: The goal of this retrospective observational study was to measure the incidence of any form of renal toxicity during the administration of tenofovir-containing HAART. Since a substantial number of cases of renal toxicity would be available in the SHM database, we planned to do a case-control study to look for predictors of tenofovir-induced renal toxicity.

Methods: For this analysis we started with all SHM patients who had ever been treated with tenofovir (N=1480) by the end of 2004. Of these patients, a total of 340 stopped tenofovi, 110 for toxicity and 230 for other reasons.

The adverse event codes K6, L23, L27, L30, Kx, K14, K16 and Lx were used to find patients with possible renal toxicity. Forty-nine stopped tenofovir for one of the selected adverse event codes. In 36 of the 49 patients, it was difficult to draw conclusions about renal toxicity caused by tenofovir-containing HAART because of insufficient data, the adverse event code resulting from non-renal toxicity, and confounding factors. We concluded that in 13 patients tenofovir was a possible contributing factor. In 8 of these 13 patients, there was a sharp rise in serum creatinine levels that was associated in time with the start of tenofovir. In these 8 patients, the levels returned to baseline or markedly improved after tenofovir was stopped. Several limitations of these data have to be explained. First of all, tenofovir rechallenge was not done in any of these patients, and therefore, tenofovir as the cause of the renal toxicity remains unconfirmed for all.

Second, in the SHM database creatinine values were not systematically registered before May 2005, and therefore, a subtle increase in glomerular filtration rate cannot be detected.

Third, in 1040 treatment-naïve or treatment-experienced patients with HIV infection from 3 randomized clinical trials, the incidence of nephrotoxicity was low and identical in both the tenofovir-containing and control groups. For example, an increase above 2.0 mg/dl was observed in 2 of 296 patients in both groups in the study of 903 patients (JAMA Vol. 292 No. 2, July 14, 2004). It is important to note that all 1040 patients had a baseline creatinine clearance >60ml/min. The prescribing information states that for patients with a creatinine clearance <50 ml/min the dosing interval should be increased to every 48 hours for 7 days. No safety data are available in patients with renal dysfunction who received tenofovir in accordance with these dosing guidelines.

Conclusions: In conclusion, it was difficult, if not impossible, to reliably estimate the incidence of

tenofovir-associated renal toxicity in patients from the SHM cohort. The estimate of the minimum number of patients that experienced tenofovir-induced renal toxicity was 8 to 13 of 1480 and was too small to perform a case-control study.

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

Date of Approval: June 8th, 2004.

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

Objectives: In the Netherlands, the proportion of heterosexuals among the HIV-infected population is rising, with a large proportion originating from Surinam, the Netherlands Antilles, and Aruba. Previous molecular epidemiologic research suggested that the increase in heterosexually HIV-infected population might be explained partly by an increased importation of HIV from Surinam and the Antilles. At present, detailed data on the HIV risk in the country of origin are lacking.

The project comprises a population survey and a molecular epidemiologic study. The project aims to investigate (1) the risk of heterosexual HIV transmission among persons coming from Surinam and the N. Antilles on visits to their country of origin and (2) the spread of HIV in this population by comparing HIV strains circulating in the Netherlands with HIV strains circulating in Surinam and the N. Antilles.

Specific research questions are:

1. What is their sexual behavior during visits to the country of origin and in the Netherlands? What are the determinants of the risks of sexual behavior?
2. Are there indications for virus exchange between Surinam or the N. Antilles and the Netherlands?

Research Question 1

Saliva samples and epidemiologic data will be collected on the basis of the results of an anonymous HIV survey in collaboration with the RIVM circulated in various regions in the Netherlands among persons originating from Surinam, the N. Antilles, and Aruba. So far, more than 2000 participants of Surinamese and Antillean origin have been interviewed in the Netherlands. For this study we do not use data collected by the HMF.

Research Question 2

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

In the Netherlands, samples and epidemiologic data from recently diagnosed HIV-infected persons of Surinamese, Antillean, and Dutch origin were collected at various HIV treatment centres in Amsterdam, Rotterdam, and the Hague. The remaining samples and epidemiologic data were collected in Surinam and the Antilles.

So far, 94 samples have been genotyped (env, gag, and pol) and phylogenetically analysed. The collection of samples and epidemiologic data in Surinam (n=37) and in the Netherlands (n=57) is finished. The collection of samples in the N. Antilles is also completed, and we will receive the epidemiologic data in February 2006. For comparison and more in-depth phylogenetic analyses, 100 protease and RT sequences obtained through the HMF were included. Preliminary results showed virus exchange between Surinam and the Netherlands. The majority of the sequences from Surinam were subtype B (99.9%).

105514: Analysis of the enfuvirtide cohort in The Netherlands.

Date of approval: October 27th, 2005.

I.M. Hoepelman, C.A.B. Boucher, A.M.J. Wensing, Martiene Riedijk, M. Kuipers, K. Brinkman, J. Prins, M.E. van der Ende, P. Koopmans, R. Ten Kate, H. Nottet, R. Schuurman.

Background: In 2003 the fusion inhibitor enfuvirtide (T20, Fuzeon) was registered in the U.S.A. and Europe as a new medication in the treatment of patients with HIV-1. This drug is the first of a new class of antiretroviral drugs, entry inhibitors, to be used in a clinical setting. It is prescribed as a part of the antiretroviral drug regimen in patients who did not respond to previous antiviral therapy.

Aim of Study: This study aims to retrospectively describe the Dutch cohort of patients that has used enfuvirtide for at least six weeks and to investigate the outcome of that therapy in terms of CD4 cell count, viral load, therapy history, adverse events, and possible premature cessation of treatment. Furthermore, this study will compare the outcomes with similar international studies to investigate any significant differences in use and/or outcome of enfuvirtide therapy. Finally, mechanisms of drug resistance, viral tropism, and viral fitness will be investigated.

Methods: Data from all patients using enfuvirtide registered in the HMF database on 15 June 2005 was obtained through the HMF, and input was completed through 30 October 2005. For each patient, data was obtained concerning gender, country of origin, age, date of death (if applicable), route of transmission, subtype, hospital that last treated him/her, CDC classification (baseline data), weight, viral load, CD4 cell count, antiretroviral drug therapy, co-medication, and adverse events. This information was analysed using Access, Excel, and SPSS.

Five patients were then selected. The treating physicians of these patients were contacted, and plasma samples were obtained, if the consent of the treating physician and other relevant persons/institutions was given.

Preliminary Results: Data from 84 patients were obtained. Baseline and demographic characteristics of these patients were determined. These data are preliminary and may be adjusted during further analysis. The mean time for the receipt of enfuvirtide therapy for all

patients and the viral load, CD4 cell count, antiretroviral drug history, and time to virologic failure for each patient are in the process of being analysed.

Conclusions: No conclusions have been drawn at this time.

I05011: Atazanavir switch study.

Date of approval: 3rd March, 2005.

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

Introduction: Atazanavir is a new protease inhibitor (PI) given in a once-daily dose in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI). In patients naïve to antiretroviral therapy, it has been shown to have no significant effect on plasma levels of total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides measured after fasting. Patients switching from nelfinavir to atazanavir have experienced significant improvement of lipid parameters. Even patients with hyperlipidemia who switch to ritonavir-boosted atazanavir have had improved plasma lipid levels.

Because of the favorable dosing schedule and the limited effect on plasma lipid levels, a switch to HAART combinations including atazanavir is anticipated in a substantial number of patients in the ATHENA national observational cohort. Therefore, a study was designed to evaluate the effect of a switch to atazanavir on plasma viral load levels (pVL) and on lipid parameters. HAART patients who switched to atazanavir were compared with HAART patients who did not. Here, we report an interim analysis of 51 patients at 24 weeks after switching to atazanavir.

Methods: Study population: For the current study, we selected those patients in the ATHENA national observational cohort who were already using HAART before 1 June 2004 (the day atazanavir became widely available for standard HIV treatment in the

Netherlands) and switched to a regimen including atazanavir after that date. This "atazanavir-switch" group included only those patients who had maintained a plasma viral load (pVL) ≤ 50 copies/ml for more than 6 months before starting atazanavir. In addition, patients were included who had experienced a viral blip (defined as one pVL measurement >50 copies/ml preceded and succeeded by a pVL ≤ 50 copies/ml) in the 6 months before starting atazanavir.

As a comparison group, we selected HAART-treated patients who had a pVL ≤ 50 copies/ml for more than 6 months as of 1 June 2004 and did not switch to atazanavir during the follow-up period after this date. For this "non-switch" group, 1 June 2004 was regarded as baseline, whilst the date of the start of atazanavir was regarded as baseline for the atazanavir-switch group. All selected patients were ≥ 16 years old when HAART was initiated. We report the results for those whose total cholesterol or triglyceride measurements were available 24 weeks after baseline.

Study measurements: The proportion of patients with virologic failure within 24 weeks after baseline determination in the atazanavir-switch group was compared with the proportion in the non-switch group. Virologic failure was defined as 2 consecutive HIV RNA measurements >50 copies/ml. Total cholesterol and triglyceride levels at 24 weeks and changes from baseline were also compared. Information on whether fasting preceded the testing was not recorded. HAART was defined as the use of at least three drugs from two different drug classes or at least three drugs from the NRTI class including abacavir or tenofovir.

Statistical analysis: Baseline characteristics were compared for continuous variables using the Wilcoxon test and chi-square tests for categorical variables. The proportion of patients in the two groups with pVL >50 copies/ml at 24 weeks were compared using Fisher's exact test. The two groups were compared as to the difference between the baseline and 24-week total

cholesterol and triglyceride levels by means of paired t-tests. All comparisons used a two-sided level of 0.05.

Results: Baseline characteristics: From 1 June 2004 to 7 July 2005, 412 patients started atazanavir. Twenty-four weeks of follow-up data were available for 51 patients in the atazanavir-switch group and 945 in the non-switch group. In the atazanavir-switch group, 35 patients (69%) had been treated with a PI-based HAART combination before switching, 7 patients (14%) had been treated with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based HAART, another 7 patients (14%) with a combination of PI and NNRTI, and 2 patients with a triple NRTI combination before the switch. The patients in the atazanavir-switch group had a longer history of antiretroviral therapy than did patients in the non-switch group. In the atazanavir-switch group, the HAART regimen more often included ritonavir than in the non-switch group (78% versus 18%), whilst the HAART combination in the non-switch group more often included an NNRTI than in the switch group (66% versus 18%). The median CD4 cell count at baseline was higher in the patients switching to atazanavir ($p=0.04$), and the baseline lipid values were significantly higher in these patients. The median total cholesterol level was 5.5 mmol/L in the atazanavir-switch group and 5.3 mmol/L in the non-switch group ($p=0.02$). The proportion of patients with total cholesterol values of more than 6.2 mmol/L at baseline was also higher in the patients in the atazanavir-switch group (39%, or 20 patients) than that in the non-switch group (23%, or 216 patients).

Lipid profiles during follow-up: Of the 51 patients in the atazanavir-switch group, total cholesterol levels at 24 weeks were available for 50. There was a mean decrease in total cholesterol of 0.72 mmol/L. The levels fell from 5.96 mmol/L at baseline to 5.23 mmol/L at week 24, which was a decrease of 12%. Mean triglyceride levels decreased 0.90 mmol/L, falling from 3.44 at baseline to 2.54 mmol/L at week 24, for a

decrease of 26%. In the non-switch group, there was likewise a mean decrease of total cholesterol and triglycerides, but it was less pronounced. The absolute decrease in both total cholesterol and triglycerides between baseline and week 24 was significantly higher in the atazanavir-switch group than in the non-switch group ($p<0.0001$ and $p=0.0004$, respectively).

Virologic failure: Of the 51 patients switching to atazanavir, six (11.8%) experienced virologic failure within 24 weeks after the switch. In the non-switch group, failure occurred in 37 of the 905 patients (3.9%). The difference between the groups was 7.8% (95% CI, 16.8, -1.0). In three of the six patients who experienced failure after switching to atazanavir, pVL levels at failure did not exceed 150 copies/ml, and these three continued the atazanavir regimen, although one boosted it with ritonavir. Two of the three subsequently achieved pVL <50 copies/ml after virologic failure; results for the third patient were unavailable. The NRTI backbones in the HAART regimen for these three patients were AZT+3TC, TDF+3TC+ddI, and TDF+3TC, respectively. Of the remaining three, one used ABC+3TC in combination with atazanavir. The other two had completely stopped HAART with atazanavir even before virologic failure owing to toxicity.

In addition to the last two mentioned, there were five patients with no virologic failure who had stopped atazanavir by 24 weeks. In three of these, the reason given for stopping was “patient’s decision.” In the fourth, there was a structured therapy interruption. In the fifth, lamivudine and ritonavir had been used with the combination of atazanavir, tenofovir, and didanosine. Because of the high risk for virologic failure, atazanavir, tenofovir, and didanosine were replaced by stavudine and saquinavir. The patient continued taking lamivudine and ritonavir.

Conclusion: Patients who switched to a HAART regimen with atazanavir whilst their pVL was < 50 copies/ml

had improved total cholesterol and triglyceride plasma levels 24 weeks after the switch. No firm conclusion can be drawn from this preliminary analysis as to the ability of such a strategy to maintain pVL <50 copies/ml.

Other research projects

I07203 Incidence of solid tumours among HIV-1 infected patients treated with HAART

A. Verbon, G. van Twillert, J.M. Prins

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

F. de Wolf, R. Schuurman
See Scientific Report 2005.

I07803 Virologic and immunologic response to highly active antiretroviral therapy in indigenous and nonindigenous HIV-1 infected patients in The Netherlands

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

I07903 Antiretroviral treatment of primary HIV infection

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

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

F. Wit, J. M. A. Lange

I10303 TRIESTAN (Treatment Interruption in Early Starters .Netherlands)

K Brinkman, K. Pogany, J. M. Prins, F. P. Kroon, F. Wit, J. M. A. Lange

I11303 Protease Inhibitor containing therapy as a driving force of in vivo HIV-evolution

A. van Sighem, V. Lukashov, N. Ferguson, L. van der Hoek, N. K. T. Back, S. Jurriaans, R. Schuurman, M. Schutten, H. C. J. Claas, F. de Wolf

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

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

I04016 The genotypic inhibitory quotient (GIQ) for lopinavir

D. M. Burger, J.G.M. Hoefnagel, M.J. van der Lee, P.P. Koopmans, J M D Galama. Project is finished; paper is in press.

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

B. Cowling, K.F. Lam, H. Xue, F. de Wolf. Research project is finished; results have been published in Statistics in Medicine 2006; 25:1-26.

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

M.E. van der Ende, E. Snoek

I05511 Influence of HIV-1 co-receptor usage on the clinical course of infection under HAART and the outcome of antiretroviral therapy

H. Schuitemaker, K Brinkman

I05513 HIV Resistance Response Database Initiative (RDI)

A. Revell

I05512 Models for the estimation of causal treatment effects with observational data

R. Geskus, R. Geskus, A. Zwinderman, J. Korevaar, F. de Wolf, M. Prins

I04034 The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D)

International coordination by Copenhagen HIV Programme (CHIP) under leadership of J. Lundgren. Principal investigator for the Netherlands: P. Reiss

Publications 2005

Reports

Gras L, van Sighem A, Zaheri S, and de Wolf F, on behalf of the Netherlands collaborative HIV Treatment Centres. Monitoring of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in the Netherlands (Dec 2005). HIV Monitoring Foundation, Amsterdam, the Netherlands.

Abstracts

de Wolf F, van Sighem AI, Bezemer D, Back N, Schuurman R, Claas E, Schutten M, Jurriaans S, Osterhaus A, Kroes L, Boucher C. High prevalence of resistant HIV in patients failing on HAART in the Netherlands. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*. 2005 13 (Suppl): S65.

de Wolf F, van Valkengoed I, Gras L, Pogány K, Prins J, van Sighem A. The effect of low level transient HIV viremia on the outcome of HAART. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*. 2005 13 (Suppl): S85, 2005.

van Sighem A, Bezemer D, Back N, Schuurman R, Claas E, Schutten M, Jurriaans S, Osterhaus A, Kroes L, Boucher C, de Wolf F. High Prevalence of Resistant HIV in Patients Failing on HAART in the Netherlands.

9th International Workshop on HIV Observational Databases, Budapest, Hungary, 21-24 April 2005.

van Sighem A, May M, Egger M, de Wolf F. Prognosis of HAART treated HIV-infected patients: a comparison between two observational cohorts. 9th International Workshop on HIV Observational Databases, Budapest, Hungary, 21-24 April 2005.

van Valkengoed I, Gras L, Pogány K, Prins J, van Sighem A, Reiss P, van der Ende I, Kroon F, Lange J, de Wolf F, and ATHENA Cohort Study Group. The effect of low level transient HIV viremia on the outcome of HAART. In: Abstract book CROI 2005 12th conference on retroviruses and opportunistic infections, chap. 602, p. 276.

Publications 2005 in peer reviewed scientific journals

van Valkengoed I, Gras L, Pogány K, Prins J, van Sighem A, Reiss P, van der Ende I, Kroon F, Lange J, de Wolf F and ATHENA Cohort Study Group. The effect of low level transient HIV viremia on the outcome of HAART.

In CROI 2005 12th conference on retroviruses and opportunistic infections, (Foundation for retrovirology and human health, Alexandria, VA, 2005), chap. 602, p. 276.

de Wolf F, van Valkengoed I, Gras L, Pogány K, Prins J, van Sighem A. The effect of low level transient HIV viremia on the outcome of HAART. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie*. 2005 13 (Suppl): S85.

Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, van Sighem AI, de Wolf F, Rode RA, Anderson RM. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV Med*. 2005 May;6(3):170-8.

de Wolf F, van Sighem, AI, Bezemer D, Back N, Schuurman R, Claas E, Schutten M, Jurriaans S, Osterhaus A, Kroes L, Boucher C. High prevalence of resistant HIV patients failing on HAART in the Netherlands.

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie. 2005 13 (Suppl): S65.

van Sighem A, Danner S, Ghani AC, Gras L, Anderson RM, de Wolf F; on behalf of the ATHENA National Observational Cohort Study. Mortality in patients with successful initial response to Highly Active Antiretroviral Therapy is still higher than in non-HIV-infected individuals.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Oct 1;40(2):212-218.

Hogg R, Lundgren J, Costagliola D, Monforte A, Ledergerber B, de Wolf F, Fusco G, Staszewski S, Chêne G, Phillips A, Gill J, Rockstroh J, May M, Sterne J, Egger M and ART Cohort Collaboration. Mortality rates according to initial HAART regimen: A collaborative analysis of 12 prospective cohort studies. In CROI 2005 12th conference on retroviruses and opportunistic infections, (Foundation for retrovirology and human health, Alexandria, VA, 2005), chap. 589, p. 269.

Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, Schneider ME, de Wolf F, Boer K, van der Ende ME, Dutch HMF Study Group. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. AIDS. 2005 May 20;19(8): 795-9.

Wit FW, Blanckenberg DH, Brinkman K, Prins JM, van der Ende ME, Schneider MM, Mulder JW, de Wolf F, Lange JM, on behalf of the ATHENA Study Group. Safety of long-term interruption of successful antiretroviral therapy: the ATHENA cohort study. AIDS. 2005 Feb 18;19(3):345-8.

Crommentuyn KM, Huitema AD, Brinkman K, van der Ende ME, de Wolf F, Beijnen JH; Athena study. Therapeutic drug monitoring of nevirapine reduces pharmacokinetic variability but does not affect toxicity or virologic success in the ATHENA study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Jun 1;39(2):249-50.

Pogány K, van Valkengoed I, Kroon F, Prins J, Lange J, Brinkman K. Treatment Interruption in Early Starters in the Netherlands (TRISTAN): Successful for at Least 36 Weeks. In CROI 2005 12th conference on retroviruses and opportunistic infections, (Foundation for retrovirology and human health, Alexandria, VA, 2005), chap. 584, p. 267.

The HIV Monitor

ring Foundation

The HIV Monitoring Foundation

Governing Board of the HIV Monitoring Foundation

Name	Position	Affiliation
Prof. dr. S.A. Danner	Chairman	NVAB
Prof. dr. J. Goudsmit	Member	AMC-UvA
Prof. dr. L.J. Gunning-Schepers	Member	NFU
Dr. D.J. Hemrika	Member (until November, 2005); Secretary (since November, 2005)	NVZ
Drs. J.G.M. Hendriks	Treasurer	ZN
Drs. H. Pollee	Member (from July, 2005)	Dutch HIV Association
Drs. M.I. Verstappen	Member (since november 2005)	GGD Nederland
Drs. J.K. van Wijngaarden	Observer for the Ministry of Health, Welfare and Sport (until november 2005)	Dutch Health Care Inspectorate
Prof. dr. R.A. Coutinho	Secretary (until November, 2005) Observer for the Ministry of Health, Welfare and Sport (since November, 2005)	

Advisory Board

Name	Affiliation
Prof. dr. J.M.A. Lange (chairman)	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Dr. F.P. Kroon (vice chairman)	LUMC, Dept. of Internal Medicine, Leiden
Prof. Dr. J.H. Beijnen	Slotervaart Hospital, Dept. of Pharmacology, Amsterdam
Dr. M.E. van der Ende	Erasmus Medical Centre, Dept. of Internal Medicine, Rotterdam
Prof. Dr. R. de Groot	Sophia Children's Hospital, Rotterdam (until mid 2005)
Prof. dr. I.M. Hoepelman	UMC Utrecht, Dept. Of Internal Medicine, Utrecht
Dr. R.H. Kauffmann	Leyenburg Hospital, Dept. of Internal Medicine, The Hague
Dr. A.C.M. Kroes	LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden
Prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus	Erasmus Medical Centre, Dept. of Virology , Rotterdam
Dhr. C. Rümke	Dutch HIV Association, Amsterdam
Prof. dr. P. Speelman	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Prof. Dr. R.M. Anderson	Imperial College, Faculty of Medicine, Dept. of Infectious Disease Epidemiology, London, United Kingdom
Prof. dr. G. Pantaleo	Hôpital de Beaumont, Dept. of Medicine, Lausanne, Switzerland

Working group Clinical Aspects

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

Working group Virology

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

Personnel HIV Monitoring Foundation Amsterdam

Name	Position	Telephone +31 20 56-	E-mail
Ellen Bakker	Assistant personnel (since July 1, 2005)	67538	e.t.bakker@amc.uva.nl
Yvonne Bakker	Data collection AMC	67021	y.bakker@amc.uva.nl
Rosalind Beard	Registration and patient administration	67052	r.beard@amc.uva.nl
Pieter Boeder, MA	Communication management (until September 1, 2005)	68548	p.boeder@amc.uva.nl
Danielle de Boer	Financial controlling	67060	d.deboer@amc.uva.nl
Dr. Margo Claassens	Data monitoring (until December 1, 2005)	67039	m.m.claassens@amc.uva.nl
Ida Farida	Data collection AMC	66482	i.farida@amc.uva.nl
Drs. Luuk Gras	Data analysis	66472	l.a.gras@amc.uva.nl
Drs. Shula Grivell	Data monitoring	67039	s.grivell@amc.uva.nl
Pia Hanhijarvi	Data collection (until November 21, 2005)		
Mariska Hillebregt	Data monitoring (since May 1, 2005)	67039	m.m.hillebregt@amc.uva.nl
Henrike de Jonge	Assistant financial and personnel controlling (until May 1, 2005)	67538	h.w.dejonge@amc.uva.nl
Carla Lodewijk	Data collection AMC	66482	c.r.lodewijk@amc.uva.nl
Henk van Noort	Assistant financial controlling (from July 1, 2005)	68548	h.j.vannoort@amc.uva.nl
Dorine van Ringelestijn	Office management (until November 1, 2005)	64172	d.j.vanringelestijn@amc.uva.nl
Dr. Theo Rispens	Data monitoring	66473	t.rispens@amc.uva.nl
Yolanda Ruijs	Data collection AMC	67021	y.m.ruijs@amc.uva.nl
Ellen Scholte	Executive secretary (from October 1, 2005)	64172	g.e.scholte@amc.uva.nl
Dr. Ard van Sighem	Data analysis	66781	a.i.vansighem@amc.uva.nl
Dr. Irene van Valkengoed	Data analysis (until February 1, 2005)		
Lia Veenenberg	Data collection AMC	66482	l.veenenberg@amc.uva.nl
Dr. Frank de Wolf	Director	64172	f.dewolf@amc.uva.nl
Drs. Sima Zaheri	Data quality control	67103	s.zaheri@amc.uva.nl
Jacobijn Zeijlemaker	Editor	68548	j.a.zeijlemaker@amc.uva.nl
Clara Kuiper	Data collection OLVG Jan van Goyen	+31 20 6622494	C.H.Kuiper@amc.uva.nl
Brid Peeck	Data collection OLVG Oosterpark	+31 20 5993696	B.M.Peeck@amc.uva.nl
Els Tuijn	Data collection OLVG Oosterpark	+31 20 5993696	E.M.Tuijn-deBruin@amc.uva.nl
Yvon Vijn	Data collection OLVG Prinsengracht	+31 20 5994196	Y.T.Vijn@amc.uva.nl
Chantal van Wanrooij	Data collection Rijnstate	+31 26 3786780	C.W.vanWanrooy@amc.uva.nl

Jaarverslag 2005, vastgesteld door het Bestuur van de Stichting HIV Monitoring op 3 april 2006

Annual report 2005, approved by the Board of Governors of the HIV Monitoring Foundation on April 3, 2006

Met dank aan Ellen Bakker, Rosalind Beard, Danielle de Boer, Luuk Gras, Henk van Noort, Ellen Scholte, Ard van Sighem, Sima Zaheri en Jacobijn Zeijlemaker.

We would like to thank Ellen Bakker, Rosalind Beard, Danielle de Boer, Luuk Gras, Henk van Noort, Ellen Scholte, Ard van Sighem, Sima Zaheri en Jacobijn Zeijlemaker for their support.

Correspondence to:

Frank de Wolf

E-mail: hiv.monitoring@amc.uva.nl

Requests for copies should be made to:

Stichting HIV Monitoring/ HIV Monitoring Foundation
Academic Medical Centre of the University of
Amsterdam, Meibergdreef 9, NL-1105 AZ Amsterdam,
the Netherlands

Voice: +31 20 5664172

Fax: +31 20 5669189

©2006 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 Ebeling

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

DTP: Nicola Graf, Studio Zest, Amsterdam

Print: Oktoberdruck AG, Berlin