



# Jaarverslag 2011



## Bevorderen van de kwaliteit van HIV-zorg

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

### Onze missie:

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

[www.hiv-monitoring.nl](http://www.hiv-monitoring.nl)

### Colofon

Jaarverslag 2011, vastgesteld door het Bestuur van de Stichting HIV Monitoring op 16 april 2012.

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

Verzoek om extra exemplaren: Stichting HIV Monitoring, Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, T: +31 20 5664172, F: +31 20 5669189, [hiv.monitoring@amc.uva.nl](mailto:hiv.monitoring@amc.uva.nl), [www.hiv-monitoring.nl](http://www.hiv-monitoring.nl)

Bezoekadres: Stichting HIV Monitoring, Hogeschool van Amsterdam, Tafelbergweg 51, 1105 BD Amsterdam

KvK#: 34160453

Correspondentie: Frank de Wolf, [hiv.monitoring@amc.uva.nl](mailto:hiv.monitoring@amc.uva.nl)

© 2012 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.

Redactie/Vertaling: Sally H. Ebeling, Boston, MA, USA; Petra Hollak, Amsterdam

Ontwerp en DTP: Kruit communication-design, The Hague

De brochure is gedrukt op FSC gecertificeerd papier.



---

# Inhoud

Voorwoord	5
Bericht van de voorzitter van het Bestuur	8
Overzicht	10
Organisatieverslag	14
Dataverzameling & databasebeheer	17
Monitoringverslag	25
Amsterdamse Cohort Studies	33
Registratieprogramma	33
Samenwerkingen	41
Financieel verslag	51
Samenstelling SHM	58
Onderzoeksprojecten en publicaties 2011	61



---

# Voorwoord

De Stichting HIV Monitoring (SHM) verzamelt, analyseert en rapporteert gegevens over het beloop van de infectie met human immunodeficiency virus (HIV) en draagt in belangrijke mate bij aan de zorg voor HIV-geïnficeerden in Nederland. Tegelijkertijd levert de SHM zo een aanzienlijke bijdrage aan de kennis over HIV en stelt zij behandelaars in de gelegenheid om de zorg voor hun patiënten te evalueren en te verbeteren. De kwaliteit van de HIV-zorg is één van de belangrijkste speerpunten van de stichting.

In 2011 is het kwaliteit van zorg-programma van de SHM voortgezet. In dit programma wordt onder meer de registratie en monitoring van het stadium van de HIV-infectie op het moment van de diagnose, de verandering over tijd van het CD<sub>4</sub>-celaantal en van de HIV-RNA plasmaconcentratie en het beloop van klinische klachten en verschijnselen na diagnose en vóór start van behandeling met combinatie antiretrovirale therapie (cART), gebruikt om aanbevelingen te kunnen doen over testbeleid, de binnenkomst in HIV zorg en de start van antivirale behandeling. Na start van de behandeling wordt registratie en monitoring van het effect van de cART gebruikt om inzicht te krijgen in de oorzaken van virologische en immunologische falen van behandeling, de ontwikkeling van resistentie, maar ook in de veranderingen van de ontwikkeling van AIDS, de AIDS-gebonden mortaliteit. Bovendien wordt zo meer en meer bekend over de non-AIDS morbiditeit en mortaliteit onder mensen met HIV.

Uit deze monitoring blijkt dat de incidentie van AIDS en van overlijden door AIDS sinds de introductie van combinatie antiretrovirale behandeling (cART) gestaag is gedaald. Daar tegenover staat echter, dat de incidentie van niet aan AIDS gerelateerde maligniteiten, diabetes mellitus, myocardinfarct, osteoporose en beroerte hoger is bij HIV-positieve patiënten die met cART worden behandeld dan bij de rest van de Nederlandse bevolking van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd.

Deze verschuiving naar niet aan AIDS gerelateerde morbiditeit en mortaliteit is grotendeels te danken aan de succesvolle behandeling van HIV-positieve patiënten. Bij een groot aantal patiënten is de cellulaire afweer verbeterd, wat blijkt uit een substantiële toename van het aantale CD<sub>4</sub> cellen in het bloed. Patiënten met HIV worden ouder en dat draagt er toe bij dat ernstige, niet aan AIDS gerelateerde ziekten vaker worden gezien. Antiretrovirale behandeling kan bovendien aan non-AIDS morbiditeit bijdragen. Daarnaast komen een aantal co-infecties vaker voor bij mensen met HIV.

Regelmatig en zorgvuldig monitoren van een groot aantal gezondheidsaspecten bij HIV-positieve patiënten dragen bij aan verder onderzoek naar de mate waarin blootstelling aan langdurige antiretrovirale therapie, HIV-viremie, ontstekingsreacties en activering van het immuunsysteem bijdragen aan niet aan AIDS gerelateerde morbiditeit en mortaliteit.

In samenwerking met de HIV-behandelcentra wordt de door de SHM opgezette infrastructuur voor de verzameling van gegevens over HIV geschikt gemaakt om ook de verzameling, kwaliteitscontrole en analyse van gegevens over andere behandelbare virusinfecties te kunnen doen. Dit gebeurt al voor hepatitis B (HBV)- en hepatitis C (HCV)-co-infecties en

chronische HBV en HCV worden door de SHM gemonitord bij de met HIV co-geïnfecteerde populatie. Monitoring van beloop en behandeling van infectie met HBV en HCV bij mensen zonder HIV is ook mogelijk. Hoewel de behandeling van HBV en HCV nog niet optimaal is, bestaan er al wel direct werkende antivirale middelen voor HBV en zijn er sinds kort ook dergelijke middelen beschikbaar voor HCV. Monitoring van beloop van deze infecties zal nader inzicht geven in het klinische effect van de behandeling.

De SHM heeft de monitoring van seksuele netwerken voor de overdracht van HIV in 2011 voortgezet. Voor dit onderzoek worden de nucleotide sequenties vergeleken van HIV polymerase die zijn verkregen uit de genotypische bepaling van resistentie van HIV van patiënten voor de start van antivirale behandeling of bij wie de behandeling virologisch heeft gefaald. Die vergelijking moet meer inzicht geven in de transmissieketens van HIV en daarmee in de veranderingen in het beloop van de epidemie. Samen met de Department of Infectious Disease Epidemiology aan *Imperial College* in Londen, de afdeling Experimentele Virologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam en het *Sanger Institute* in Cambridge (VK), wil de SHM veranderingen in de genetische kenmerken die kunnen samenhangen met de transmissiepotentie van HIV over de tijd beter in kaart brengen.

In het *Monitoring Report 2011 - Human Immunodeficiency Virus Infection in the Netherlands* van de SHM dat op 1 december, Wereld AIDS Dag, is gepubliceerd, heb ik geconcludeerd dat de huidige ontwikkelingen in de HIV epidemie in Nederland het best als 'voorzichtig optimistisch' kunnen worden gekenschetst. Het rapport geeft een uitgebreid overzicht van die ontwikkelingen en van het effect van HIV-behandeling tot 30 juni 2011. In dit Jaarverslag over 2011 worden, naast organisatorische en financiële informatie ook de meest recente gegevens over de monitoring van HIV tot einde 2011 gepresenteerd en het doet mij genoegen te kunnen melden dat het aantal van tot dusver 894 nieuw geregistreerde HIV diagnoses in Nederland het beeld bevestigt dat jaarlijkse toename niet verder lijkt te stijgen. De SHM zal de ontwikkeling in het aantal nieuwe HIV diagnoses per jaar blijven volgen en een nieuwe update geven in het *Monitoring Report 2012*.

De SHM ontvangt structurele financiële steun van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). De Nederlandse regering erkent hiermee het belang van een nationaal monitoringsysteem voor HIV en AIDS en levert een substantiële bijdrage aan de kennis over het effect van de levenslange behandeling van HIV op overleving, ziekten en het beloop van de HIV/AIDS-epidemie in Nederland en andere westerse landen.

Nederland is het enige land ter wereld met een vastomlijnd kader waarbinnen gegevens over HIV systematisch worden verzameld om de langetermijnfollow-up van alle geregistreerde HIV-geïnfecteerde patiënten in kaart te brengen. Hiermee heeft SHM een unieke en benijdenswaardige positie en is zij in staat om, samen met de HIV-behandelteams in de 25 ziekenhuizen die zijn aangewezen als HIV-behandelcentra, de hoogst mogelijke kwaliteit van HIV-zorg na te streven.

Tot slot wil ik graag mijn erkentelijkheid betuigen aan zowel de professionele zorgverleners als de patiënten voor hun bijdrage. SHM is de vele medewerkers in de HIV-behandelcentra veel dank verschuldigd voor hun voortdurende harde werk en hun steun. Zonder hun betrokkenheid zou onze monitoringmethode niet mogelijk zijn. Daarnaast wil ik graag de patiënten met HIV bedanken voor het beschikbaar stellen van hun gegevens; ze zijn essentieel voor ons werk. Als laatste wil ik graag bestuur en medewerkers van de SHM bedanken voor hun toewijding en betrokkenheid

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'F. de Wolf'.

Prof. Dr. Frank de Wolf

Directeur

Amsterdam, 16 april 2012



---

# Bericht van de voorzitter van het Bestuur

De Stichting HIV Monitoring (SHM) levert een significante bijdrage aan de kwaliteit van zorg voor HIV-geïnfekteerden in Nederland. HIV is door de medicamenteuze behandeling een chronische ziekte geworden en de groep mensen die langer blijft leven met deze infectie groeit gestaag. De behandeling moet, voor zover we dat nu weten, levenslang en zonder onderbrekingen worden gegeven. Er zijn in Nederland op dit moment ongeveer 15.000 HIV-geïnfekteerde mensen in behandeling; jaarlijks worden er zo'n 1.200 nieuwe diagnoses geregistreerd. Niet alleen de met HIV geïnfekteerde persoon zelf heeft baat bij optimale behandeling; deze behandeling zorgt er ook voor dat de groei van de epidemie afneemt. Suboptimale behandeling kan daarnaast leiden tot HIV-resistentie, wat ernstige gevolgen kan hebben. Deze bedreigingen voor zowel het HIV-geïnfekteerde individu als voor de volksgezondheid kunnen door middel van continue monitoring van HIV en van de HIV-behandeling tijdig worden opgespoord. De SHM houdt landelijk de ontwikkeling van resistentie bij zodat, wanneer nodig, maatregelen kunnen worden getroffen.

De HIV-zorg in Nederland is momenteel geconcentreerd in 18 algemene en 8 academische ziekenhuizen. De Nederlandse Gezondheidsraad, het onafhankelijke wetenschappelijke adviesorgaan voor de regering en het parlement, heeft in 2001 deze vorm van geconcentreerde zorg aanbevolen. Het Ministerie van VWS erkent deze ziekenhuizen als gespecialiseerde HIV-behandelcentra of -subcentra. Voorwaarde voor deze erkenning is dat aan een aantal organisatorische en professionele vereisten wordt voldaan om de hoge kwaliteit van de individuele HIV-zorg te waarborgen. Door deze organisatiestructuur van HIV-behandel(sub)centra en de hieraan gekoppelde monitoring van de SHM wordt efficiënte monitoring van veranderingen in het beloop van de HIV-epidemie mogelijk gemaakt.

In 2007 nam de Nederlandse Vereniging van Aidsbehandelaren (NVAB, inmiddels bekend onder de naam Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren, NVHB) het initiatief voor een evaluatie van de kwaliteit van de HIV-zorg in Nederland. Hierbij werd de kwaliteit van zorg voor HIV-geïnfekteerde patiënten per HIV-behandelcentrum en -subcentrum onderzocht. De SHM speelde hierin een essentiële rol door de gegevens voor deze evaluatie aan te leveren en te analyseren voor het uiteindelijke rapport dat in april 2011 is gepubliceerd door het NVHB. De conclusies van de analyse waren positief en wijzen erop dat de kwaliteit van de HIV-zorg in Nederland van hoog niveau is in alle HIV-behandelcentra in het land. De kwaliteitscommissie van de NVHB heeft aanbevolen deze inspectie elke 2 tot 3 jaar te herhalen. De SHM zal zeker betrokken zijn bij deze en mogelijke andere evaluaties.

De resultaten van het kwaliteitsonderzoek, afkomstig uit de door de NVHB en SHM uitgevoerde evaluatie, waren een nuttige bijdrage aan het Zichtbare Zorg (ZiZo)-programma dat wordt uitgevoerd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg in opdracht van het Ministerie van VWS. ZiZo heeft als doel de kwaliteit van de zorg binnen de gezondheidszorgsector te vergelijken. In 2010 en 2011 was de SHM betrokken bij de HIV-werkgroep van ZiZo en heeft zo bijgedragen aan de ontwikkeling van kwaliteitsindicatoren die inzicht verschaffen in de HIV-zorg. De SHM heeft ook een pilotstudie uitgevoerd om deze kwaliteitsindicatoren te

testen en vervolgens geassisteerd bij de implementatie ervan in alle HIV-behandelcentra. De resultaten van het ZiZo zorgkwaliteitsonderzoek, uitgevoerd in 2011 met gebruikmaking van data uit 2009 en 2010, bevestigde de resultaten van de evaluatie door de NVHB.

In 2011 heeft de SHM verdere vooruitgang geboekt met de demografische rapportages die vanaf medio 2012 voor alle HIV-behandelcentra beschikbaar zullen zijn. In hoofdzaak zijn er twee rapportagesets – één set die specifiek is voor ieder centrum, waarin het behandelcentrum een overzicht kan vinden van de ontwikkelingen en trends binnen de eigen behandelingspopulatie in vergelijking met de totale nationale populatie; en een tweede set waarin voor de behandelend arts een update in *real time* wordt gegeven per patiënt. Door deze rapportages te verstrekken, wordt het makkelijker voor de behandelteams in de HIV-centra om direct toegang te krijgen tot informatie die van belang is voor hun patiënten en patiëntgroepen. Op die manier verbetert de SHM de service aan de centra.

Zoals velen van u wel weten, is het landschap van de gezondheidszorg drastisch aan het veranderen. Vooral de organisatie en financiering van de HIV-zorg zal in de loop van 2013 naar verwachting substantiële veranderingen ondergaan. Ondanks deze veranderingen blijft het van het grootst mogelijke belang om de hoge kwaliteit van de HIV-zorg in Nederland te handhaven. Om dit te waarborgen, is een voorstel gedaan om de kwaliteit van de HIV-zorg via certificering door de NVHB te regelen. Als onderdeel van dit voorstel zullen de gecertificeerde HIV-zorgcentra worden gevraagd hun gegevens aan de SHM te blijven aanleveren. Op deze wijze wordt de kwaliteit van de HIV-zorg in Nederland in de gaten gehouden en de HIV-epidemie voortdurend gemonitord.

Naast de bijdrage aan de kwaliteit van de HIV-zorg draagt de SHM ook wetenschappelijk in belangrijke mate bij aan het HIV-onderzoek, zowel nationaal als internationaal. Onderzoek uitgevoerd door de SHM levert concrete adviezen op voor zowel medisch specialisten en patiënten als voor beleidsmakers en de gezondheidszorg in het algemeen.

Tot slot bedank ik graag alle medewerkers van de SHM voor hun inzet en toewijding, en alle monitors, verpleegkundig Hiv-consulenten en medisch specialisten in de gezondheidszorg en patiënten voor hun niet aflatende steun. Ik vertrouw erop dat we met behulp van de doorlopende dataverzameling en -analyse een bijdrage kunnen blijven leveren aan de kennis over de zorg en behandeling van HIV.



**Dr. Frank Kroon**

Voorzitter van het Bestuur

Amsterdam, 16 april 2012

---

# Overzicht

## Kwaliteit van dataverzameling

In de afgelopen 10 jaar heeft de SHM waardevolle expertise ontwikkeld om hoogwaardige gegevens van patiënten met HIV te verzamelen en te bewerken en in 2011 is dit proces verder aangescherpt. Het continu verzamelen van die gegevens is essentieel voor het uitvoeren van de werkzaamheden van de SHM. Dit wordt gedaan in 25 HIV-behandelcentra en subcentra en in de vier kinderbehandelcentra in Nederland.

In 2011 zijn de stappen die in 2010 waren gezet om de ICT-infrastructuur en gegevensmanagementprocessen te verbeteren verder voortgezet. Deze betreffen onder andere verbeteringen in het datapakhuis, patiëntenrapporten en verdere automatisering van de gegevensinvoer. Naast deze verbeteringen werden er een aantal dataproducten ontwikkeld.

## Voornaamste ontwikkelingen van de epidemie en behandeling in 2011

Het aantal mensen in Nederland met een HIV-infectie blijft toenemen. De SHM heeft per 31 december 2011 in totaal 19.752 HIV-positieve personen geregistreerd in de nationale HIV-registratie en monitoring database, ook wel bekend als het ATHENA-cohort. Hiervan zijn 1.372 personen in 2011 nieuw geregistreerd met HIV en bij 61% van hen werd de HIV-diagnose ook voor het eerst gesteld in 2011. Per einde 2011 was het totale aantal geregistreerde met HIV geïnfecteerde kinderen (patiënten jonger dan 18 jaar) 202. Vijf diagnoses werden in deze groep gesteld in 2011. Van de mensen die op dit moment in HIV-zorg zijn, is bijna een derde 50 jaar of ouder.

HIV is in Nederland nog steeds een geconcentreerde epidemie onder mannen die seks hebben met mannen (MSM). Van de in 2011 geregistreerde en gemonitorde volwassen patiënten was 79% man en een ruime meerderheid daarvan is besmet geraakt via homoseksueel contact. Uit inmiddels bevestigde resultaten die zijn gepubliceerd in ons wetenschappelijk rapport van 2011 komt echter steeds duidelijker naar voren dat de trend van een toename in het aantal nieuwe diagnoses in deze groep is gestopt.

In de loop van de tijd worden patiënten met HIV in een steeds vroeger stadium van de infectie gediagnosticeerd. Daarbij is het aantal CD4-cellen nog hoger, wat wijst op een minder verzwakt immuunsysteem. In 1996 had de helft van de populatie op het moment van de diagnose een CD4-celaantal van 250 cellen/mm<sup>3</sup> of hoger; in 2011 lag dat aantal op 350 cellen/mm<sup>3</sup> of hoger.

In 2011 werd 85% van de met HIV geïnfecteerde volwassenen behandeld met combinatie AntiRetrovirale Therapie (cART); 14% werd niet behandeld, vooral omdat zij niet voldeden aan de criteria om te beginnen met cART, of omdat hun behandelstatus nog niet geregistreerd was. De meest voorkomende combinatie van medicijnen gebruikt aan het begin van een HIV-behandeling bestond uit tenofovir en emtricitabine in combinatie met efavirenz of met ritonavir versterkte darunavir.

Hepatitis B (HBV)- en hepatitis C (HCV)-infecties komen veelvuldig voor bij met HIV geïnfecteerde mensen en houden verband met ernstige leveraandoeningen. In 2011, werd chronische infectie met HBV aangetroffen bij 8% van de geteste HIV-geïnfecteerden, en 12% had een chronische infectie met HCV. Co-infectie met zowel HBV als HCV werd in 1% van de gevallen vastgesteld. Van de patiënten met een HBV co-infectie ontwikkelde 13% leverfibrose en 7% levercirrose; bij 1% werd hepatocellulair carcinoom aangetroffen. Bij de patiënten met een HCV co-infectie waren deze cijfers respectievelijk 19%, 8% en 1%. Het risico op een leverziekte was bij de HIV-positieve patiënten met een co-infectie hoger dan in een vergelijkbare groep HIV-geïnfecteerden zonder een co-infectie.

In vergelijking met de periode vóór de introductie van cART zijn de mortaliteit en AIDS-incidentie sinds 1996 gedaald, maar het sterftecijfer is nog steeds hoger vergeleken met de rest van de Nederlandse bevolking van hetzelfde geslacht en leeftijd. AIDS komt nog steeds voor, met een stabiel aantal van 250 tot 300 nieuwe diagnoses per jaar.

### **“Monitoring Report 2011 – HIV Infection in the Netherlands”**

Op 1 december 2011, Wereld AIDS Dag, heeft de SHM haar jaarlijkse monitoringrapport gepresenteerd waarin de belangrijkste ontwikkelingen sinds 1996 worden beschreven over de effecten van behandeling op het verloop van de HIV-infectie en over de HIV-epidemie in Nederland.

Het monitoringrapport van 2011 laat een aantal bemoedigende trends zien. Er wordt melding gemaakt van een hoger aantal geregistreerde HIV-geïnfecteerden dat met cART wordt behandeld, waardoor bij een hoger percentage de virusproductie langdurig ondetecteerbaar wordt en het CD4-celaantal meer toeneemt dan ooit. Ook werd er gerapporteerd dat het jaarlijks aantal nieuwe HIV-diagnoses niet verder lijkt te stijgen.

### **Kwaliteit van de zorg**

Met betrekking tot het in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport door de Inspectie voor de Gezondheidszorg uitgevoerde programma Zichtbare Zorg (ZiZo) heeft de SHM bijgedragen aan de ontwikkeling van kwaliteitsindicatoren die inzicht geven in de HIV-zorg. De SHM heeft ook een pilotstudie uitgevoerd om deze kwaliteitsindicatoren te testen en heeft vervolgens geholpen met het implementeren van deze kwaliteitsindicatoren in alle HIV-behandelcentra.

Naast de activiteiten voor ZiZo heeft de SHM in 2011 de ontwikkeling van haar Kwaliteit van Zorg-programma voortgezet. Dit programma onderzoekt de invloed van de kwaliteit van HIV-zorg op de resultaten van de HIV-behandeling en voortschrijding van de ziekte.

Een punt van aandacht in het programma is het tijdig starten van de behandeling bij patiënten die in een vroeg stadium van hun HIV-infectie bij een van de HIV-behandelcentra in zorg komen. In 2009 en 2010 begon 6% van de patiënten die zich presenteerden met meer dan 350 CD4-cellen/mm<sup>3</sup> pas met behandeling bij een CD4-celaantal van minder dan 200

cellen/mm<sup>3</sup>. De snelheid van afname van CD4-cellen na het begin van aanmelding bij de zorg is cruciaal voor het tijdige begin van een behandeling. De frequentie van de monitoring is dus een belangrijke factor in het voorkómen van een late start van behandeling. De frequentie van monitoring is ook belangrijk na het begin van de behandeling, omdat het een grote rol speelt in de vroege herkenning van het mislukken van behandeling, en in het vermijden van langdurige blootstelling aan hoge concentraties HIV of de ontwikkeling van resistentie. Het maakt het voor patiënten ook mogelijk om eerder over te stappen naar een meer passende behandelcombinatie. Met het Kwaliteit van Zorg-programma kan de SHM bijdragen aan het vaststellen van de optimale frequentie van het monitoren van patiënten.

## Wetenschappelijk onderzoek en publicaties

Naast haar jaarlijkse wetenschappelijke rapport is de bijdrage van de SHM aan de kennis over en het begrip van de HIV/AIDS-epidemie en het effect van antiretrovirale behandeling op het beloop van de HIV-infectie ook zichtbaar in haar wetenschappelijke onderzoeksprojecten en publicaties. In 2011 was de SHM betrokken bij 41 publicaties in gerenommeerde internationale wetenschappelijke tijdschriften en bij 39 presentaties op internationale conferenties, workshops en bijeenkomsten.

## NCHIV 2011

Het werk van de SHM werd ook gepresenteerd tijdens de Nationale Conferentie over de pathogenese, preventie en behandeling van HIV (NCHIV) 2011. De SHM organiseert deze jaarlijkse conferentie in samenwerking met het Aids Fonds, het Academisch Medisch Centrum-Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) (waaronder het Laboratorium voor Virale Immuno-Pathogenese [LVIP] van de afdeling Experimentele Immunologie, de afdeling *Global Health* en het *Amsterdam Institute for Global Health and Development* [AIGHD]), het Centrum voor Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (CIb-RIVM), de Stichting Sanquin Bloedvoorziening en de Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB).

## Samenwerking

De SHM onderhoudt nauwe banden met alle HIV-behandelcentra in Nederland. De HIV-behandelaren, samen met de dataverzamelaars in de HIV-behandelcentra, zijn van cruciaal belang voor het werk van de SHM.

De SHM blijft samenwerken met andere observationele cohorten, zowel binnen als buiten Europa. In Nederland hebben wij een overeenkomst met het CIb-RIVM voor de uitwisseling van gegevens verzameld binnen het kader van de SHM voor bewakingsdoeleinden, uitgevoerd door het CIb-RIVM. De SHM werkt ook samen met het AMC-UvA en de GGD Amsterdam in diverse projecten, waaronder de nationale studie "Oud worden met HIV en co-morbiditeit" en de Amsterdamse Cohort Studies. In 2011 werkte de SHM ook samen met de NVHB aan het "Kwaliteit van de HIV-zorg in Nederland" rapport en was lid van de Zichtbare Zorg (ZiZo) HIV-werkgroep.

Internationaal werkt de SHM samen met andere onderzoeksgroepen en observationele cohorten in Europa, de Verenigde Staten en Canada. De SHM neemt onder meer deel aan de volgende internationale samenwerkingsverbanden: *A Collaboration on HIV-2 Infection* (ACHIEVE<sub>2E</sub>), de *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* (ART-CC), de *Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe* (COHERE), de *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs* (D:A:D)-studie, en de *Department of Infectious Disease Epidemiology* (DIDE) aan het *Imperial College* in Londen, Verenigd Koninkrijk.

Ook wordt er samengewerkt met de *European Centre of Disease Prevention and Control* (ECDC), EuroSIDA, het *HIV Cohorts Analyzed Using Structural Approaches to Longitudinal Data* (HIV-CAUSAL) samenwerkingsverband, *HIV in Europe*, en de *HIV Resistance Response Database Initiative* (RDI). Een ander samenwerkingsverband is het *European Coordinating Committee for the Integration of Ongoing Coordination Actions Related to Clinical and Epidemiological HIV Research* (EuroCoord). In 2011 was Frank de Wolf, directeur van de SHM, voorzitter van de *Council of Partners*, het bestuur van EuroCoord.

### PhD-programma's

Er lopen op dit moment drie PhD-programma's met de volgende thema's: de klinische gevolgen van immuundeficiëntie en -herstel tijdens de HIV-behandeling, de consequenties van episodes van aanwezigheid van HIV (in het bloed) op de klinische resultaten van de HIV-behandeling, en het effect van cART op met HIV geïnfecteerde mensen die worden behandeld in Curaçao vergeleken met patiënten uit de Nederlandse Antillen die in Nederland worden behandeld. Twee van deze drie PhD-programma's zullen naar verwachting in 2012 worden afgerond.

# Organisatieverslag

## HIV-behandelcentra

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

In 2011 waren de volgende zorginstellingen als behandel(sub)centrum betrokken bij de HIV-zorg voor volwassenen (op plaatsnaam, in alfabetische volgorde):

- 1 Medisch Centrum Alkmaar \_\_\_\_\_ Alkmaar
- 2 Flevoziekenhuis \_\_\_\_\_ Almere
- 3 Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam \_\_\_\_\_ Amsterdam
- 4 Medisch Centrum Jan van Goyen \_\_\_\_\_ Amsterdam
- 5 Onze Lieve Vrouwe Gasthuis \_\_\_\_\_ Amsterdam
- 6 Sint Lucas Andreas Ziekenhuis \_\_\_\_\_ Amsterdam
- 7 Slotervaartziekenhuis \_\_\_\_\_ Amsterdam
- 8 VU Medisch Centrum \_\_\_\_\_ Amsterdam
- 9 Rijnstate Arnhem \_\_\_\_\_ Arnhem
- 10 HagaZiekenhuis (locatie Leyweg) \_\_\_\_\_ Den Haag
- 11 Medisch Centrum Haaglanden (locatie Westeinde) \_\_\_\_\_ Den Haag
- 12 Catharina Ziekenhuis \_\_\_\_\_ Eindhoven
- 13 Medisch Spectrum Twente \_\_\_\_\_ Enschede
- 14 Universitair Medisch Centrum Groningen \_\_\_\_\_ Groningen
- 15 Kennemer Gasthuis \_\_\_\_\_ Haarlem
- 16 Medisch Centrum Leeuwarden \_\_\_\_\_ Leeuwarden
- 17 Leids Universitair Medisch Centrum \_\_\_\_\_ Leiden
- 18 Academisch Ziekenhuis Maastricht \_\_\_\_\_ Maastricht
- 19 Universitair Medisch Centrum Sint Radboud \_\_\_\_\_ Nijmegen
- 20 Erasmus Medisch Centrum \_\_\_\_\_ Rotterdam
- 21 Maasstad Ziekenhuis \_\_\_\_\_ Rotterdam
- 22 St. Elisabeth Ziekenhuis \_\_\_\_\_ Tilburg
- 23 Universitair Medisch Centrum Utrecht \_\_\_\_\_ Utrecht
- 24 Admiraal De Ruyter Ziekenhuis \_\_\_\_\_ Vlissingen
- 25 Isala Klinieken (locatie Sophia) \_\_\_\_\_ Zwolle

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

- A Emma Kinderziekenhuis, AMC-UvA \_\_\_\_\_ Amsterdam
- B Beatrix Kinderkliniek, UMCG \_\_\_\_\_ Groningen
- C Erasmus MC-Sophia \_\_\_\_\_ Rotterdam
- D Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU \_\_\_\_\_ Utrecht



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

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

### Interne organisatie SHM

De directeur van de Stichting HIV Monitoring (SHM), Frank de Wolf, is verantwoordelijk voor het dagelijks bestuur van de activiteiten van de SHM. De SHM heeft twee units voor primaire activiteiten: één voor de verzameling van de patiëntdata en kwaliteitscontrole, en één voor de bewerking en analyse van data. Daarnaast is er een ondersteunende unit.



De dataverzamelaars die bij de SHM in dienst zijn, werken vanuit de unit patiëntgegevens en kwaliteitscontrole. Ook de aan- en afmeldadministratie van patiënten is opgenomen in deze unit. Via deze administratie wordt aan elke geregistreeerde patiënt een anonieme identificatiecode toegewezen. De datamonitors, die verantwoordelijk zijn voor de uitvoering van de kwaliteitscontroles, zijn ook in deze unit ondergebracht.

De unit patiëntgegevens en kwaliteitscontrole coördineert het datamanagement. De uitvoering daarvan is uitbesteed aan de Clinical Research Unit van de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek van het Academisch Medisch Centrum aan de Universiteit van Amsterdam. Ten minste twee maal per jaar, in februari/maart en in juni/juli, worden in de database opgeslagen gegevens samengevoegd tot een dataset ten behoeve van databewerking en analyse. De unit patiëntgegevens en kwaliteitscontrole wordt geleid door Sima Zaheri. In 2011 was er in totaal een gemiddelde personele bezetting in de unit patiëntgegevens en kwaliteitscontrole van 18,03 fte.

In de unit databewerking en analyse werken vijf onderzoekers op het terrein van epidemiologie, statistiek, mathematische modellering van HIV, en modellering van transmissienetwerken. Samen voeren zij het HIV-registratieprogramma uit, waarvan de resultaten worden gepresenteerd in het monitoringrapport van de SHM dat jaarlijks op Wereld Aids Dag wordt gepubliceerd en in gerenommeerde internationale wetenschappelijke tijdschriften. Door deze unit wordt in nationaal verband ondersteuning verleend aan en samengewerkt met onderzoekers in de HIV-behandelcentra. In internationaal verband worden onderzoeksgroepen ondersteund die op het gebied van de epidemie en behandeling van HIV studies doen met vergelijkbare observationele cohorten. Ook wordt ondersteuning van onderzoeksaanvragen door de Nederlandse farmaceutische industrie vanuit deze unit geregeld.

Naast de vijf onderzoekers zijn er ook in 2011 weer twee assistent-onderzoekers in de unit ondergebracht in het kader van promotieprogramma's. Deze programma's richten zich op de bestudering van de klinische implicaties van immuundeficiëntie en -reconstitutie tijdens de behandeling van HIV, en op de gevolgen van episodes van HIV-viremie op de klinische uitkomst van de behandeling van HIV. Daarnaast blijft deze unit een derde promotieprogramma ondersteunen over het effect van cART op HIV-geïnfecteerde personen behandeld op Curaçao vergeleken met geïnfecteerde Antilliaanse patiënten behandeld in Nederland.

In 2011 was de gemiddelde personele bezetting van de unit databewerking en analyse 5,50 fte. Deze unit wordt geleid door de directeur van de SHM, Frank de Wolf (1,00 fte).

De primaire activiteiten van de SHM worden ondersteund door de medewerkers van het bureau van de Stichting, waarin secretariaat, de financiële en personele administratie, het financiële beheer van de SHM en de communicatie zijn ondergebracht.

Het bureau wordt geleid door de manager administratie, office en communicatie van de SHM, Danielle de Boer. In 2011 was de gemiddelde personele bezetting van het bureau 3,97 fte. Dit getal is de afgelopen jaren constant gebleven.

Per 31 december 2011 was de bezette formatie van de SHM in totaal gemiddeld 19,69 fte. Daarnaast financiert de SHM 12,5 fte voor dataverzamelaars en data entry personeel die werken in de HIV-behandelcentra, maar niet in dienst zijn van de SHM. Het gemiddelde verzuim over 2011 bedroeg 3,09%, een daling van 1,79% ten opzichte van 2010.

## Dataverzameling & databasebeheer

In 2011 zijn de in 2010 ingezette verbeterstappen in de ICT-infrastructuur en datamanagement processen van de Stichting HIV Monitoring (SHM) voortgezet:

- **Datapakhuis:**

Gegevens uit verschillende bronsystemen zijn in 2011 samengevoegd en geïmporteerd in het datapakhuis van de SHM. Dat resulteerde in 160 tabellen en 159.079.711 records die de SHM data 'real time' weergeven en beschikbaar zijn ten behoeve van data-analyse en presentatie van data aan de behandelcentra in tabel- en rapportvorm.

- **Patiëntrapportages, grafieken:**

Vanaf 2003 worden patiëntenoverzichten en grafieken, die in de HIV-behandelcentra gebruikt worden voor patiëntbesprekingen en presentaties, in Microsoft Access data bases gegenereerd. Deze kunnen vanaf een beveiligde website worden gedownload. Deze ziekenhuisspecifieke datasets worden 's nachts geactualiseerd en aangeboden aan de behandelcentra. Door de continue groei van data is de doorlooptijd van het downloaden van datasets toegenomen. Microsoft Access is daarom niet meer toereikend en in 2011 is gekozen voor Microsoft Report Builder als rapportage tool. Deze heeft als voordeel dat de rapportages, grafieken en data queries direct vanuit de tabellen van het SHM datapakhuis gegenereerd en online beveiligd aan de HIV-behandelcentra aangeboden kunnen worden. In 2011 is in samenwerking met de Clinical Research Unit (CRU) van het Academisch Medisch Centrum (AMC) bij de Universiteit van Amsterdam (UvA) de rapportage server van de SHM ten behoeve van Microsoft Report Builder compleet ingericht. Standaard patiëntrapportages, rapportages op maat, grafieken, en standaard data queries zijn opnieuw geëvalueerd en gebouwd in Microsoft Report Builder. Deze rapportages zullen gedurende 2012 aan alle centra gepresenteerd worden. De gebruikers zullen getraind worden op het gebruik daarvan in de dagelijkse uitvoering van hun werkzaamheden.

- **Standaardisatie van 'Lab-Link':**

In 2011 is een standaardisatieslag gestart van 'Lab-Link', de automatische link waarmee de laboratoriumuitslagen direct vanuit het ziekenhuisinformatiesysteem geano-

nimiseerd in de SHM database worden opgenomen. In samenwerking met de CRU en de Algemene Dienst ICT (ADICT) van het AMC is een standaardprotocol samengesteld voor het versturen van laboratoriumuitslagen in de vorm van HL7-berichten (een internationale standaard voor elektronische uitwisseling van data tussen zorginformatiesystemen) van een server in een HIV-behandelcentrum via een veilige verbinding naar een Cloverleaf server in het AMC. In samenwerking met ADICT is er een procedure ontwikkeld waarmee de ontvangen HL7-berichten vanuit de behandelcentra één op één doorgegeven worden naar een andere server (Mirth server) in het AMC. Op de Mirth server worden de HL7-berichten vervolgens omgezet in laboratoriumuitslagen die ingelezen kunnen worden in de tabellen van het SHM datapakhuis. De behandelcentra die via een Lab-Link gegevens sturen (het St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg; het Slotervaartziekenhuis, Amsterdam; het Medisch Spectrum Twente, Enschede; het Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; het Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam; het Universitair Medisch Centrum Utrecht; en de Isala Klinieken (Sophia) Zwolle), zijn in 2011 benaderd en gevraagd mee te doen aan deze standaardisatieslag. In het AMC is een interne verbinding gelegd waarmee de uitslagen vanuit het labsysteem direct naar de Mirth server worden gestuurd. Een Lab-Link 'mapping tool' is door de CRU ontwikkeld in Microsoft Access, waarin ontvangen laboratoriumuitslagen uit verschillende behandelcentra met verschillende bepalingsnamen geharmoniseerd kunnen worden. In 2011 zijn er 1.179 unieke bepalingsnamen geharmoniseerd.

Naast de hierboven genoemde behandelcentra is in twee andere centra, het Academisch Ziekenhuis Maastricht en het Medisch Centrum Alkmaar, de mogelijkheid van Lab-Link geïnventariseerd en zijn de benodigde voorbereidingen in gang gezet.

- **Standaardisatie invoer databases:**

Tot 2003 werden data van patiënten in lokale Access databases (HIVREG) ingevoerd en halfjaarlijks samengevoegd. In 2003 is de Oracle Clinical database voor de centrale dataverzameling via een veilige internetverbinding geïmplementeerd. Tot op heden worden data uit deze twee databases, die een verschillende bestandsopmaak hebben, gesynchroniseerd en samengevoegd. Wijzigingen naar aanleiding van datakwaliteitscontroles worden in deze twee systemen ingevoerd. In 2010 is een standaardisatieproces van start gegaan, met als doel de handmatige wijzigingen en data-invoer te beperken tot invoer in Oracle Clinical. In 2011 zijn de ingezette processen doorgezet. De import is getest, de problemen zijn geïnventariseerd en verholpen. In 2012 zal de import definitief worden uitgevoerd.

Naast de verbeterstappen in de datamanagementstructuur is er in 2011 gewerkt aan de productie van een aantal dataproducten:

- **Centrum-Specifieke (CS) rapportage:**

Op de website van de SHM zijn standaardrapportages gebouwd, met als doel de behandelteams in de behandelcentra halfjaarlijks een beeld te geven van de ontwikkelingen,

trends en problematiek binnen de eigen patiëntenpopulatie. Dit dataproduct zal in 2012 getest worden door een behandelarenpanel, dat in 2010 al overeenstemming bereikte over de inhoud en de presentatievorm. Na het testen zullen deze CS rapportages landelijk gepresenteerd worden aan de HIV-behandelcentra.

- **Datasets ten behoeve van de samenwerkingsprojecten:**

In 2011 zijn uit de tabellen van het SHM datapakhuis datasets gemaakt voor drie nationale samenwerkingsprojecten: de *Co-morbidity and Aging with HIV* studie, de Mosaic studie en ZiZo (zichtbare zorg). Tevens zijn er voor twee internationale samenwerkingsprojecten, de D:A:D-studie en COHERE, datamanagementactiviteiten verricht en datasets gemaakt.

## Grootte van de dataverzameling

*Tabel 1* geeft het resultaat van de dataverzameling weer. De totale omvang van de dataverzameling is in 2011 met 83% toegenomen ten opzichte van 2010. Dit kan verklaard worden door de toename van de geautomatiseerde dataverzameling door Lab-Link. De omvang hiervan is in 2011 met maar liefst 700% toegenomen. Deze extreme toename is te verklaren door een verbetering in de Lab-Link datakwaliteit, waarbij retrospectieve data uit alle jaren in twee centra, het AMC, Amsterdam en het St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg, opnieuw zijn opgevraagd en geïmporteerd in het SHM datapakhuis. De omvang van de handmatige dataverzameling is in 2011 met 6% toegenomen. Deze toename is lager dan de toename in 2010. Dat kan onder andere verklaard worden door een afname in de stijging van het aantal verzamelde datapunten voor HIV-geïnfecteerde volwassenen, aan HIV blootgestelde kinderen, en zwangerschappen. De afgenomen stijging is een gevolg van het inhalen van invoerachterstanden in 2010, aangezien de afname voornamelijk te zien is in verzamelde datapunten voor anamnese en follow-upgegevens.

*Tabel 2* geeft het percentage van patiënten met achterstand in dataverzameling weer per HIV-behandelcentrum. Er is onderscheid gemaakt tussen een geschatte achterstand van meer dan 365 dagen en van minder dan 365 dagen. Deze schatting is gebaseerd op het verschil tussen de voorspelde en de daadwerkelijke tijd tussen het meest recente patiëntbezoek en het daaropvolgende bezoek; de voorspelde tijd is berekend aan de hand van de bezoekfrequentie in het jaar voorafgaand aan het laatste bezoek. Een verschil van 180 dagen of minder is niet als achterstand beschouwd.

De gemiddelde langetermijn achterstand is in 2011 met 2% afgenomen in vergelijking met 2010. Dit heeft grotendeels te maken met de voortdurende training van dataverzamelaars in het efficiënt inrichten van de logistiek van dataverzameling. De invoer van de follow-up data van patiënten met de grootste invoerachterstanden krijgt hierbij voorrang. De langetermijn achterstanden in het Academisch Ziekenhuis Maastricht zijn ingehaald door het inzetten van dataverzamelaars uit de centrale SHM-pool die de lokale dataverzamelaars hebben ondersteund.

Tabel 1: Resultaten dataverzameling 2004-2011

	2011	2010
<b>Handmatige dataverzameling</b>		
<b>Met HIV geïnfecteerde volwassenen</b>		
Anamneses	258.734	186.507
Follow-up	5.779.482	6.044.689
Einde follow-up	11.996	11.680
Laboratoriumbepalingen	8.690.310	8.166.082
Subtotaal (datapunten)	14.740.522	14.408.958
<b>Met HIV geïnfecteerde kinderen</b>		
Anamneses	4.271	944
Follow-up	174.232	80.126
Einde follow-up	783	195
Laboratoriumbepalingen	478.313	104.370
Subtotaal (datapunten)	657.599	185.635
<b>Aan HIV blootgestelde kinderen</b>		
Anamneses	2.893	2.040
Follow-up	14.401	11.243
Einde follow-up	1.549	1.069
Laboratoriumbepalingen	19.331	11.407
Subtotaal (datapunten)	38.174	25.759
<b>Zwangerschappen</b>		
Anamneses	5.020	2.682
Follow-up en einde zwangerschappen	16.684	8.816
Laboratoriumbepalingen	12.138	7.632
Subtotaal (datapunten)	33.842	19.130
<b>Additionele data</b>		
Doodsoorzaken (aantallen)	185	152
Cardiovasculaire accidenten (aantallen)	223	219
Andere co-morbiditeiten (aantallen)	194	199
Subtotaal additionele data (aantallen)	602	570
<b>Totale handmatige verzameling (datapunten)</b>	<b>15.470.739</b>	<b>14.640.052</b>
<b>Toename (%) handmatig verzamelde data (datapunten)</b>	<b>6%</b>	<b>12%</b>
<b>Geautomatiseerde dataverzameling</b>		
Aantal labbepalingen per jaar	3.612.404	433.254
<b>Totale geautomatiseerde verzameling (geschatte datapunten)</b>	<b>14.449.616</b>	<b>1.733.016</b>
% Lab-Link van labbepalingen totaal	61%	9%
<b>Toename (%) Lab-Link data</b>	<b>700%</b>	<b>11%</b>
<b>Totaal dataverzameling</b>	<b>29.920.355</b>	<b>16.373.068</b>
<b>Toename (%) totale data</b>	<b>83%</b>	<b>12%</b>
Aantal patiënten in follow-up	16.223	14.877
<b>Toename (%) patiënten in follow-up</b>	<b>9%</b>	<b>5%</b>

2009	2008	2007	2006	2005	2004
78.396	69.364	53.359	56.700	64.062	126.924
4.941.270	4.824.298	4.316.778	3.615.436	3.325.594	2.575.088
11.123	9.778	11.561	13.043	8.691	7.799
7.637.999	6.833.090	7.124.209	7.112.151	5.961.439	5.760.663
12.668.788	11.736.530	11.505.907	10.797.330	9.359.786	8.470.474
1.976	688	1.051	1.750	4.148	1.425
113.967	118.562	168.704	314.136	311.260	75.263
150	0	63	165	75	0
271.267	200.129	441.003	536.153	809.088	261.036
387.360	319.379	610.821	852.204	1.124.571	337.724
80	901				
4.787	2.870				
192	28.793				
2.916	15.336				
7.975	47.900				
940	1.705	1.275	3.876	3.648	0
7.548	16.044	12.020	37.216	35.540	0
5.865	14.123	10.532	42.905	31.332	0
14.353	31.872	23.827	83.997	70.520	0
113	108	128	164	27	1
167	55	81	151	108	45
529					
809	163	209	315	135	46
<b>13.079.285</b>	<b>12.135.681</b>	<b>12.140.555</b>	<b>11.733.531</b>	<b>10.554.877</b>	<b>8.808.198</b>
<b>8%</b>	<b>0%</b>	<b>3%</b>	<b>11%</b>	<b>20%</b>	
389.015	222.668	119.668	95.685		
<b>1.556.060</b>	<b>890.672</b>	<b>478.672</b>	<b>382.740</b>		
9%	11%	6%	5%		
<b>75%</b>	<b>86%</b>	<b>25%</b>			
<b>14.635.345</b>	<b>13.026.353</b>	<b>12.619.227</b>	<b>12.116.271</b>	<b>10.554.877</b>	<b>8.808.198</b>
<b>16%</b>	<b>3%</b>	<b>4%</b>	<b>15%</b>	<b>20%</b>	
14.138	13.296	11.666	10.275	9.399	8.537
<b>6%</b>	<b>14%</b>	<b>14%</b>	<b>9%</b>	<b>10%</b>	

Tabel 2: Percentage van patiënten in behandelcentra met een gemiddelde achterstand in dataverzameling van meer en minder dan 365 dagen

HIV-behandelcentrum	Locatie	>365 dagen		<365 dagen	
		2011	2010	2011	2010
MCA	Alkmaar	0%	1%	0%	3%
Flevo Zkh	Almere	0%	0%	2%	30%
AMC-UvA	Amsterdam	0%	2%	7%	25%
MC Jan van Goyen	Amsterdam	0%	0%	1%	5%
OLVG	Amsterdam	0%	0%	1%	6%
St Lucas Andreas Zkh	Amsterdam	0%	0%	23%	22%
Slotervaart Zkh	Amsterdam	0%	0%	2%	14%
VUMC	Amsterdam	0%	1%	3%	25%
Rijnstate	Arnhem	0%	0%	1%	32%
Haga Zkh - Leyweg	Den Haag	0%	3%	2%	4%
MCH - Westeinde	Den Haag	0%	4%	16%	30%
Catharina Zkh	Eindhoven	0%	4%	6%	6%
MST	Enschede	5%	0%	1%	4%
UMCG	Groningen	0%	1%	45%	45%
Kennemer Gasthuis	Haarlem	0%	6%	8%	31%
MC Leeuwarden	Leeuwarden	0%	0%	8%	17%
LUMC	Leiden	1%	0%	1%	9%
AZM	Maastricht	0%	40%	19%	14%
UMC St Radboud	Nijmegen	0%	5%	15%	41%
Erasmus MC	Rotterdam	0%	5%	17%	17%
Maasstad Zkh	Rotterdam	0%	0%	18%	10%
St Elisabeth Zkh	Tilburg	0%	3%	1%	3%
UMCU	Utrecht	1%	0%	6%	3%
Admiraal de Ruyter Zkh	Vlissingen	0%	1%	9%	2%
Isala Klinieken - Sophia	Zwolle	9%	4%	4%	9%
<b>Totaal</b>		<b>1%</b>	<b>3%</b>	<b>9%</b>	<b>16%</b>

De gemiddelde kortetermijn achterstand is in 2011 met 7% afgenomen. Dit heeft te maken met het nauwkeuriger monitoren van de invoerachterstanden door de dataverzamelaars en datamonitors.

### Kwaliteitscontrole (QC)

In 2011 is prioriteit gegeven aan controle van data in het SHM datapakhuis afkomstig van diverse databronnen. Er zijn validatiechecks uitgevoerd op afzonderlijke records. Alle records in het datapakhuis werden vergeleken met de brondatabases waaruit ze afkomstig waren. Tevens is er nagedacht over de procedures voor het controleren van Lab-Link data. Lab-Link data van het AMC, Amsterdam en het St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg zijn retrospectief volledig opnieuw opgevraagd en geïmporteerd.

Van 81 patiënten zijn data random geselecteerd; de anamnesegegevens uit deze selectie werden gecontroleerd. De 100% controle van data over doodsoorzaken en co-morbiditeiten, gedefinieerd als 'endpoints', is doorgezet in 2011. Deze gegevens zijn tevens geclassificeerd ten behoeve van data-analyses.

Voor persoonlijke begeleiding van de in totaal 44 dataverzamelaars werden gemiddeld 4 patiëntendossiers van iedere dataverzamelaar geselecteerd. De resultaten van de kwaliteitscontroles werden met de verantwoordelijke dataverzamelaars besproken en zij kregen itemspecifieke trainingen.

In *Tabel 3* is het aantal gecontroleerde patiëntendossiers per selectieprocedure samengevat. Gedurende 2011 werd data van in totaal 1.090 patiënten gecontroleerd door datamonitors van de SHM. Vierhonderdzeventien patiënten werden gecontroleerd in het kader van de D:A:D-studie in verband met een hart- en vaatziekten of andere co-morbiditeiten. De doodsoorzaken van 185 overleden patiënten werden gecontroleerd en geclassificeerd. Gemiddeld zijn de centra 13 keer bezocht door de vaste SHM datamonitor.

Het aantal patiënten van wie het patiëntendossier werd gecontroleerd voor de ene of de andere kwaliteitsprocedure is in 2011 met 41% afgenomen in vergelijking met 2010. Dit kan verklaard worden door een toename in het aantal geselecteerde co-morbiditeiten en doodsoorzaken die uitgebreider en gedetailleerder worden gecontroleerd enerzijds, en door het prioriteit geven aan controle van data in het SHM datapakhuis op tabel- en record-niveau, waarvoor geen patiëntendossiers geraadpleegd hoefden te worden, anderzijds.

### Opleiding

In november 2011 werd een terugkomdag georganiseerd voor de dataverzamelaars. Tijdens deze terugkomdag werd een hoorcollege gegeven over neurologische aandoeningen bij HIV-geïnfecteerde patiënten. Daarnaast hebben de datamonitors van de SHM uitleg gegeven over veranderingen in de datastructuur van de SHM, de verzameling van Hepatitis B en C data en andere nieuwe onderwerpen die in 2012 verzameld zullen worden. De dataverzamelaars zijn getraind in procedures en werkzaamheden ten behoeve van de verzameling van nieuwe onderwerpen en het bewaken van de datakwaliteit.



Tabel 3: Aantal patiëntendossiers gecontroleerd door datamonitors per dataselectie criterium

Selectiecriteria voor kwaliteitscontroles	Aantal patiëntendossiers							
	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004
<b>Random selectie</b>								
Random selectie van bijwerkingengegevens	0	0	0	0	2	1	0	0
Random selectie van antiretrovirale medicatiegegevens	1	0	2	8	3	13	6	0
Random selectie van anamnesegegevens	81	0	0	0	52	17	7	1
Random selectie van CDC event-gegevens	0	0	0	1	2	11	0	0
Random selectie van co-medicatiegegevens	0	0	0	0	0	2	0	0
Random selectie van alle patiëntgegevens	0	1	0	2	1	17	87	118
Random selectie van gegevens laatste jaar follow-up	0	0	0	0	0	38	126	203
<b>Subtotaal random selectie</b>	<b>82</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>60</b>	<b>99</b>	<b>226</b>	<b>322</b>
<b>Consistentiecontroles</b>								
Inconsistenties in bijwerkingengegevens	237	1.147	74	1.056	30	69	1	0
Inconsistenties in antiretrovirale medicatiegegevens	2	2	23	209	1	18	3	0
Inconsistenties in anamnesegegevens	11	0	0	116	362	97	161	0
Prioriteit analyse anamnesegegevens	0	0	10	0	207	0	0	0
Inconsistenties in CDC event-gegevens	1	2	3	257	122	289	0	0
Inconsistenties in co-medicatiegegevens	0	0	4	2	7	17	0	0
Inconsistenties in laboratoriumgegevens	1	4	16	93	18	5	0	0
<b>Subtotaal consistentie controles</b>	<b>252</b>	<b>1.155</b>	<b>130</b>	<b>1.733</b>	<b>747</b>	<b>495</b>	<b>165</b>	<b>0</b>
<b>Co-morbiditeit- en doodsoorzaakcontroles</b>								
Zwangerschappen	0	0	0	1	0	129	10	0
Hart- en vaatziekten totaal:	223	219	167	55	92	151	108	45
<i>Hartinfarct</i>	38	46	36	16	17	31	33	14
<i>Invasieve cardiovasculaire procedures</i>	49	49	43	14	10	40	16	10
<i>Diabetes mellitus</i>	76	101	62	19	40	55	37	16
<i>CVA</i>	60	23	26	6	25	25	22	5
Chronische leveraandoening	23	10	22					
Terminale nierziekte	34	12	13					
Niet-AIDS-definiërende maligniteiten	137	177	381					
Doodsoorzaak 100% van de gevallen	185	152	113	108	128	164	27	1
<b>Subtotaal co-morbiditeit en doodsoorzaakcontroles</b>	<b>602</b>	<b>570</b>	<b>696</b>	<b>164</b>	<b>220</b>	<b>444</b>	<b>145</b>	<b>46</b>
<b>Subtotaal persoonlijk begeleiding van dataverzamelaars</b>	<b>154</b>	<b>124</b>	<b>114</b>	<b>241</b>	<b>268</b>	<b>216</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Totaal kwaliteitscontroles</b>	<b>1.090</b>	<b>1.850</b>	<b>942</b>	<b>2.149</b>	<b>1.295</b>	<b>1.254</b>	<b>536</b>	<b>368</b>
<b>Toename</b>	<b>-41%</b>	<b>96%</b>	<b>-56%</b>	<b>66%</b>	<b>3%</b>	<b>179%</b>	<b>19%</b>	

Voor de QC-groep is een interne training georganiseerd en alle datamonitors zijn tijdens twee trainingsdagen intensief en op maat getraind in SAS® software. Tevens zijn alle datamonitors getraind in projectmatig werken en in het gebruik van Microsoft Project software.

Een deel van de datamonitors is in december 2011 getraind op het herkennen van diverse infectieziekten.

## Monitoringverslag

### Ontwikkelingen in het aantal geregistreerde en gemonitorde personen met HIV

Tot en met 31 december 2011 zijn er via de HIV-behandelcentra in Nederland cumulatief 19.752 mensen met een HIV-infectie geregistreerd bij de SHM (*Tabel 4*), een toename van 1.372 personen (7%) ten opzichte van 2010. Cumulatief 5.209 (26%) patiënten kregen AIDS; 1.913 (10%) mensen zijn overleden, van wie 1.790 vóór 2011 en 123 in 2011.

In totaal daalde ten opzichte van 2010 het aantal patiënten in 2011 dat is geregistreerd als *lost to follow-up*, d.w.z. patiënten van wie in 2011 geen gegevens zijn verkregen, tot 2.216 (11%). De verdeling van deze groep over de HIV-behandelcentra duidt erop dat de vorig jaar gerapporteerde achterstanden bij het invoeren van gegevens zijn weggewerkt. Aan het eind van 2011 waren 15.777 patiënten gemonitord, een toename van 9% ten opzichte van 2010. Van de 1.365 nieuwe patiënten die tussen 1 januari 2011 en 1 januari 2012 door de SHM zijn geregistreerd, werd in 179 (13%) gevallen AIDS gediagnosticeerd en zijn 14 personen (1%) in 2011 overleden (*Tabel 5*).

In de SHM-database zijn per 31 december 2011 gegevens opgenomen van in totaal 766 HIV-geïnfecteerde personen, onder wie 16 kinderen, die worden gemonitord in het Sint Elisabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao; dit zijn 64 personen meer dan in 2010.

Van 19.443 personen (15.414 of 79% mannen, 4.029 of 21% vrouwen) uit de totale geregistreerde HIV-populatie die geen bezwaar maakten tegen verzameling van klinische data, zijn per 31 december 2011 gegevens opgenomen in dit jaarverslag. De diagnose HIV werd bij 61% van de in 2011 nieuw geregistreerde personen ook voor het eerst in 2011 gesteld en bij 15% in 2010.

Van de 15.414 mannen waren er 209 (1%) jonger dan 18 jaar op het moment van de diagnose, 6.328 (41%) waren 18-34 jaar, 7.732 (50%) 35-54 jaar en 1.059 (7%) 55 jaar of ouder. Van de 4.029 vrouwen waren er 244 (6%) jonger dan 18 jaar op het moment van de diagnose, 2.474 (61%) waren 18-34 jaar, 1.132 (28%) 35-54 jaar en 158 (4%) 55 jaar of ouder. Van 86 mannen en 21 vrouwen is de datum van HIV-diagnose (nog) onbekend en dus ook de leeftijd bij diagnose.

Tabel 4: Cumulatieve aantallen en percentages HIV-geïnfekteerde patiënten geregistreerd en gevolgd door SHM in de HIV-behandelcentra in Nederland en op Curaçao per 31 december 2011

HIV-behandelcentra	Locatie	Totaal		Levend		Sterfgevallen		AIDS		In follow-up		Lost to follow-up		Sterfgevallen vóór 2011	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Volwassenen</b>															
MCA	Alkmaar	261	1,3	240	92,0	21	8,0	72	27,6	209	80,1	32	12,3	20	7,7
Flevo Zkh	Almere	116	0,6	114	98,3	2	1,7	37	31,9	111	95,7	4	3,4	1	0,9
AMC-UvA	Amsterdam	2.576	13,2	2.311	89,7	265	10,3	745	28,9	2.042	79,3	281	10,9	253	9,8
MC Jan van Goyen	Amsterdam	607	3,1	577	95,1	30	4,9	104	17,1	549	90,4	31	5,1	27	4,4
OLVG	Amsterdam	2.827	14,5	2.542	89,9	285	10,1	769	27,2	2.204	78,0	349	12,3	274	9,7
St Lucas Andreas Zkh	Amsterdam	318	1,6	284	89,3	34	10,7	102	32,1	264	83,0	23	7,2	31	9,7
Slotervaart Zkh	Amsterdam	802	4,1	672	83,8	130	16,2	245	30,5	595	74,2	87	10,8	120	15
VUMC	Amsterdam	503	2,6	439	87,3	64	12,7	162	32,2	374	74,4	68	13,5	61	12,1
Rijnstate	Arnhem	610	3,1	554	90,8	56	9,2	149	24,4	502	82,3	53	8,7	55	9,0
Haga Zkh - Leyweg	Den Haag	634	3,2	570	89,9	64	10,1	201	31,7	457	72,1	118	18,6	59	9,3
MCH - Westeinde	Den Haag	812	4,2	745	91,7	67	8,3	189	23,3	627	77,2	126	15,5	59	7,3
Catharina Zkh	Eindhoven	478	2,4	454	95,0	24	5,0	83	17,4	389	81,4	67	14,0	22	4,6
MST	Enschede	478	2,4	386	80,8	92	19,2	164	34,3	351	73,4	67	14,0	60	12,6
UMCG	Groningen	730	3,7	672	92,1	58	7,9	202	27,7	608	83,3	65	8,9	57	7,8
Kenemer Gasthuis	Haarlem	375	1,9	334	89,1	41	10,9	96	25,6	300	80,0	36	9,6	39	10,4
MC Leeuwarden	Leeuwarden	237	1,2	215	90,7	22	9,3	55	23,2	189	79,7	28	11,8	20	8,4
LUMC	Leiden	594	3,0	549	92,4	45	7,6	152	25,6	481	81,0	73	12,3	40	6,7
AZM	Maastricht	694	3,6	589	84,9	105	15,1	181	26,1	509	73,3	88	12,7	97	14,0
UMC St Radboud	Nijmegen	586	3,0	526	89,8	60	10,2	165	28,2	489	83,4	41	7,0	56	9,6
Erasmus MC	Rotterdam	2.049	10,5	1.843	89,9	206	10,1	529	25,8	1.623	79,2	241	11,8	185	9,0
Maasstad Zkh	Rotterdam	509	2,6	481	94,5	28	5,5	101	19,8	447	87,8	36	7,1	26	5,1
St Elisabeth Zkh	Tilburg	879	4,5	826	94,0	53	6,0	182	20,7	744	84,6	88	10,0	47	5,3
UMCU	Utrecht	1.377	7,1	1.246	90,5	131	9,5	383	27,8	1.123	81,6	131	9,5	123	8,9
Admiraal de Ruyter Zkh	Vlissingen	129	0,7	118	91,5	11	8,5	33	25,6	97	75,2	21	16,3	11	8,5
Isala Klinieken - Sophia	Zwolle	350	1,8	334	95,4	16	4,6	55	15,7	301	86,0	36	10,3	13	3,7
<b>Totaal volwassenen</b>		<b>19.531</b>		<b>17.621</b>	<b>90,2</b>	<b>1.910</b>	<b>9,8</b>	<b>5.156</b>	<b>26,4</b>	<b>15.585</b>	<b>79,8</b>	<b>2.190</b>	<b>11,2</b>	<b>1.756</b>	<b>9,0</b>
<b>Kinderen/jongeren</b>															
Emma KZ, AMC-UvA	Amsterdam	67	30,3	67	100	0	0	16	23,9	61	91,0	6	9,0	0	0
Beatrix KK, UMCG	Groningen	18	8,1	18	100	0	0	3	16,7	17	94,4	1	5,6	0	0
Erasmus MC-Sophia	Rotterdam	73	33,0	71	97,3	2	2,7	21	28,8	61	83,6	10	13,7	2	2,7
Wilhelmina KZ, UMCU	Utrecht	63	28,5	62	98,4	1	1,6	13	20,6	53	84,1	9	14,3	1	1,6
<b>Totaal kinderen/jongeren</b>		<b>221</b>		<b>218</b>	<b>98,6</b>	<b>3</b>	<b>1,4</b>	<b>53</b>	<b>24,0</b>	<b>192</b>	<b>86,9</b>	<b>26</b>	<b>11,8</b>	<b>3</b>	<b>1,4</b>
<b>Totaal Nederland</b>		<b>19.752</b>		<b>17.839</b>	<b>90,3</b>	<b>1.913</b>	<b>9,7</b>	<b>5.209</b>	<b>26,4</b>	<b>15.777</b>	<b>79,9</b>	<b>2.216</b>	<b>11,2</b>	<b>1.759</b>	<b>8,9</b>
<b>Curaçao</b>															
SEHOS	Willemstad	750	97,9	602	80,3	148	19,7	196	26,1	445	59,3	160	21,3	145	19,3
SEHOS kinderkliniek	Willemstad	16	2,1	6	37,5	10	62,5	6	37,5	1	6,3	5	31,3	10	62,5
<b>Totaal Curaçao</b>		<b>766</b>		<b>608</b>	<b>79,4</b>	<b>158</b>	<b>20,6</b>	<b>202</b>	<b>26,4</b>	<b>446</b>	<b>58,2</b>	<b>165</b>	<b>21,5</b>	<b>155</b>	<b>20,2</b>

Tabel 5: HIV-geïnfekteerde patiënten geregistreerd in 2011 en gevolgd door SHM in de HIV-behandelcentra in Nederland en op Curaçao

HIV-behandelcentra	Locatie	Totaal		Levend		Sterfgevallen		AIDS		In follow-up		Lost to follow-up	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Volwassenen</b>													
MCA	Alkmaar	15	1,1	14	93,3	1	6,7	2	13,3	15	100	0	0
Flevo Zkh	Almere	18	1,3	17	94,4	1	5,6	11	61,1	18	100	0	0
AMC-UvA	Amsterdam	91	6,8	91	100	0	0	5	5,5	91	100	0	0
MC Jan van Goyen	Amsterdam	42	3,1	42	100	0	0	1	2,4	42	100	0	0
OLVG	Amsterdam	179	13,4	179	100	0	0	22	12,3	179	100	0	0
St Lucas Andreas Zkh	Amsterdam	30	2,2	29	96,7	1	3,3	2	6,7	30	100	0	0
Slotervaart Zkh	Amsterdam	22	1,6	22	100	0	0	0	0	22	100	0	0
VUMC	Amsterdam	31	2,3	31	100	0	0	4	12,9	31	100	0	0
Rijnstate	Arnhem	43	3,2	42	97,7	1	2,3	4	9,3	43	100	0	0
Haga Zkh - Leyweg	Den Haag	26	1,9	26	100	0	0	3	11,5	26	100	0	0
MCH - Westeinde	Den Haag	72	5,4	68	94,4	4	5,6	8	11,1	72	100	0	0
Catharina Zkh	Eindhoven	42	3,1	42	100	0	0	1	2,4	42	100	0	0
MST	Enschede	93	7,0	63	67,7	30	32,3	47	50,5	65	69,9	0	0
UMCG	Groningen	28	2,1	28	100	0	0	3	10,7	28	100	0	0
Kennemer Gasthuis	Haarlem	24	1,8	24	100	0	0	0	0	24	100	0	0
MC Leeuwarden	Leeuwarden	16	1,2	16	100	0	0	3	18,8	16	100	0	0
LUMC	Leiden	53	4,0	51	96,2	2	3,8	8	15,1	53	100	0	0
AZM	Maastricht	48	3,6	48	100	0	0	7	14,6	48	100	0	0
UMC St Radboud	Nijmegen	33	2,5	33	100	0	0	5	15,2	33	100	0	0
Erasmus MC	Rotterdam	150	11,2	147	98,0	3	2	13	8,7	150	100	0	0
Maasstad Zkh	Rotterdam	72	5,4	72	100	0	0	4	5,6	72	100	0	0
St Elisabeth Zkh	Tilburg	81	6,1	81	100	0	0	5	6,2	81	100	0	0
UMCU	Utrecht	80	6,0	80	100	0	0	11	13,8	80	100	0	0
Admiraal de Ruyter Zkh	Vlissingen	19	1,4	19	100	0	0	3	15,8	19	100	0	0
Isala Klinieken - Sophia	Zwolle	29	2,2	29	100	0	0	3	10,3	29	100	0	0
<b>Totaal volwassenen</b>		<b>1.337</b>	<b>100</b>	<b>1.294</b>	<b>96,8</b>	<b>43</b>	<b>3,2</b>	<b>175</b>	<b>13,1</b>	<b>1.309</b>	<b>97,9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Kinderen/jongeren</b>													
Emma ZH, AMC-UvA	Amsterdam	11	39,3	11	100	0	0	2	18,2	11	100	0	0
Beatrix KK, UMCG	Groningen	6	21,4	6	100	0	0	0	0	6	100	0	0
Erasmus MC-Sophia	Rotterdam	7	25,0	7	100	0	0	2	28,6	7	100	0	0
Wilhelmina KZ, UMCU	Utrecht	4	14,3	4	100	0	0	0	0	4	100	0	0
<b>Totaal kinderen/jongeren</b>		<b>28</b>	<b>100</b>	<b>28</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>14,3</b>	<b>28</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Curaçao</b>													
SEHOS	Willemstad	68	100	65	95,6	3	4,4	7	10,3	65	95,6	0	0

Van de 1.100 mannen die in 2011 geregistreerd zijn, was 1% jonger dan 18 jaar, 38% 18-34 jaar, 45% 35-54 jaar en 10% 55 jaar of ouder op het moment van de HIV-diagnose. Van de 237 vrouwen was 8% jonger dan 18 jaar, 43% 18-34 jaar, 35% 35-54 jaar en 7% 55 jaar of ouder op het moment van de HIV-diagnose. Van 61 (6%) mannen en 15 (6%) vrouwen is de datum van de diagnose (nog) onbekend.

### Registratie van HIV-geïnfekteerde volwassenen

Binnen de totale groep van 19.443 personen die tot en met 2011 geregistreerd zijn, zijn er 13.682 (79%) volwassen mannen en 3.650 (21%) volwassen vrouwen. De voornaamste HIV-transmissieroute bij mannen is homoseksueel contact (72%) en bij vrouwen heteroseksueel contact (89%). De mediane leeftijd bij diagnose is 36,6 (IQR 30,1-43,9) jaar voor mannen en 30,8 (25,3-37,6) jaar voor vrouwen. Vijf procent van de totale populatie was zich er minder dan een jaar van bewust met HIV te zijn geïnfekteerd, 26% wist al 1 tot 5 jaar dat men was besmet, 29% wist het al 5 tot 10 jaar en 39% al langer dan 10 jaar.

Van de 1.263 in 2011 geregistreerde volwassenen van wie per eind 2011 gegevens ingevoerd waren, zijn er 1.050 (83%) man en 213 (17%) vrouw. Ook hier is homoseksueel contact nog steeds de voornaamste transmissieroute (72%) bij mannen en heteroseksueel contact bij vrouwen (88%). De mediane leeftijd bij diagnose is 38,0 (IQR 29,7-46,9) jaar bij mannen en 34,4 (27,0-43,6) bij vrouwen. Van degenen die in 2011 werden geregistreerd, was 63% zich er minder dan een jaar van bewust met HIV te zijn geïnfekteerd. Bij 20% was de infectiestatus al 1 tot 5 jaar bekend, bij 4% al 5 tot 10 jaar en bij slechts 5% al langer dan 10 jaar. Van de overige 8% was de diagnosedatum nog niet bekend.

### Registratie van HIV-geïnfekteerde kinderen

Op 31 december 2011 waren 202 kinderen van 17 jaar of jonger geregistreerd als HIV-positief, van wie 103 (51%) jongens en 99 (49%) meisjes. De mediane leeftijd op het moment van HIV-diagnose was 1,5 jaar (IQR 0,4-4,9) voor jongens en 2,0 (0,4-4,5) voor meisjes. Vijf HIV-diagnoses in deze groep zijn gesteld in 2011. Verticale transmissie, van moeder naar kind, is verreweg de meest voorkomende transmissieroute (89%); daarnaast zijn er enkele gevallen van seksuele transmissie. In totaal is 43% van de geïnfekteerde kinderen van Nederlandse afkomst, terwijl 49% afkomstig is uit Zuidelijk Afrika.

### Registratie van HIV-geïnfekteerde zwangere vrouwen

Het totaal aantal geregistreerde zwangerschappen steeg in 2011 tot 2.251 bij in totaal 1.390 vrouwen. In 55% van de zwangerschappen werd de HIV-diagnose vóór de zwangerschap gesteld en bij 45% tijdens de zwangerschap. Heteroseksueel contact was de voornaamste HIV-transmissieroute (93%); bij 2% van de vrouwen was injecterend drugsgebruik de transmissieroute. De mediane leeftijd bij de eerste zwangerschap was 29 jaar (IQR: 24-33). Bij 33% van deze vrouwen werd cART gestart vóór het moment waarop de eerste zwangerschap werd vastgesteld en bij 63% na het vaststellen van de zwangerschap. Bij 19% van de vrouwen was de zwangerschapsduur minder dan 16 weken. Bij de vrouwen die langer dan 16 weken zwanger waren, was de mediane zwangerschapsduur 39 weken (IQR: 37-40).

### Monitoring van HIV-geïnficeerde volwassenen en kinderen

De mediane follow-up van de groep HIV-geïnficeerde volwassenen is 7,0 jaar (IQR 3,2-12,5); 6,8 jaar voor mannen en 7,6 jaar voor vrouwen. Voor kinderen is de mediane follow-up 7,2 (IQR 3,2-10,2). De totale follow-up in de groep volwassenen bedraagt tot en met 2011 144.926 persoonsjaren en bij kinderen 1.437 persoonsjaren.

### Monitoring van behandeling

De meeste HIV-geïnficeerde personen werden in 2011 gemonitord in HIV-behandelcentra in het westen van het land; 74% werd onderzocht in de Randstad, in één van de centra in Amsterdam, Den Haag, Leiden, Rotterdam of Utrecht.

In 2011 werd 85% van de geregistreerde geïnficeerde volwassenen behandeld met cART; 14,3% werd niet behandeld en van 1,3% was de behandelstatus onbekend (in de meeste gevallen nog niet geregistreerd).

Het mediane CD4-celaantal in de volwassen populatie was 340 cellen/mm<sup>3</sup> (IQR 146-540) op het moment van de HIV-diagnose. Dat aantal daalde vervolgens tot 230 cellen/mm<sup>3</sup> (IQR 110-330) bij de start van cART. Vanaf 2005 neemt het CD4-celaantal bij start van therapie toe.

Na 24 weken behandeling had 89% van de patiënten een HIV-RNA-concentratie in plasma van minder dan 500 kopieën/ml; na 48 weken was dat 87%. Bij 94% van de behandelde patiënten was de meest recent gemeten HIV-RNA-concentratie in plasma lager dan 500 kopieën/ml.

Meer dan 92% van de eerstelijnsregimes die in 2011 werden gebruikt, bestond uit tenofovir in combinatie met emtricitabine als de nucleotide/nucleoside HIV-1 reverse transcriptaserepmer (NRTI) *backbone*. Efavirenz was de meest gebruikte aanvulling op deze *backbone*, gevolgd door ritonavir-gebooste darunavir. In 2011 werd efavirenz gebruikt in 444 (50%) en darunavir/ritonavir in 144 (16%) van de eerstelijns cART-regimes. De integraseremmer raltegravir werd gebruikt in 33 (4%) van de eerstelijnsregimes. De populairste initiële cART-behandeling in 2011 was tenofovir+emtricitabine+efavirenz (*Tabel 6*), gevolgd door tenofovir+emtricitabine+nevirapine en tenofovir+emtricitabine+atazanavir/ritonavir.

De incidentie van AIDS is sinds de introductie van cART in 1996 gedaald, van 14,1 (95% CI, 11,3-17,4) per 100 persoonsjaren van follow-up tot 1,02 (0,84-1,22) in 2010. De mortaliteit daalde eveneens in de behandelde groep, van 4,7 (95% CI, 3,1-6,7) in 1996 naar 0,99 (0,83-1,19) in 2010.

Tabel 6: Meest gebruikt cART combinatie 2009–2011 (cART=combinatie antiretrovirale therapie, TDF=tenofovir, FTC=emtricitabine, EFV=efavirenz, NVP=nevirapine, ATV/r=atazanavir/ritonavir, LOP/r=lopinavir/ritonavir, AZT=azidothymidine, 3TC=lamivudine, DRV/r=darunavir/ritonavir, ABC=abacavir, SAQ/r=saquinavir/ritonavir, RAL=raltegravir, d4T=stavudine)

Meer dan 92% van de eerstelijns regimes die in 2011 werd gebruikt bestond uit tenofovir in combinatie met emtricitabine als de nucleotide / nucleoside HIV-1 reverse transcriptase-remmer backbone. Efavirenz was de meest gebruikte aanvulling op deze backbone, gevolgd door ritonavir geboosted darunavir. In 2011 werd efavirenz gebruikt in 444 (50%) en darunavir/ritonavir in 144 (16%). De integraseremmer raltegravir werd gebruikt in 33 (3.8%) van de eerstelijns cART regimes.

	2009		2010		2011		Totaal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Totaal aantal patiënten met eerstelijns cART-regime	1.315	100,0	1.334	100,0	877	100,0	3.526	100,0
TDF+FTC+EFV	735	55,9	727	54,5	428	48,8	1890	53,6
TDF+FTC+NVP	135	10,3	136	10,2	82	9,4	353	10,0
TDF+FTC+ATV/r	96	7,3	111	8,3	94	10,7	301	8,5
TDF+FTC+DRV/r	18	1,4	116	8,7	129	14,7	263	7,5
AZT+3TC+LOP/r	57	4,3	45	3,4	28	3,2	130	3,7
TDF+FTC+LOP/r	67	5,1	28	2,1	18	2,1	113	3,2
TDF+FTC+LOP/r+EFV	43	3,3	24	1,8	18	2,1	85	2,4
TDF+FTC+RAL	30	2,3	15	1,1	14	1,6	59	1,7
AZT+3TC+NVP	21	1,6	20	1,5	4	0,5	45	1,3
TDF+FTC+EFV+RAL	4	0,3	15	1,1	9	1,0	28	0,8
ABC+3TC+EFV	14	1,1	8	0,6	4	0,5	26	0,7
AZT+3TC+EFV	9	0,7	7	0,5	2	0,2	18	0,5
AZT+3TC+SAQ/r	9	0,7	5	0,4	4	0,5	18	0,5
ABC+3TC+NVP	6	0,5	9	0,7	2	0,2	17	0,5
ABC+3TC+LOP/r	6	0,5	8	0,6	2	0,2	16	0,5
d4T+3TC+NVP	7	0,5	5	0,4			12	0,3
ABC+3TC+DRV/r			3	0,2	7	0,8	10	0,3
Andere	58	4,2	52	3,9	32	3,5	142	4,0

## Monitoring van resistentie

Van vijf van de zeven virologische laboratoria die betrokken zijn bij het monitoren van resistentie zijn gegevens verkregen over resultaten van genotypering van het HIV-reverse transcriptase- en proteasegen. In totaal zijn er tot nu toe 10.498 sequenties verzameld (Tabel 7), waarvan 254 in 2011.

Tabel 7: Aantal sequenties van het HIV-1 RT en proteasegen gegenereerd per virologisch laboratorium en bij SHM geregistreerd per 31 december 2011 (<sup>a</sup>voorlopig aantal; <sup>b</sup>cijfers niet beschikbaar op moment van afdrukken)

Laboratorium	Vóór 2011	Aantal sequenties		Totaal
		In 2011		
AMC-UvA, Amsterdam	3.913	127 <sup>a</sup>		4.040
UMCU, Utrecht	3.586	0 <sup>b</sup>		3.586
LUMC, Leiden	1.189	15		1.204
Erasmus MC, Rotterdam	613	43		656
VUMC, Amsterdam	409	33		442
Slotervaart Zkh, Amsterdam	143	36		179
CLB, Amsterdam	391	0		391
Totaal	10.244	254		10.498

Sinds 2002 werd bij 128 (10%) van de 1.283 patiënten met een recente infectie één of meer resistentiegerelateerde mutaties gevonden. Bij 296 (10%) van de 2.894 patiënten met een recente diagnose werden één of meer mutaties gevonden. In 2011 werden bij 8 (12%) van de 69 nieuwe diagnoses resistentiemutaties aangetoond, terwijl dit het geval was bij 3 (9%) van de 34 recent geïnfekteerde patiënten.

In 2011 waren er in totaal 254 sequenties verkregen en beschikbaar voor analyse. Van deze sequenties werd bij 59 (23%) ten minste één met resistentie geassocieerde mutatie gevonden. Van deze 59 sequenties met resistentie waren er 46 (78%) met resistentie tegen NRTI's, 11 (19%) met mutaties tegen protease-remmers en 24 (41%) met mutaties tegen non-NRTI's.

## Monitoring van HBV en HCV co-infecties

Infectie met het hepatitis B-virus (HBV) of het hepatitis C-virus (HCV) kan levercirrose, leverfibrose en hepatocellulair carcinoom veroorzaken en de combinatie met HIV zal een dergelijk ziekteproces waarschijnlijk versnellen. HBV en HCV worden om deze reden regelmatig in de met HIV geïnfekteerde groep gemonitord. In 2011 werd bij 12% van de gemonitorde patiënten met HIV een chronische HCV co-infectie vastgesteld. HBV co-infectie werd vastgesteld bij 8% van de patiënten en 1% had een co-infectie met zowel HBV als HCV. Van de patiënten met een HBV co-infectie ontwikkelde 13% leverfibrose en 7% levercirrose en bij 1% werd hepatocellulair carcinoom gevonden. In patiënten met een HCV co-infectie waren deze cijfers respectievelijk 19%, 8% en 1%.



## Registratie en monitoring in Curaçao

De registratie en monitoring van personen met HIV die worden gevolgd in het Sint Elisabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao, is het afgelopen jaar gecontinueerd. Uitkomsten van de monitoring in de Nederlandse Antillen van 2011 worden in 2012 gepresenteerd. In totaal zijn er 766 patiënten geregistreerd, 750 volwassenen en 16 kinderen, van wie er 68 in 2011 werden geregistreerd.

## Samplecollectie

Sinds de start van het ATHENA-project in 1996 zijn er naar schatting 363.166 plasmamonsters van patiënten in follow-up opgeslagen in de microbiologische laboratoria van, of verbonden met, de HIV-behandelcentra. Deze samplecollectie is buitengewoon waardevol voor klinisch epidemiologisch onderzoek naar met name resistentieontwikkeling over de tijd en naar de respons op antivirale therapie van andere subtypes van HIV-1 dan het meest voorkomende subtype B. Uitkomsten van dergelijk onderzoek hebben zowel betekenis voor de kwaliteit van de zorg voor individuele patiënten, als voor de volksgezondheid.

## Kwaliteit van zorg

In 2011 heeft de SHM het programma gericht op kwaliteit van HIV-zorg verder ontwikkeld. In dit programma wordt gekeken naar wat de invloed is van de kwaliteit van HIV-zorg op de uitkomst van HIV-behandeling en het beloop van HIV-ziekteprogressie. Een aandachtspunt is het tijdig starten van behandeling bij patiënten die vroeg in hun HIV-infectie in zorg komen in een van de HIV-behandelcentra. Tussen 2009 en 2011 werd bij 6% van de patiënten die met meer dan 350 CD4-cellen/mm<sup>3</sup> in zorg kwamen de therapie gestart op het moment dat ze minder dan 200 CD4-cellen/mm<sup>3</sup> hadden. De frequentie waarmee HIV-patiënten worden gemonitord tussen binnenkomst in zorg en start van de behandeling hangt nauw samen met de snelheid van CD4-daling en is van belang om late start van de behandeling te voorkómen. Ook na start van de behandeling speelt het monitoren van patiënten een grote rol in het vroegtijdig opmerken van therapiefalen. Bij frequent monitoren kan in geval van falen de therapie tijdig worden gewijzigd naar een andere behandelcombinatie, nog voordat de patiënt lang blootgesteld is aan hoge HIV-waarden in het plasma. De SHM zal via het kwaliteit-van-zorgprogramma bijdragen aan het bepalen van de optimale frequentie van monitoren van patiënten.

## Amsterdamse Cohort Studies

De Amsterdamse Cohort Studies (ACS) naar HIV en AIDS werden in 1984 gestart onder homoseksuele mannen (HM) en in 1985 onder drugsgebruikers (DU). De ACS werden opgezet met als doel epidemiologisch, pathogenetisch en klinisch onderzoek naar HIV en AIDS mogelijk te maken en zo een bijdrage te leveren aan de wereldwijde strijd tegen HIV/AIDS. De uitvoering van deze studies wordt gedaan binnen een samenwerkingsverband tussen de Stichting Sanquin Bloedvoorziening, de GGD Amsterdam, het Academisch Medische Centrum bij de Universiteit van Amsterdam en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. De financiering van de ACS wordt gerealiseerd door een combinatie van eigen bijdragen van de deelnemende instituten en van het RIVM.

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

Op 31 december 2010 waren in totaal 2.447 HM en 1.657 (injecterende) DU opgenomen in de ACS en zij hebben de GGD van Amsterdam sinds de start van de ACS in totaal respectievelijk 49.647 en 26.164 keer bezocht. In 2010 waren 542 HM in actieve follow-up bij de GGD; 36 van hen hadden dat jaar hun eerste studiebezoek. Eén deelnemer is in 2010 gestorven. Van de 351 DU die in actieve follow-up waren in 2010 hadden 5 DU hun eerste studiebezoek in dat jaar. De HIV-incidentie in 2010 was onder HM bijna 2 per 100 persoonsjaren en onder DU minder dan 1 per 100 persoonsjaren.

*\* NB: De totale aantallen voor 2011 worden nog verzameld en waren nog niet compleet op het moment van afdrukken.*

## Registratieprogramma

### Eerdere diagnose, vroegere start van de behandeling

Van de HIV-1-geïnfecteerde patiënten die geregistreerd zijn bij de SHM en van wie de diagnosedatum medio 2011 bekend was, startte 79% met combinatie Anti-Retrovirale Therapie (cART) tussen januari 1995 en december 2010 en was follow-up beschikbaar na start van de behandeling. In de afgelopen jaren is de diagnose en antiretrovirale behandeling van HIV in een nieuwe fase beland die gekenmerkt wordt door een aantal trends.

De HIV-diagnose wordt op een steeds eerder moment in de infectie gesteld, wanneer het CD4-celaantal nog hoger is en het immuunsysteem nog minder is aangetast. In 1996 had de helft van de HIV-geïnfekteerde populatie op het moment van de diagnose een CD4-celaantal van 250 cellen/mm<sup>3</sup> of hoger; in 2010 was dit aantal 350 cellen/mm<sup>3</sup> of hoger.

Dat patiënten op een eerder moment starten met cART wordt bevestigd door de hogere gemiddelde CD4-celaantallen onder de patiënten die tussen januari 1995 en december 2010 met cART startten. De helft van de patiënten die cART startten tussen 1995 en 2005 had een CD4-celaantal van 200 cellen/mm<sup>3</sup> of hoger. Deze aantallen stegen vervolgens naar 240 cellen/mm<sup>3</sup> tussen 2005 en 2009, naar 300 cellen/mm<sup>3</sup> in 2010 en 2011.

### Hoge mate van HIV-onderdrukking

Onderdrukking van de productie van HIV vond bij 58% van de patiënten binnen 6 maanden na het starten met de therapie plaats, bij 72% binnen 9 maanden en bij 80% binnen 12 maanden. In kalendertijd werd HIV-onderdrukking tot minder dan 50 kopieën/ml na 9 maanden cART-behandeling bereikt bij 68% van de patiënten die tussen 1999 en 2001 startten; dit nam toe tot 74% bij patiënten die tussen 2002 en 2004 startten, 75% bij patiënten die tussen 2005 en 2007 startten en 83% bij patiënten die tussen 2008 en 2010 startten.

Langdurige onderdrukking, die aanhield van 36 weken tot een maximum van negen jaar behandeling met cART, werd bij 82% tot 84% bereikt. Wanneer cART ononderbroken was gebruikt, stegen deze aantallen naar 88% tot 90%. Na virologisch succesvolle behandeling met cART werden CD4-celaantallen bereikt die nagenoeg de normale waarde bereikte. Dit hing af van het CD4-celaantal bij start van de cART-behandeling.

### Afname van HIV-gerelateerde ziekte en overlijden

De incidentie van HIV-gerelateerde ziekte en AIDS is gedaald; de incidentie van HIV/AIDS-gerelateerd overlijden is fors gedaald. Het totale sterftecijfer in de geregistreerde populatie is 12,9 (95% BI, 12,3-13,5) per 1.000 persoonjaren; dit is in de loop van de tijd verlaagd naar 8,9 (95% BI, 7,3-10,6) in 2010. De incidentie van AIDS is scherp gedaald, naar tussen de 10 en 20 gevallen per 1.000 patiënten per jaar in de laatste jaren. De incidentie in 2010 zal echter waarschijnlijk zo'n 10% hoger liggen wanneer de achterstand in AIDS-registraties zal zijn meegewogen.

Het sterftecijfer na start met cART daalde aanzienlijk in kalendertijd, naar 9,8 (95% BI, 8,1-11,8) per 1.000 persoonjaren in 2010. Ook de incidentie van AIDS nam dramatisch af, naar 8,9 per 1.000 persoonjaren in 2010.

Ondanks deze daling ligt het sterftecijfer nog steeds ruim boven het cijfer dat verwacht kan worden bij dezelfde groep mensen als zij niet HIV-geïnfecteerd zouden zijn. Dit hogere sterftecijfer kan deels worden verklaard door het aandeel patiënten dat op het moment van hun HIV-diagnose al AIDS had. Daarnaast kan het worden toegeschreven aan de effecten van de HIV-infectie en het gebruik van cART, evenals aan factoren die gerelateerd zijn aan

erfelijke factoren en factoren met betrekking tot de levensstijl. Een subgroep van recent gediagnosticeerde, effectief behandelde patiënten had echter een levensverwachting die gelijk is aan die van de HIV-negatieve populatie in Nederland. Dit veronderstelt dat effectieve cART-strategieën het mogelijk moeten maken het sterftecijfer bij HIV-positieve patiënten te laten dalen tot een waarde die vergelijkbaar is met die van de algemene bevolking.

## Veranderende doodsoorzaken

De doodsoorzaken in de HIV-geïnfecteerde populatie veranderen. Onder de patiënten die overleden vóór start met cART is AIDS de meest voorkomende doodsoorzaak, maar na start met cART is de verdeling als volgt: AIDS: 34%; niet-AIDS-definiërende maligniteit: 14%; hart- en vaatziekten: 7%; onnatuurlijke doodsoorzaak: 5%; en andere of onbekende oorzaken: 40%. Dit betekent dat ongeveer twee derde van de HIV-1-positieven die overleden na start met cART niet overleden als gevolg van AIDS, maar als gevolg van andere oorzaken. Van de patiënten die in 2010 overleden, stierven er 12 (11%) aan AIDS, 24 (21%) aan een niet-AIDS-definiërende maligniteit, 8 (7%) aan een niet-AIDS-definiërende infectie, 5 (4%) aan leverfalen, 3 (3%) aan longgerelateerde oorzaken, 3 (3%) aan een onnatuurlijke doodsoorzaak, 2 (2%) aan hart- en vaatziekten, 2 (2%) aan drugsmisbruik en 64 (56%) aan andere, onbekende of niet-classificeerbare oorzaken.

De gemiddelde, laatst bekende, CD4-celaantallen zijn laag bij alle groepen patiënten, maar vooral bij diegenen die overleden aan AIDS-definiërende oorzaken. Dit impliceert dat een infectie met HIV een rol kan spelen bij de mortaliteit, zelfs als AIDS niet de directe doodsoorzaak is. Het bevestigt bevindingen uit de *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)*-studie, waarin overlijden als gevolg van leveraandoeningen, niet aan AIDS gerelateerde maligniteiten, hart- en vaatziekten en andere niet aan AIDS gerelateerde oorzaken allemaal werden geassocieerd met lagere laatst bekende CD4-celaantallen, al is die associatie minder sterk dan het overlijden als gevolg van AIDS.

## Minder AIDS, meer niet aan AIDS gerelateerde ziekte

De totale incidentie van eerste AIDS-definiërende ziekten na start met cART is 24,0 (95% BI, 23,0–25,0) per 1.000 persoonjaren follow-up. Deze incidentie daalde significant, van 175,4 in 1996 naar 14,2 in 2010 ( $p < 0,0001$ ). Deze daling ging snel tussen 1996 en 1998 en langzamer tussen 1998 en 2011.

De totale incidentie van ernstige niet-AIDS-definiërende ziekten na start met cART is 23,5 (95% BI, 23,5–25,9) per 1.000 persoonjaren follow-up. Deze incidentie steeg significant, van 21,1 in 2002 naar 29,9 in 2010. Een verhoogde incidentie van ernstige niet-AIDS-definiërende ziekten wordt geassocieerd met patiënten die ouder zijn, antiretrovirale therapie hebben gebruikt voor start met cART, een lager CD4-celaantal hebben, hepatitis B (HBV)- of hepatitis C (HBC)-positief zijn, een langere periode hebben tussen de HIV-1-diagnose en start met cART, en óf minder dan 1 jaar, óf meer dan 11 jaar in follow-up zijn.

De incidentie van nierziekte, osteoporose en niet-AIDS-definiërende maligniteit steeg, in kalendertijd, tussen de start van de monitoring en 2010. Maar de incidentie van leverziekte, diabetes mellitus, hartinfarct en beroerte nam niet toe. Alle ernstige niet aan AIDS gerelateerde ziekten worden geassocieerd met een hogere leeftijd. Los daarvan worden lage CD4-celaantallen geassocieerd met nierziekte, leverziekte, diabetes mellitus, beroerte en niet aan AIDS gerelateerde maligniteit, maar niet met hartinfarct en osteoporose. Een positieve HBV- of HCV-test is onafhankelijk geassocieerd met leverziekte, evenals een langere blootstelling aan HIV vóór start met cART. Geslacht is alleen geassocieerd met hartinfarct (mannen) en osteoporose (vrouwen).

Naar leeftijd en geslacht is de incidentie van diabetes mellitus, hartinfarct, osteoporose en beroerte bij patiënten behandeld met cART hoger dan in de algemene bevolking in Nederland. Dit geldt ook voor niet aan AIDS gerelateerde maligniteiten, alhoewel het verschil met deze typen kanker beperkt is tot de mannelijke HIV-geïnfecteerde populatie die cART gebruikt. De SHM is gestart met onderzoek om de mogelijke associatie met de HIV-infectie zelf, met het gebruik van cART en de immuunstatus van de patiënt, en met verschillen in levensstijlfactoren die gemeld zijn in verband met deze ziekten, in meer detail uit te werken.

In een studie naar het mogelijke directe effect van HIV op niet aan AIDS gerelateerde ziekten, vonden we dat het cumulatieve aantal jaren waarin de HIV-RNA-niveaus boven de 1.000 kopieën/ml of hoger waren alleen gerelateerd was aan niet aan AIDS gerelateerde mortaliteit, onafhankelijk van de laatste CD4-celaantallen. Dit effect verdween echter wanneer metingen van het virusniveau die minder dan zes maanden voor het eind van follow-up waren gedaan, werden uitgesloten van de berekening naar blootstellingstijd. Dit geeft aan dat het effect van de blootstellingstijd aan HIV-RNA-niveaus boven de 1.000 kopieën/ml of hoger gedeeltelijk veroorzaakt kan zijn door het stoppen met de antiretrovirale medicatie door patiënten in geval van ziekte in een eindstadium.

### HBV-/HCV-co-infecties

Chronische hepatitis B (HBV)- en hepatitis C (HCV)-infecties worden geassocieerd met progressie naar chronische leverziekte. Van de HIV-geïnfecteerden die op virale hepatitis werden gescreend, was de prevalentie 8% voor HBV- en 12% voor HCV-co-infectie. De meeste co-geïnfecteerde patiënten waren homoseksuele mannen. Binnen deze groep is het aantal nieuwe HCV-diagnoses in de loop van de tijd significant gestegen. Homoseksuele mannen vormen op dit moment de grootste groep HCV-co-geïnfecteerden.

Negenenvijftig procent van de HIV/HBV-co-geïnfecteerden en 27% van de HIV/HCV-co-geïnfecteerden werden behandeld voor hun co-infectie. Anti-HBV-behandeling is beschikbaar als onderdeel van de anti-HIV-behandeling; 48% tot 65% van de co-geïnfecteerde patiënten hadden een HBV-DNA-reductie. Patiënten met HCV werden behandeld met peginterferon in combinatie met ribavirine; 45% bereikte hiermee een totale en langdurige virologische respons. Vergeleken met patiënten die alleen een HIV-infectie hebben, is het overlijdensrisico niet groter bij co-geïnfecteerden. Zowel HBV- en HCV-co-infectie was echter wel in sterke mate geassocieerd met progressie naar ernstige leverziekte.

Behandeling van HBV- en met name van HCV-co-infecties is nog niet optimaal, al zijn er voor HBV wel direct werkende antivirale geneesmiddelen beschikbaar en zijn er sinds kort ook middelen beschikbaar voor HCV. Preventie van progressie naar ernstige chronische leverziekte kan daardoor mogelijk worden. Momenteel wordt de HIV-populatie met een chronische HBV- of HCV-co-infectie gemonitord door de SHM.

### **Beperkt virologisch falen en resistentie**

Hoewel een hoog percentage HIV-geïnfekteerden dat met cART wordt behandeld momenteel langdurige onderdrukking van de HIV-RNA-concentratie bereikt, bereikt een kleine groep slechts onvolledige onderdrukking. Dit kan een teken zijn van onvoldoende therapietrouw en duiden op de aanwezigheid van geneesmiddelenresistentie. Onvolledige onderdrukking, oftewel virologisch falen, komt jaarlijks voor bij 5% van de in Nederland behandelde patiënten.

Ongeveer 50% tot 80% van de patiënten met virologisch falen blijkt zowel resistent te zijn tegen de nucleoside reverse transcriptase-remmers (NRTI's) lamivudine en emtricitabine als tegen non-NRTI's. Alleen bij een groot aantal patiënten dat eerder is behandeld met non-cART-regimes is ook resistentie tegen andere NRTI's en tegen proteaseremmers aangetroffen. Van de patiënten die momenteel nog in zorg zijn, is 10% resistent tegen minstens één antiretroviraal middel. Dit is een onderschatting van het werkelijke aantal, omdat bij minder dan een derde van de patiënten met virologisch falen een resistentieprofiel bepaald is.

Minder dan 5% van de HIV-patiënten is geïnfecteerd met een resistente virusvariant. Dit duidt erop dat het aantal infecties door behandelde, resistente patiënten beperkt is en dat nieuwe infecties derhalve hoofdzakelijk plaatsvinden via onbehandelde HIV-geïnfekteerden die zelf misschien nog niet op de hoogte zijn van hun status.

### **cART en de HIV-epidemie**

Sinds de jaren negentig is het jaarlijks aantal nieuwe HIV-diagnoses onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) gestaag gestegen naar net boven de 800 in 2008. In 2009 en 2010 was het aantal geregistreerde diagnoses echter aanzienlijk lager dan in 2008. Dit lagere aantal is deels toe te schrijven aan een achterstand in de registratie van het aantal gevallen van HIV doordat de gegevensverzameling van de SHM gekoppeld is aan bezoeken aan de polikliniek. Maar zelfs wanneer er rekening wordt gehouden met deze achterstand zou het verwachte aantal diagnoses niet hoger liggen dan ongeveer 750 in deze jaren. Dat zijn er nog steeds minder dan in 2008, maar het is vergelijkbaar met het aantal in 2007.

In de heteroseksuele populatie bereikte het jaarlijks aantal diagnoses rond 2004 een maximum en nam vervolgens af naar ongeveer 300 gevallen per jaar in de afgelopen jaren. Rekening houdend met een achterstand in het aantal registraties leek het aantal diagnoses niet verder af te nemen in 2009 en 2010.

Intraveneus drugsgebruik wordt nog zelden gemeld als de meest waarschijnlijke transmissieroute. Dit is een weerslag van de dalende populariteit van i.v. drugs sinds de jaren tachtig. Daarnaast hebben sputomruilprogramma's en de gemakkelijke toegang tot methadon in grote mate bijgedragen aan een afname van het aantal nieuwe infecties in deze groep.

Het bewijs lijkt dus steeds sterker te worden dat de stijgende trend in het aantal nieuwe diagnoses onder MSM is gestopt. Het is ook mogelijk dat 2007 en 2008 jaren zijn waarin het aantal nieuwe diagnoses extra hoog lag, waardoor er een stijging plaatsvond die boven het langetermijn gemiddelde lag vanwege de introductie van het opt-out principe voor de HIV-test bij de grootste klinieken voor seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) rond die tijd. Het is interessant om op te merken dat het percentage recente infecties onder de nieuwe diagnoses is toegenomen.

Het hogere aantal CD4-cellen op het moment van de diagnose en daarmee de afname in het percentage late diagnoses veronderstelt dat patiënten op een veel eerder moment in hun infectie worden getest. Dit blijkt ook uit de toename die wordt gezien in het percentage MSM dat op het moment van diagnose een recente HIV-infectie had, nl. van 10% in 1996 naar 39% in 2011. Diagnose met een recente infectie kwam vaker voor bij jongere MSM. Het percentage recente infecties onder heteroseksuelen bleek ook te stijgen, van 5% in 1996 naar 10% in 2011.

Omdat zowel het percentage recente infecties als het CD4-celaantal op het moment van diagnose onder met HIV gediagnosticeerden is gestegen, is het testen op HIV blijkbaar gewoner geworden.

### Minder late presenters en minder late start van de behandeling

In totaal presenteerde 55% van de patiënten zich in een laat stadium van de infectie, d.w.z. met een CD4-celaantal van minder dan 350 cellen/mm<sup>3</sup> op het moment dat ze in zorg kwamen of met een AIDS-definiërende aandoening, ongeacht het CD4-celaantal. In de afgelopen jaren had 10-15% van de patiënten al AIDS op het moment van de diagnose.

Hoewel het percentage *late presenters* in de loop van de tijd is afgenomen, werd bij 38% van de MSM, 64% van de heteroseksuele mannen en 51% van de heteroseksuele vrouwen de diagnose in 2011 nog in een laat stadium van de infectie gesteld. Bij het percentage patiënten dat in zorg kwam met een gevorderde HIV-ziekte werden vergelijkbare patronen gezien.

Onder heteroseksuelen bij wie de HIV-diagnose in 2008 of later was gesteld, presenteerden patiënten afkomstig uit sub-Sahara Afrika zich vaker in een laat stadium van infectie (73%) vergeleken met patiënten van Nederlandse afkomst (56%). *Late presentation* kwam ook vaker voor bij patiënten die op latere leeftijd werden gediagnosticeerd.

*Late presentation* was deels de oorzaak van een late start van behandeling. In patiënten bij wie de diagnose in 2009 of later was gesteld met een CD4-celaantal van minder dan 350

cellen/mm<sup>3</sup> die in aanmerking kwamen voor behandeling lag er vrijwel geen tijd tussen het moment van de HIV-diagnose en de start van de behandeling. Binnen drie maanden na hun HIV-diagnose was 75% van deze patiënten gestart met hun behandeling; na één jaar was dit 93%. Patiënten die meer dan 350 CD4 cellen/mm<sup>3</sup> hadden op het moment van de diagnose hadden een CD4-celaantal van 370 (IQR, 310-480) cellen/mm<sup>3</sup> bij start van de behandeling; 62% van de patiënten begon op tijd.

In de afgelopen jaren is er steeds eerder in de loop van de HIV-infectie gestart met cART. Dit blijkt uit de hogere CD4-celaantallen bij start van de behandeling sinds halverwege 2000-2010. In 2010 was het gemiddelde CD4-celaantal bij start van de behandeling 290 (IQR, 173-360) cellen/mm<sup>3</sup>. Dat betekent dat meer dan 25% van de HIV-geïnfecteerde patiënten startte met behandeling volgens de huidige richtlijn die aanbeveelt om te starten voordat het CD4-celaantal onder de grens van 350 cellen/mm<sup>3</sup> gedaald is. Toch startte een grote groep patiënten nog steeds met een CD4-celaantal van minder dan 200 cellen/mm<sup>3</sup>. Dit wordt gezien als een late start.

### Huidige eerstelijns cART-combinaties

In 2010 en 2011 bestond 73% van alle eerstelijns cART-regimes voor onbehandelde patiënten, overeenkomstig de huidige richtlijn, uit een combinatie van tenofovir/emtricitabine en efavirenz, atazanavir versterkt met ritonavir, of darunavir versterkt met ritonavir. Daarnaast bestond 10% van de regimes uit een combinatie van tenofovir/emtricitabine en nevirapine. De overige 17% van de patiënten startte met een andere, meestal op de persoon toegesneden combinatie.

Volgens de Nederlandse richtlijn wordt raltegravir niet aanbevolen als onderdeel van een eerstelijns regime, omdat mogelijke bijwerkingen van raltegravir op de lange termijn niet zijn onderzocht. Bovendien moet raltegravir tweemaal per dag worden ingenomen, terwijl de nationale richtlijn de voorkeur geeft aan eenmaaldaagse regimes. Niet meer dan 1% van de patiënten, oftewel 14 patiënten, is om deze reden gestart met een cART-regime met raltegravir.

### Conclusies & Aanbevelingen

De gezondheid en levensverwachting van HIV-geïnfecteerden is aanzienlijk verbeterd. Dit is grotendeels te danken aan de zeer effectieve cART-behandeling waarmee de virusproductie in het lichaam gedurende lange tijd zeer goed kan worden onderdrukt.

Door verbeterd testbeleid is het nu mogelijk voor mensen die risico lopen op infectie om regelmatig op HIV getest te worden. Een toenemend aantal mensen maakt gebruik van deze mogelijkheid. Dat betekent ook dat mensen, in het geval van een positieve testuitslag, nog in een vroeg stadium van de infectie zijn en eerder kunnen starten met hun behandeling. Het rapport van dit jaar laat zien dat het aantal geïnfecteerden dat vroeg start met behandeling nog steeds stijgt.



Mensen met HIV die in een vroeg stadium starten met behandeling hebben een betere en langdurigere immuunrespons op cART en bereiken hogere, vaak bijna normale CD4-celwaarden.

De huidige richtlijn voor het starten van cART heeft gezorgd voor een aantal bewezen, goede standaardcombinaties van antiretrovirale middelen als eerstelijnsbehandeling. Eenmaal gestart met therapie blijven patiënten doorgaans hun eerstelijns regime gedurende langere tijd gebruiken. Dit duidt erop dat zij weinig last hebben van bijwerkingen en van geneesmiddeltoxiciteit. Het betekent ook dat patiënten onder behandeling regelmatig en goed georganiseerd gecontroleerd worden. Slechts een relatief laag percentage (5%) van mensen die behandeld worden met cART heeft jaarlijks te maken met virologisch falen. Een groot deel van deze groep is echter resistent geworden tegen een of meer van de gebruikte middelen. Maar omdat de totale groep beperkt is, blijft transmissie van resistent HIV ook beperkt. Deze cijfers zijn echter niet helemaal betrouwbaar omdat systematische resistentiemetingen nodig verbeterd moeten worden.

Aan het eind van 2011 waren 19.752 patiënten in Nederland geregistreerd, met een totale follow-up sinds diagnose van 161.481 persoonjaren. In vergelijking met vorig jaar is de geregistreerde populatie gegroeid met 1.372 patiënten, oftewel 7%. Bij de meerderheid werd de diagnose HIV gesteld in 2010 en 2011; 24% werd gediagnosticeerd in of voor 2009.

Tussen 2009 en 2011 heeft de jaarlijkse toename in het aantal nieuwe HIV-diagnoses onder MSM zich gestabiliseerd op ongeveer 750. Een veelbelovend resultaat, want dit kan betekenen dat men zich meer bewust is van het risico op HIV en van het belang om zich regelmatig te laten testen.

Ondanks deze indrukwekkende positieve resultaten die het belang van de grootschalige anti-HIV-behandeling, samen met effectieve testmethoden, onderstrepen, is AIDS nog steeds een belangrijke doodsoorzaak onder HIV-geïnficeerden. Een te groot aantal geïnficeerden wordt laat getest en start daardoor op een laat moment met therapie. Het sterftecijfer onder HIV-geïnficeerden is nog steeds hoger dan onder niet-HIV-geïnficeerden.

Door behandeling op grote schaal zijn de ziektebeelden en overlijdensoorzaken binnen de groep HIV-geïnficeerden ook veranderd. Ernstige niet aan AIDS gerelateerde ziektes die na start van behandeling met cART voorkomen, zijn nierziekten, osteoporose en niet aan AIDS gerelateerde maligniteiten. Sinds de introductie van cART komen deze ziektes vaker voor. Leverziekte, diabetes mellitus, hartinfarct en beroerte worden ook in de HIV-geïnficeerde populatie gezien. Alle niet aan AIDS gerelateerde ziektes worden geassocieerd met een hogere leeftijd, wat aangeeft dat met cART de levensverwachting van HIV-geïnficeerden is gestegen.

Diabetes mellitus, hartinfarct, osteoporose en beroerte komen echter vaker voor bij mensen met HIV die behandeld worden met cART in vergelijking met de algemene Nederlandse

bevolking. Hetzelfde geldt voor mannen met niet aan AIDS gerelateerde maligniteiten. Het kan zijn dat HIV of het langdurig gebruik van cART hierin een rol speelt; dit zal nader worden onderzocht in het kader van het onderzoeksprogramma 'Ouder worden met HIV'.

Leverziekte wordt geassocieerd met chronische hepatitis B (HBV)- of hepatitis C (HCV)-infecties die veel voorkomen bij de met HIV-geïnfecteerde populatie. Behandeling van HBV en HCV zal naar verwachting het ziekteverloop van deze leveraandoeningen in grote mate veranderen, maar patiënten die behandeld worden voor HBV worden pas sinds kort gecontroleerd en de behandeling van patiënten met HCV is nog maar kortgeleden gestart. Momenteel worden het datamanagement en de dataverzamelingssystemen aangepast voor een betere controle van patiënten met hepatitis B of C.

Grootschalig gebruik van cART kan, vanwege de effectieve virusonderdrukking, in belangrijke mate bijdragen aan het beperken van de verdere verspreiding van het virus, met name in combinatie met goede therapietrouw en testbeleid dat gericht is op vroegtijdige ontdekking van de infectie zodat er in een vroeg stadium met de behandeling met cART gestart kan worden. Op die manier wordt de kans op overdracht van de infectie verkleind, en in combinatie met andere primaire preventiemethoden is het waarschijnlijk de enige manier zolang er geen beschermend vaccin beschikbaar is.

Maar omdat cART HIV niet uit het lichaam kan verdrijven, is het op grote schaal implementeren van een vroege start van een levenslange behandeling met cART niet zonder risico's. Het is onvermijdelijk dat resistentie tegen HIV zal toenemen, al gaat het misschien langzaam, evenals de overdracht van resistent virus. En er bestaat nog veel onzekerheid over levenslange therapietrouw, de toxiciteit die kan optreden, en de effecten van HIV en cART op patiënten naarmate ze ouder worden. Dit alles maakt dat het voortzetten van hoogwaardige HIV-zorg en monitoring nodig blijft.

## Samenwerkingen

### Nationale samenwerking

#### AMC-UvA

De SHM werkt samen met het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) aan verschillende projecten. De *Co-morbidity and Aging with HIV* studie (Oud worden met HIV en co-morbiditeit), onder leiding van prof. dr. Peter Reiss (Afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam) en financieel gesteund door een subsidie van ZonMw, beoogt de incidentie en prevalentie van een grote verscheidenheid aan co-morbiditeiten en bekende risicofactoren voor deze co-morbiditeiten bij HIV-geïnfecteerde patiënten in kaart te brengen. De SHM werkt hierin samen met het AMC en levert de dataverzamelingsinfrastructuur voor monitoring van de incidentie en prevalentie van een aantal ernstige co-morbiditeiten. De resultaten die uit dit onderzoek worden verkregen,

kunnen worden gebruikt om nationale en internationale richtlijnen voor de preventie en behandeling van co-morbiditeiten bij ouder wordende HIV-geïnfecteerden te ontwikkelen en aan te passen.

In een afzonderlijk project werken de SHM en het AMC samen met het *Imperial College* in Londen en het Britse *Sanger Institute* aan een viraal genoom-wijde associatiestudie. Doel van deze studie is de virale virulentiefactoren te identificeren die uiteindelijk nieuw licht zouden kunnen werpen op de pathogenese van het HIV-1-virus.

### **Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb)–Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)**

Het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb, directeur prof. dr. Roel A. Couthino), krijgt gegevens van de SHM in het kader van de coördinatie van het nationale HIV registratie- en surveillanceprogramma.

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

Met ingang van 1 januari 2012 zal de financiering voor de SHM van het Ministerie van VWS lopen via het RIVM.

### **GGD Amsterdam**

De SHM werkt samen met de Geneeskundige en Gezondheidsdienst (GGD) Amsterdam aan onderzoek naar de verandering in transmissie van HIV sinds de invoering van HAART, de verspreiding van andere subtypes dan HIV-1 subtype B in Nederland, en de transmissie van HIV-stammen die resistent zijn tegen antivirale middelen. De SHM, GGD Amsterdam en het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam werken bovendien samen in de Amsterdam Cohort Studies.

### **NVHB**

De Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB) en de SHM hebben in 2011 samengewerkt aan een rapport waarin de kwaliteit van HIV-zorg in Nederland werd onderzocht. Het doel van dit rapport was om zowel de kwaliteit van HIV-zorg in Nederland als in ieder afzonderlijk behandelcentrum te beoordelen. Het eindrapport is in april 2011 gepubliceerd en liet kort samengevat zien dat de kwaliteit van HIV-zorg in Nederland in het algemeen goed is en dat er geen significante verschillen zijn tussen de kwaliteit van deze zorg in de afzonderlijke behandelcentra en het nationale gemiddelde.

## Zichtbare zorg (ZiZo)

Het Zichtbare zorg (ZiZo) programma wordt, in opdracht van het Ministerie van VWS, geleid door de Inspectie voor de Gezondheidszorg om de kwaliteit van zorg binnen de zorgsector te kunnen vergelijken. In 2010 en 2011 was de SHM lid van de HIV-werkgroep Zichtbare Zorg en droeg bij aan het ontwikkelen van kwaliteitsindicatoren die inzicht geven in de zorg rondom HIV. De SHM heeft ook een pilotstudie uitgevoerd om deze kwaliteitsindicatoren te testen en heeft vervolgens geholpen met het implementeren van deze kwaliteitsindicatoren in alle HIV-behandelcentra.

## Internationale samenwerking

### DIDE

DIDE staat voor *Department of Infectious Disease Epidemiology* (Afdeling Infectieziekten Epidemiologie) en is onderdeel van de Medische Faculteit van het *Imperial College* in Londen. Prof. Sir Roy Anderson, prof. Geoffrey Garnett, prof. Christophe Fraser en dr. Tim Hallett coördineren de samenwerking met de SHM. Tussen DIDE en de SHM bestaat sinds 2002 een wetenschappelijke samenwerkingsovereenkomst. De focus van deze samenwerking is gericht op de statistische en mathematische ondersteuning van DIDE aan de SHM voor de analyse van observationele cohortdata en de uitvoering van het HIV-registratieprogramma. Een belangrijk doel van het onderzoeksprogramma van DIDE is om meer inzicht te verkrijgen in het samenspel van variabelen dat het typische beloop bepaalt van een infectie in een individuele gastheer en in de variabelen die het beloop bepalen van een infectie binnen een specifieke populatie. Voor het beantwoorden van dergelijke onderzoeksvragen zijn technieken nodig zoals onder meer de bestudering van eigenschappen van non-lineaire differentiaalvergelijkingen, de organisatie en het management van grootschalige veldstudies naar de transmissie en beheersing van een infectie in bevolkingsgroepen, en de analyse van grote datasets.

De langlopende samenwerking met DIDE heeft geleid tot de ontwikkeling van een model om de impact van het op grote schaal toepassen van cART op de epidemie in Nederland te analyseren en van een model om de kwaliteit van verleende zorg binnen Nederland te vergelijken. Een andere studie richt zich op de variatie in HIV-1 plasma RNA setpoints, de clustering rondom deze setpoints die het transmissiepotentieel optimaliseert, en de verandering in virale setpoints over de tijd.

In een afzonderlijk project werken DIDE en de SHM samen met het AMC-UvA en het Britse *Sanger Instituut* aan een viraal genoom-wijde associatiestudie. Doel van deze studie is de virale virulentiefactoren te identificeren die uiteindelijk nieuw licht zouden kunnen werpen op de pathogenese van het HIV-1-virus.

De directeur van de SHM, prof. dr. Frank de Wolf, is hoogleraar klinische retrovirologie aan het *Imperial College* in Londen.

**ACHI<sub>E</sub>V<sub>2E</sub>**

ACHI<sub>E</sub>V<sub>2E</sub> (*A Collaboration on HIV-2 Infection*) werd opgericht in 2005 als een samenwerkingsverband van dertien observationele cohortstudies in tien Europese landen, Gambia en Noord-Amerika die demografische en klinische gegevens van HIV-2-geïnfecteerde patiënten vastleggen. Omdat HIV-2 vooral in West-Afrika en slechts zelden in westerse landen gevonden wordt, is er maar een beperkt aantal studies dat zich specifiek richt op HIV-2. Vooral het effect van antiretrovirale behandeling op het beloop van de infectie is nog niet gedetailleerd bestudeerd. Door verschillende aspecten van de behandelde HIV-2-infectie te bestuderen, hoopt de ACHI<sub>E</sub>V<sub>2E</sub>-samenwerking dit gat in de kennis op te vullen.

In 2011 zijn onder andere deze twee artikelen door ACHI<sub>E</sub>V<sub>2E</sub> gepubliceerd:

- *Immunovirological Response to Triple Nucleotide Reverse-Transcriptase Inhibitors and Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors in Treatment-Naive HIV-2-Infected Patients: The ACHI<sub>E</sub>V<sub>2E</sub> Collaboration Study Group.* Benard A, van Sighem A, Taieb A, Valadas E, Ruelle J, Soriano V, Calmy A, Balotta C, Damond F, Brun-Vezinet F, Chene G, Matheron S. *Clin Infect Dis.* 2011 May;52(10):1257-1266.
- *An international collaboration to standardize HIV-2 viral load assays: Results from the 2009 ACHI<sub>E</sub>V<sub>2E</sub> quality control study.* Damond F, Benard A, Balotta C, Böni J, Cotten M, Duque V, Ferns B, Garson J, Gomes P, Gonçalves F, Gottlieb G, Kupfer B, Ruelle J, Rodes B, Soriano V, Wainberg M, Taieb A, Matheron S, Chene G, Brun-Vezinet F; for the ACHI<sub>E</sub>V<sub>2E</sub> Study. *J Clin Microbiol.* 2011 Aug 3. [Epub ahead of print]

**ART-CC**

De Antiretrovirale Therapie Cohort Samenwerking (ART-CC) (gecoördineerd door prof. Jonathan Sterne, Universiteit van Bristol) is een langlopende internationale samenwerking tussen op dit moment negentien cohortstudies in Europa en Noord-Amerika. ART-CC werd gestart om de prognostische studies te kunnen doen naar het effect van cART in therapie-naïeve patiënten. Prof. dr. Frank de Wolf en prof. dr. Peter Reiss (Afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam) zijn namens de SHM hoofdonderzoekers voor dit samenwerkingsverband. In 2011 was Frank de Wolf voorzitter van het *Executive Committee* en lid van de *Steering Committee* van ART-CC. ART-CC krijgt financiële steun van de *British Medical Research Council*.

In ART-CC verband zijn in 2011 de volgende artikelen gepubliceerd:

- *The effect of injecting drug use history on disease progression and death among HIV-positive individuals initiating combination antiretroviral therapy: collaborative cohort analysis.* Murray M, Hogg R, Lima V, May M, Moore D, Abgrall S, Bruyand M, D'Arminio Monforte A, Tural C, Gill M, Harris R, Reiss P, Justice A, Kirk O, Saag M, Smith C, Weber R, Rockstroh J, Khaykin P, Sterne J; for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *HIV Med.* 2011 Aug 7. [Epub ahead of print]
- *Comparative Effectiveness of Initial Antiretroviral Therapy Regimens: ACTG 5095 and 5142 Clinical Trials Relative to ART-CC Cohort Study.* Mugavero MJ, May M, Ribaldo HJ, Gulick RM, Riddler SA, Haubrich R, Napravnik S, Abgrall S, Phillips A, Harris R, Gill MJ, de

Wolf F, Hogg R, Günthard HF, Chêne G, D'arminio Monforte A, Guest JL, Smith C, Murillas J, Berenguer J, Wyen C, Domingo P, Kitahata MM, Sterne JA, Saag MS; on behalf of the AIDS Clinical Trial Group DACS 241 team AIDS Clinical Trial Group Study 5095 team AIDS Clinical Trial Group Study 5142 team and the Antiretroviral Cohort Collaboration (ART-CC). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]

## COHERE

COHERE (*Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe*) is een uniek samenwerkingsverband van cohorten in Europa voor het helpen beantwoorden van wetenschappelijke vragen waarvoor een grote steekproef nodig is. COHERE's missie is om epidemiologisch onderzoek te doen naar de prognose en het behandelresultaat van HIV-geïnfecteerde personen van alle leeftijden in heel Europa, inclusief zwangere vrouwen. Belangrijk basisprincipe is dat COHERE onderzoek coördineert en uitvoert dat niet door individuele cohorten of door bestaande samenwerkingsverbanden van cohorten binnen COHERE kan worden gedaan. Er zijn twee regionale coördinatiecentra opgericht, één in Bordeaux en één in Kopenhagen.

Tot op heden zijn er twaalf artikelen gepubliceerd, waarvan de volgende vijf in 2011:

- *Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study.* Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK, van Sighem A, Ramos JT, Warszawski J, Thorne C, Noguera-Julian A, Obel N, Costagliola D, Tookey PA, Colin C, Kjaer J, Grarup J, Chene G, Phillips A. *Lancet*. 2011 May 7;377(9777):1580-7.
- *HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes.* Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, Fätkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, Mocroft A, Bonnet F, Clifford G, Papanizos V, Miro JM, Obel N, Prins M, Chêne G, Egger M; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). *Blood*. 2011 Jun 9;117(23):6100-8.
- *Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study.* The Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. *Lancet Infect Dis*. 2011 Oct 7. [Epub ahead of print]
- *All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\leq$  1500/mm<sup>3</sup> compared to the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration.* The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. *Int. J. Epidemiol. Advance Access published November 28, 2011; doi: 0.1093/ije/dyr164*.
- *Calendar time trends in the incidence and prevalence of triple-class virologic failure in antiretroviral drug experienced people with HIV in Europe.* Nakagawa F for the PLATO II group for COHERE in EuroCoord. *JAIDS* 2011 Nov 11. [Epub ahead of print]

## D:A:D-studie

De D:A:D-studie (*Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs*) is een prospectieve studie bestaande uit meerdere cohorten die zich richt op de vroege herkenning van bijwerkingen, zoals cardiovasculaire, lever- en nierproblemen, die het gevolg zouden kunnen zijn van de behandeling van HIV met antiretrovirale middelen. Dr. Jens Lundgren (Afdeling Infectieziekten, Hvidovre Ziekenhuis, Kopenhagen) coördineert de studie, en prof. dr. Peter Reiss (Afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam) is de principal investigator voor de SHM/ATHENA.

Publicaties in het kader van de D:A:D-studie in 2011:

- *Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study.* Petoumenos K, Worm S, Reiss P, de Wit S, d'Arminio Monforte A, Sabin C, Friis-Møller N, Weber R, Mercie P, Pradier C, El-Sadr W, Kirk O, Lundgren J, Law M; for the D:A:D Study Group. *HIV Med.* 2011 Aug;12(7):412-421. *Epub* 2011 Jan 20.
- *Elevated triglycerides and risk of MI in HIV-positive persons, the D:A:D study.* Worm SW, Kamara DA, Reiss P, Kirk O, El-Sadr W, Fux C, Fontas E, Phillips A, Monforte AD, De Wit S, Petoumenos K, Friis-Møller N, Mercie P, Lundgren J, Sabin C. *AIDS.* 2011 May 30. [*Epub ahead of print*]
- *The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project: Initial Results and Evaluation of Methodology.* Kowalska JD, Friis-Møller N, Kirk O, Bannister W, Mocroft A, Sabin C, Reiss P, Gill J, Lewden C, Phillips A, D'Arminio Monforte A, Law M, Sterne J, De Wit S, Lundgren JD; for The CoDe Working Group and the D:A:D Study Group. *Epidemiology.* 2011 Jul;22(4):516-523.
- *The impact of fasting on the interpretation of triglyceride levels for predicting myocardial infarction risk in HIV-positive individuals: The D:A:D Study.* Kamara DA, Worm SW, Reiss P, Rickenbach M, Phillips A, Kirk O, Monforte AD, Bruyand M, Law M, De Wit S, Smith C, Pradier C, Lundgren JD, Sabin C. *J Infect Dis.* 2011 Aug;204(4):521-525.

## ECDC

Het *European Centre for Disease Prevention and Control* (Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding, ECDC) is een EU-agentschap gericht op de versterking van de Europese bestrijding tegen infectieziekten. ECDC werkt in partnerschap met nationale instanties voor de bescherming van de volksgezondheid in heel Europa om ziektebewakings- en vroege waarschuwingssystemen voor het hele continent te verbeteren en te ontwikkelen. Door te werken met experts uit heel Europa kan ECDC Europese kennis over de volksgezondheid bundelen, om zo gezaghebbende wetenschappelijke meningen te ontwikkelen over de risico's van huidige en toekomstige infectieziekten.

De SHM heeft in 2011 haar leidende rol voortgezet in een samenwerkingsproject om de prevalentie van HIV in Europa en binnen de afzonderlijke Europese landen beter in te schatten. Dit project wordt uitgevoerd in opdracht van de ECDC in Stockholm. De SHM werkt in dit project samen met prof. Geoff Garnett van de Afdeling Infectieziekten Epidemiologie (*Department of Infectious Disease Epidemiology, DIDE*) aan het *Imperial College*, Londen,

prof. Andrew Phillips van de Afdeling Volksgezondheid (*Department of Population Health*) aan het *University College London*, en prof. Matthias Egger van het Instituut voor Sociale en Preventieve Geneeskunde (*Institute of Social and Preventive Medicine*) aan de Universiteit van Bern.

### EuroCoord

EuroCoord (*European Coordinating Committee for the Integration of Ongoing Coordination Actions Related to Clinical and Epidemiological HIV Research*) werd opgericht door een aantal van de grootste HIV-cohorten en samenwerkingsverbanden binnen Europa: CASCADE, COHERE, EuroSIDA en PENTA. Het doel van EuroCoord is om uit elke samenwerkingspartner de grootste wetenschappelijke kracht te halen zodat het beste en op het hoogste niveau concurrerende onderzoek kan worden uitgevoerd. EuroCoord is een groot, geïntegreerd netwerk dat een gemeenschappelijke virtuele database heeft opgezet waarin op dit moment de gegevens van meer dan 250.000 HIV-geïnficeerden in uiteenlopende omstandigheden beschikbaar zijn, binnen en buiten Europa. De multidisciplinaire benadering van EuroCoord maakt HIV-onderzoek op een aantal belangrijke gebieden mogelijk die gericht zijn op het verbeteren van de behandeling en het leven van HIV-geïnficeerde mensen. Tegelijkertijd wordt er onderzoek gedaan naar verschillen binnen de subgroepen.

Prof. dr. Frank de Wolf was in 2011 voorzitter van de EuroCoord Council of Partners.

De SHM neemt ook deel aan het EuroCoord CHAIN (*Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network*) project. CHAIN is een grootschalig integratieproject dat gericht is op het effectief en langdurig bestrijden van zowel nieuwe als bestaande resistentie tegen anti-HIV-geneesmiddelen in de klinische setting, met speciale nadruk op Oost-Europa en zwaar getroffen, arme gebieden in Afrika. Het doel is om virologische, immunologische en klinische uitkomst tot 12–16 maanden na het starten van cART te vergelijken, volgens de markers van de virusvariabiliteit (specifieke mutaties, subtypes), en relevant voor de medicijnen in het regime.

Enkele publicaties in het kader van EuroCoord in 2011:

- *Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study.* Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, Kücherer C, Obel N, von Wyl V, Masquelier B, Stephan C, Torti C, Antinori A, García F, Judd A, Porter K, Thiébaud R, Castro H, van Sighem AI, Colin C, Kjaer J, Lundgren JD, Paredes R, Pozniak A, Clotet B, Phillips A, Pillay D, Chêne G; for the EuroCoord-CHAIN study group. *Lancet Infect Dis.* 2011 May;11(5):363-371. Epub 2011 Feb 25.
- *Insufficient antiretroviral therapy in pregnancy: missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Europe.* European Collaborative Study in EuroCoord. *Antivir Ther.* 2011;16(6):895-903.
- *Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens.* Judd A; European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. *AIDS.* 2011 Nov 28;25(18):2279-87.



- *Prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus among pregnant women using injecting drugs in Ukraine, 2000-10.* Thorne C, Semenenko I, Malyuta R; Ukraine European Collaborative Study Group in EuroCoord. *Addiction.* 2012 Jan;107(1):118-28. Epub 2011 Oct 12.

## EuroSIDA

De EuroSIDA-studie is een prospectieve observationele cohortstudie van meer dan 16.500 patiënten die gevolgd worden in 103 ziekenhuizen in 32 Europese landen plus Israël en Argentinië. Het belangrijkste doel van de studie is de impact van antiretrovirale geneesmiddelen te beoordelen op het ziektebeloop binnen de populatie van HIV-geïnfecteerde patiënten in Europa. Het primaire ziekenhuis in Nederland dat informatie levert aan deze studie is het AMC in Amsterdam. Op verzoek van de principal investigator van EuroSIDA, prof. dr. Peter Reiss, verzamelt de SHM gegevens in het AMC in Amsterdam voor EuroSIDA.

Publicaties in 2011 in het kader van EuroSIDA zijn:

- *Estimating prevalence of accumulated HIV-1 drug resistance in a cohort of patients on antiretroviral therapy.* W Bannister, A Cozzi-Lepri, J Kjær, B Clotet, A Lazzarin, JP Viard, G Kronborg, D Duiculescu, M Beniowski, L Machala, A Phillips; the EuroSIDA study group. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66(4):901-11. Epub 2011 Jan 31.
- *A standardized algorithm for determining the underlying cause of death in HIV infection as AIDS or non-AIDS related: Results from the EuroSIDA study.* JD Kowalska, A Mocroft, B Ledergerber, E Florence, M Ristola, J Begovac, H Sambatakou, C Pedersen, JD Lundgren, and O Kirk; for the EuroSIDA study group. *HIV Clin Trials.* 2011 Mar-Apr;12(2):109-17.
- *Tuberculosis among HIV-positive patients across Europe: changes over time and risk factors.* A Kruk, W Bannister, D Podlekareva, N Chentsova, A Rakhmanova, A Horban, P Domingo, A Mocroft, J Lundgren, O Kirk; on behalf of the EuroSIDA study group. *AIDS.* 2011 Jul 31;25(12):1505-13. Epub 2011 May 21.
- *Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study.* JP Viard, JC Souberbielle, O Kirk, J Reekie, B Knysz, M Losso, J Gatell, C Pedersen, JR Bogner, JD Lundgren, A Mocroft for the EuroSIDA Study Group. *AIDS.* 2011 Jun 19;25(10):1305-1315.
- *Predictors of having a resistance test following confirmed virological failure of cART: data from EuroSIDA.* ZV Fox, A Cozzi-Lepri, A d'Arminio Monforte, A Karlsson, AN Phillips, G Kronborg, J Kjaer, B Clotet, JD Lundgren for EuroSIDA. *Antiviral Therapy.* 2011;16(5):781-5.
- *Fatal and non-fatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1 positive individuals with high CD4 counts according to viral load strata.* J Reekie, J Gatell, I Yust, E Bakowska, A Rakhmanova, M Losso, M Krasnov, P Francioli, J Kowalska, A Mocroft, for the EuroSIDA study group. *AIDS.* 2011 Nov 28;25(18):2259-68. Epub 2011 Sep 13.
- *A comparison of the long-term durability of nevirapine, efavirenz and lopinavir in routine clinical practise across Europe: A EuroSIDA study.* J Reekie, P Reiss, B Ledergerber, D Sedlacek, M Parczewski, J Gatell, C Katlama, G Fatkenhaeur, JD Lundgren, A Mocroft. *HIV Med.* 2011 May;12(5):259-68. Epub 2010 Aug 31.
- *A376S in the Connection Subdomain of HIV-1 Reverse Transcriptase Confers Increased Risk*

of *Virological Failure to Nevirapine Therapy*. R Paredes, MC Puertas, W Bannister, M Kistic, A Cozzi-Lepri, C Pou, R Bellido, G Betancor, J Bogner, P Gargalianos, D Bánhegyi, B Clotet, J Lundgren, L Menéndez-Arias, J Martinez-Picado; The EuroSIDA Study Group. *J Infect Dis*. 2011 Sep 1;204(5):741-52.

- *Can Linear Regression Modeling Help Clinicians in the Interpretation of Genotypic Resistance Data? An Application to Derive a Lopinavir-Score*. A Cozzi-Lepri, MCF Prosperi, J Kjær, D Dunn, R Paredes, CA Sabin, JD Lundgren, AN Phillips, D Pillay, for the EuroSIDA and the United Kingdom CHIC/United Kingdom HDRD Studies. *PLoS One*. 2011;6(11):e25665. Epub 2011 Nov 16.
- *The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI(\*)*. A Cozzi-Lepri, R Paredes, AN Phillips, B Clotet, J Kjaer, V Von Wyl, G Kronborg, A Castagna, Jr Bogner, JD Lundgren for EuroSIDA in EuroCoord. *HIV Med*. 2012 Jan;13(1):62-72. Epub 2011 Aug 17.

## HIV-CAUSAL

De HIV-CAUSAL Collaboration is een multinationale samenwerking van prospectieve studies bij HIV-geïnfekteerde personen uit zes Europese landen en de Verenigde Staten. De afkorting HIV-CAUSAL staat voor 'HIV Cohorts Analyzed Using Structural Approaches to Longitudinal data' (HIV-cohorten geanalyseerd met behulp van structurele benaderingen van longitudinale data). De samenwerking beoogt drie vragen te beantwoorden: wanneer te beginnen met antiretrovirale therapie, met welk antiretroviraal regime als eerste te starten, en wanneer over te stappen op een ander regime. Het is onwaarschijnlijk dat één enkele studie deze vragen zal beantwoorden, vandaar de noodzaak voor een gezamenlijk project. De HIV-CAUSAL Collaboration brengt klinische gegevens samen die verzameld zijn in landen met een laagdrempelige gezondheidszorg. De HIV-CAUSAL Collaboration is bedoeld om te helpen bij het ontwikkelen van op bewijs gestoelde richtlijnen en bij de planning van klinisch onderzoek. Daarnaast zal de samenwerking begrip en training faciliteren in het causaal modelleren tussen leidende HIV-observationale onderzoeksgroepen in de Verenigde Staten en Europa.

Publicatie in 2011 in het kader van HIV-CAUSAL:

- *When to Initiate Combined Antiretroviral Therapy to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in HIV-Infected Persons in Developed Countries: An Observational Study*. HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, Justice A, Goulet J, van Sighem A, de Wolf F, Bucher HC, von Wyl V, Esteve A, Casabona J, del Amo J, Moreno S, Seng R, Meyer L, Perez-Hoyos S, Muga R, Lodi S, Lanoy E, Costagliola D, Hernan MA. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 19;154(8):509-515.

## HIV in Europe

*HIV in Europe* is een pan-Europees initiatief gestart in Brussel in 2007. Het initiatief biedt een Europees platform voor uitwisseling en activiteiten gericht op het verbeteren van vroegtijdige diagnose en eerdere behandeling van HIV in Europa. Het initiatief wordt

geleid door een onafhankelijke groep van deskundigen met vertegenwoordigers uit het maatschappelijk middenveld, beleidsmakers, gezondheidswerkers en instellingen voor de volksgezondheid in Europese landen. Het initiatief heeft bewezen in staat te zijn om de vroegere diagnose van HIV op de politieke agenda te zetten en om de verschillende achterbannen te engageren. Ook slaagde het initiatief erin specifieke projecten te initiëren voor de optimalisering van testen en zorg. De algemene doelstelling van *HIV in Europe* is om ervoor te zorgen dat HIV-positieve patiënten eerder in de loop van hun infectie van zorg gebruik gaan maken dan nu het geval is en om de afname in het percentage HIV-positieve personen dat zich laat voor zorg aanmeldt te bestuderen.

### RDI

Het *HIV Resistance Response Database Initiative* (RDI) is een klein onderzoeksteam in het Verenigd Koninkrijk, waaraan een internationale wetenschappelijke adviesgroep en een netwerk van medewerkers en supporters is gekoppeld. De belangrijkste activiteiten van de RDI zijn het verkennen van de relatie tussen veranderingen in de genetische code van HIV (genotype), andere klinische en laboratoriumfactoren en de respons op anti-HIV-middelen, en de ontwikkeling van computermodellen om artsen en patiënten te helpen de beste combinatie van medicijnen voor een individu te vinden.

Publicaties in 2011 in het kader van RDI:

- *The development of an expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an on-line treatment support tool.* Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S, Pozniak AL, De Wolf F, Harrigan PR, Montaner JS, Lane HC, Larder BA; on behalf of the RDI Study Group. *AIDS*. 2011 Sep 24;25(15):1855-1863. Epub 2011 Jul 21.
- *Clinical evaluation of the potential utility of computational modeling as an HIV treatment selection tool by physicians with considerable HIV experience.* Larder BA, Revell A, Mican JM, Agan BK, Harris M, Torti C, Izzo I, Metcalf JA, Rivera-Goba M, Marconi VC, Wang D, Coe D, Gazzard B, Montaner J, Lane HC, The HIV Resistance Response Database Initiative (RDI). *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Jan;25(1):29-36.

---

# Financieel verslag

## Inkomsten

### Inkomsten voor de monitoring van HIV in Nederland

De Stichting HIV Monitoring (SHM) is een door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) erkende gezondheidszorginstelling met een structurele subsidie (Subsidie-regeling Volksgezondheid, Hoofdstuk II Instellingsubsidies).

De begroting HIV Monitoring voor 2011 werd op 12 oktober 2010 door het bestuur van de SHM vastgesteld op € 2.871.571 en op 14 december 2010 goedgekeurd door het Ministerie van VWS. Bij besluit (d.d. 14 september 2011) van VWS werd het loongevoelige deel van de begroting geïndexeerd met 3,11% (€ 68.799). De materiële lasten werden niet geïndexeerd. Het totale budget dat in 2011 voor de monitoring van HIV in Nederland door het Ministerie van VWS aan de SHM beschikbaar werd gesteld kwam daarmee op € 2.940.370.

Per 1 juni 2010 waren 14.617 van de geregistreerde patiënten in actieve follow-up (14.451 volwassenen en 166 kinderen), een toename van 5,58% ten opzichte van het aantal in 2009. De werkelijke toename van het aantal patiënten in actieve follow-up is hoger. Achterstanden bij de verwerking van gegevens bij een aantal HIV-behandelcentra speelde in de aantallen per 1 juni 2010 een rol.

Vanaf 2010 wordt de toename van het aantal patiënten weer verwerkt in de begroting voor de kosten van de monitoring van HIV in Nederland. In de voorafgaande jaren was daar op verzoek van het Ministerie van VWS van afgezien.

### Inkomsten HIV-monitoring-gerelateerde projecten

De deelname van de SHM aan internationale studies is van grote betekenis voor zowel individuele patiënten als voor de kwaliteit van zorg. Individuele registratie- en monitorprogramma's (zoals de SHM) zijn elk afzonderlijk niet in staat om vragen over co-morbiditeit en veranderingen in mortaliteitstrends bij grootschalige behandeling van HIV tijdig te beantwoorden. Samenwerking door grote gegevensbestanden afkomstig uit verschillende landen samen te voegen, is dan nodig en levert behalve grote tijdswinst ook inzicht op in de langetermijneffecten van de behandeling van HIV. In 2011 ontving de SHM € 1.181.127 aan inkomsten uit de volgende vier HIV-monitoring-gerelateerde projecten.

#### 1 Amsterdamse Cohort Studies:

Sinds 2005 is de SHM verantwoordelijk voor de Amsterdamse Cohort Studies (ACS). Sinds 1984 wordt onderzoek gedaan naar het natuurlijk beloop van de HIV-infectie en naar de ontwikkeling van de epidemie met behulp van gegevens en materiaal verkregen van met HIV geïnfecteerde personen en van personen met een hoog risico op HIV. Het Ministerie van VWS subsidieert de ACS via het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) voor een bedrag van € 500.000. Het Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA) en de GGD Amsterdam blijven zo in staat om binnen de

ACS projecten uit te voeren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) voert eveneens projecten uit, waarbij gegevens en materiaal van deelnemers aan de ACS worden gebruikt. Voor dat gebruik draagt het UMCU bij in de kosten van de ACS voor in totaal € 57.505. De GGD Amsterdam en het AMC-UvA dragen elk afzonderlijk bij aan de opslag van patiëntgegevens en -materiaal.

De bijdragen van VWS en het UMCU worden, conform begroting, door de SHM overgevoerd aan de GGD Amsterdam en het AMC. Ten behoeve van de bewerking en opslag van witte bloedcellen ontvangt de Stichting Sanquin Bloedvoorziening via het AMC een bijdrage. De SHM brengt voor de ACS geen beheerkosten in rekening.

## 2 Data collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D):

D:A:D is een groot, internationaal samenwerkingsverband tussen observationele cohorten met als doel vroegtijdige ernstige bijwerkingen van de antiretrovirale behandeling van HIV te onderkennen. De SHM is een grote partner in D:A:D en verzamelt gegevens over bijwerkingen van antivirale middelen bij geregistreerde patiënten ten behoeve van dit project. De correctheid van deze extra gegevens wordt bovendien voor 100% gecontroleerd (in plaats van de gebruikelijke 10%, zoals voor de HIV Monitoring) door middel van *source data verification*. De deelname van de SHM aan deze studie draagt in grote mate bij aan een hogere kwaliteit van de gegevensverzameling voor de monitoring van HIV in Nederland.

In 2011 heeft de SHM voor de twaalfde keer bijgedragen aan de *data merger*. Hiervoor ontvangt de SHM een vergoeding van € 503.346 van de *Hvidovre Universitat* in Kopenhagen, waar D:A:D onder valt.

Voor de registratie van specifieke eindpunten verzameld voor de D:A:D-studie ontving de SHM in 2011 bovendien een vergoeding van € 110.477. Deze vergoeding wordt door de SHM volledig aan de HIV-behandelcentra uitgekeerd.

## 3 EuroSIDA:

De SHM neemt in Europees verband deel aan EuroSIDA. EuroSIDA is een Europees klinisch cohort, waaraan voor Nederland de SHM deelneemt middels patiëntgegevens afkomstig uit het AMC. EuroSIDA doet vergelijkende studies naar het effect van de behandeling van HIV tussen de deelnemende Europese landen en richt zich daarbij ook op de nieuwe EU-lidstaten. Voor deze deelname heeft de SHM in 2011 een vergoeding ontvangen van € 2.360.

## 4 Overige projecten:

De SHM is in 2011 actief betrokken geweest bij de volgende internationale projecten, waarvoor in totaal € 7.440 werd ontvangen: de *Antiretroviral Cohort Collaboration* (ART-CC) en de *Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe* (COHERE).

## Uitgaven

Voor 2011 werden 3 uitgavenposten onderscheiden:

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

In 2011 werd aan de HIV-behandelcentra een vergoeding van € 68,38 per patiënt per jaar uitgekeerd, uitgaande van het aantal patiënten dat per 31 december 2010 in actieve follow-up was en omgerekend op basis van de door het Ministerie van VWS vastgestelde begroting. De HIV-behandelcentra met een achterstand in de gegevensverzameling ontvingen een lagere vergoeding dan de HIV-behandelcentra zonder achterstand. De SHM heeft in 2011 een aantal ziekenhuizen op hun verzoek assistentie verleend bij de gegevensverzameling. De daarmee samenhangende kosten zijn door de SHM bij de betreffende centra in rekening gebracht.

De hoogte van de vergoeding per patiënt is in 2011 ten opzichte van 2010 gestegen met 0,83% (in 2010 € 67,82 en in 2009 € 67,10). Een aantal behandelcentra heeft de verzameling en invoer van gegevens overgedragen aan de SHM. De kosten die de SHM daarvoor heeft gemaakt, zijn ten laste gebracht van de bijdrage aan deze centra. In totaal heeft de SHM € 186.478,83 overgemaakt aan de HIV-behandelcentra als tegemoetkoming in de kosten voor de verzameling en opslag van plasma van patiënten.

### 2 Personeelskosten:

De personeelskosten waren ook in 2011 de grootste uitgavenpost voor de SHM. De SHM had per 31 december 2011 in totaal 36 mensen (28,5 fte) in dienst, daaronder niet inbegrepen het personeel in dienst van de behandelcentra die zelf de dataverzameling en –invoer doen waarvoor zij een vergoeding van de SHM ontvangen.

De SHM heeft in het kader van Europese samenwerkingsverbanden werkzaamheden uitgevoerd voor EuroCoord en het *European Centre for Disease Control and Prevention* (ECDC). De vergoedingen voor een bedrag van € 88.952 voor deze studies zijn voornamelijk bestemd om salarislasten voor de HIV monitoring te compenseren. Voor deze studies is namelijk geen personeel aangesteld. De werkzaamheden zijn in 2010 en 2011 uitgevoerd binnen de beschikbare capaciteit van de SHM. De uit te voeren taken in deze projecten zullen zich in de loop van 2012 verder uitbreiden waardoor hier extra personeel voor moet worden aangesteld.

### 3 Materiële kosten:

Naast personeelskosten zijn in 2011 structurele uitgaven gedaan in verband met databaselicenties, het onderhoud van de Nationale HIV-monitoring database, het datamanagement en overige bedrijfskosten.

#### 4 Overige kosten:

De SHM heeft een voorziening dubieuze debiteuren gecreëerd van € 7.505 in verband met een nog lopend dispuut over de voor 2011 toegezegde bijdrage van het Universitair Medisch Centrum Utrecht aan de Amsterdamse Cohort Studies.

### Voorzieningen

In 2005 is besloten tot een voorziening voor het *Host Genetics* project. In dit project wordt samengewerkt met het AMC-UvA. In 2011 zijn hiervoor geen bestedingen gedaan.

In 2007 is een bestemmingsreserve van € 2.000 gecreëerd in het kader van de *Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment*. Deze conferentie werd in 2007 voor het eerst georganiseerd door de SHM in samenwerking met het Aids Fonds, de AMC-UvA (waaronder het Laboratorium voor Virale Immun-Pathogenese [LVIP] van de afdeling Experimentele Immunologie, de afdeling *Global Health*, en het *Amsterdam Institute for Global Health and Development* [AIGHD]), het Centrum voor Infectieziektebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (CIb-RIVM), de Stichting Sanquin Bloedvoorziening en de Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB). De bestemmingsreserve bleef in 2011 gehandhaafd.

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

### Bedrijfsresultaat

Het bedrijfsresultaat laat zien dat het totaal van de uitgaven in 2011 binnen de inkomsten van de SHM zijn gebleven.

Het bedrijfsresultaat van de monitoring van HIV in Nederland laat een positief resultaat zien van € 56.143. Dit resultaat werd behaald door:

- 1 Voor het tweede achtereenvolgende jaar heeft de SHM in 2011 de stijging van de loonkosten gematigd. De gestegen werkgeverslasten konden op deze wijze worden opgevangen via de indexatie van het loongevoelige deel in de subsidie van het Ministerie van VWS.
- 2 Het UWV heeft € 45.016 uitgekeerd als vergoeding voor bevallings- en zwangerschapsverlof. Voor de drie betreffende medewerkers is geen tijdelijke vervanging gezocht in verband met hun specialistische werkzaamheden.
- 3 De SHM heeft de salarislasten die voortkomen uit de organisatie van het jaarlijkse NCHIV congres, € 38.400, doorbelast aan Stichting NCHIV. Dit bedrag betrof een vergoeding voor werkzaamheden in 2010 en 2011.
- 4 De SHM heeft € 3.885 laten vrijvallen vanuit reserveringen uit voorgaande jaren. Er zal geen aanspraak meer worden gemaakt op deze reserveringen.

- 5 De SHM ontving € 8.336 ter vergoeding van in 2010 gemaakte salarislasten in een project dat in samenwerking met het *Imperial College*, Londen, werd uitgevoerd voor het *European Centre for Disease Control and Prevention* (ECDC). In de jaarrekening van 2010 werd geen rekening gehouden met deze inkomsten waardoor deze nu als opbrengsten in 2011 zijn geboekt.
- 6 De rente-inkomsten bedroegen in 2011 € 13.328. De SHM voert een zeer conservatief maar accuraat thesauriebeleid uit.

Het overgrote deel, € 456.921, van de toevoeging aan de algemene reserves van de SHM komt voor rekening van de HIV-monitoring-gerelateerde projecten.

## Reserve

Het totale eigen vermogen (inclusief egalisereserve, reserve aanvaardbare kosten en bestemmingsreserves) van de SHM komt per 31 december 2011 uit op € 2.218.670.

### 1 Egalisereserve:

De egalisereserve laat per 31 december 2011 een positief saldo zien van € 30.476. In dit saldo is het resultaat over 2011 van de monitoring van HIV in Nederland verwerkt. De egalisereserve bedraagt hierdoor circa 1% van het budget 2011.

### 2 Reserve Aanvaardbare Kosten:

In de periode 2002 tot en met 2007 is door de SHM een reserve aanvaardbare kosten opgebouwd van € 382.205. De egalisereserve en de reserve aanvaardbare kosten zijn bestemd om de salarissen van de medewerkers van de SHM voor 12 maanden na vaststelling van de jaarrekening te garanderen.

### 3 Bestemmingsreserve HIV-gerelateerde projecten:

De stand van de bestemmingsreserve voor de HIV-gerelateerde projecten bedraagt per 31 december 2011 € 1.805.989. De SHM is binnen deze projecten verplichtingen aangegaan voor de duur van drie jaar. Het bestuur van de SHM zal in het voorjaar van 2012 nadere beslissingen nemen over de omvang van deze reserve, mede op basis van adviezen van de Advisory Board van de SHM over nieuwe registratie- en monitoringvoorstellen.

## Continuïteitsrisico

De SHM hanteert de regel dat 25% van de jaaromzet van de monitoring van HIV in Nederland als reserve noodzakelijk is om de continuïteit van HIV-monitoring in Nederland te waarborgen. De egalisereserve en de reserve aanvaardbare kosten voor de reguliere HIV-monitoringactiviteiten bedragen ongeveer 14% van de omzet van 2011.



## Balans per 31 december na resultaatbestemming

	31-dec-11 (€)	31-dec-10 (€)
<b>Activa</b>		
<b>Vaste activa</b>		
Materiële vaste activa	6.026	12.704
<b>Totaal vaste activa</b>	<b>6.026</b>	<b>12.704</b>
<b>Vlottende activa</b>		
Vorderingen en overlopende activa	254.901	171.997
Liquide middelen	3.156.523	2.566.433
<b>Totaal vlottende activa</b>	<b>3.411.424</b>	<b>2.738.430</b>
<b>Totaal activa</b>	<b>3.417.450</b>	<b>2.751.134</b>
<b>Passiva</b>		
<b>Eigen vermogen</b>		
Egalisatiereserve	30.476	-25.667
Reserve aanvaardbare kosten	382.205	382.205
Bestemmingsreserve	1.805.989	1.349.067
<b>Totaal eigen vermogen</b>	<b>2.218.670</b>	<b>1.705.605</b>
<b>Kortlopende schulden</b>		
Kortlopende schulden en overlopende passiva	1.198.780	1.045.529
<b>Totaal kortlopende schulden</b>	<b>1.198.780</b>	<b>1.045.529</b>
<b>Totaal passiva</b>	<b>3.417.450</b>	<b>2.751.134</b>

## Resultatenrekening

	2011 (€)	2010 (€)
<b>Bedrijfsopbrengsten</b>		
Ontvangen subsidies	4.121.497	3.808.129
Overige bedrijfsopbrengsten	90.177	9.900
<b>Som der bedrijfsopbrengsten</b>	<b>4.211.674</b>	<b>3.818.029</b>
<b>Bedrijfslasten</b>		
Personeelskosten	1.870.860	1.805.316
Afschrijvingen op materiële vaste activa	6.677	15.196
Overige bedrijfskosten	425.945	360.266
Vergoedingen HIV-behandelcentra	754.838	630.328
Vergoedingen D:A:D-events	110.477	95.620
Vergoedingen Amsterdamse Cohort Studies	557.505	553.088
Vergoeding NCHIV	14.706	11.500
Vergoeding ECDC project 2011 ten gunste van de HIV Monitoring administratie	0	0
<b>Som der bedrijfslasten</b>	<b>3.741.008</b>	<b>3.471.314</b>
<b>Bedrijfsresultaat</b>	470.666	346.715
Financiële baten en lasten	42.398	31.361
<b>Resultaat Uit Gewone Bedrijfsvoering</b>	<b>513.064</b>	<b>378.076</b>
<b>Resultaat boekjaar</b>	<b>513.064</b>	<b>378.076</b>

---

# Samenstelling SHM

## Bestuur SHM

<b>Naam</b>	<b>Functie</b>	<b>Affiliatie</b>
Dr. F.P. Kroon	Voorzitter	NVHB
Dr. J.S.A. Fennema	Secretaris	GGD Nederland
Drs. A.J. Lamping	Penningmeester	Zorgverzekeraars Nederland
Prof. R.A. Coutinho	Waarnemer VWS	RIVM
Drs. J.C.H.G. Arts	Lid	NVZ (tot 17 oktober 2011)
Drs. P.E. van der Meer	Lid	NVZ (vanaf 17 oktober 2011)
Dr. R.J.M. Hopstaken	Lid	NFU
Dr. H.G.P.M. van Rooij	Lid	HIV Vereniging Nederland (tot 12 juni 2011)
Dhr. L.M.J. Elsenburg	Lid	HIV Vereniging Nederland (vanaf 17 oktober 2011)
Prof. dr. K. Stronks	Lid	AMC-UvA
Drs. M.I. Verstappen	Lid	AGIS

## Adviesraad SHM

<b>Naam</b>	<b>Affiliatie</b>
Prof. J.M.A. Lange (voorzitter)	AMC, Dept. of Global Health and AIGHD, Amsterdam
Prof. Sir R.M. Anderson	Imperial College, Faculty of Medicine, Dept. of Infectious Disease Epidemiology, Londen, VK
Prof. M. Egger	University of Bern, Zwitserland / Bristol, VK
Dr. S.E. Geerlings	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam
Prof. D.R. Kuritzkes	Brigham and Women's Hospital, Section of Retroviral Therapeutics, Boston, MA, VS
Dhr. C. Rümke	HIV Vereniging, Amsterdam
Prof. J. Schuitemaker	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam

## Werkgroep SHM

### Leden

<b>Naam</b>	<b>Affiliatie</b>
Dr. M.E. van der Ende (voorzitter)	Erasmus Medisch Centrum, Dept. of Internal Medicine, Rotterdam
Prof. dr. C.A.B. Boucher	Internist Erasmus Medisch Centrum, Dept. of Internal Medicine, Rotterdam
Dr. F.C.M. van Leth	KNCV Tuberculosefonds, Den Haag
Dr. W.M.C. Mulder	HIV Vereniging Nederland
Prof. P. Reiss	AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam

## Reviewers

### Naam

Dr. N.K.T. Back  
 Prof. dr. K. Brinkman  
  
 Prof. dr. D.M. Burger  
 Dr. E.C.J. Claas  
 Prof. dr. G.J.J. Doornum  
  
 Dr. S.P.M. Geelen  
 Prof. dr. A.I.M. Hoepelman  
 Dr. S. Jurriaans  
 Dr. J.R. Juttman  
 Dr. P.P. Koopmans  
 Prof. dr. A.C.M. Kroes  
 Prof. dr. T.W. Kuijpers  
 Prof. dr. J.M. Prins  
 Prof. dr. P.H.M. Savelkoul  
  
 Dr. G. Schreij  
  
 Dr. R. Schuurman  
 Dr. H.G. Sprenger  
  
 Dr. A.M.J. Wensing

### Affiliatie

AMC, Dept. of Human Retrovirology, Amsterdam  
 Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam  
  
 UMCN – St. Radboud, Dept. of Clinical Pharmacy, Nijmegen  
 LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden  
 Erasmus Medisch Centrum, Dept. of Virology, Rotterdam (Emeritaat)  
  
 UMCU-WKZ, Dept. of Paediatrics, Utrecht  
 UMCU, Dept. of Virology, Utrecht  
 AMC, Dept. of Human Retrovirology, Amsterdam  
 St. Elisabeth Ziekenhuis, Dept. of Internal Medicine, Tilburg  
 UMCN – St. Radboud, Dept. of Internal Medicine, Nijmegen  
 LUMC, Clinical Virological Laboratory, Leiden  
 AMC, Dept. of Paediatrics, Amsterdam  
 AMC, Dept. of Internal Medicine, Amsterdam  
 VU Medisch Centrum, Dept. of Medical Microbiology, Amsterdam  
  
 Academisch Ziekenhuis, Dept. of Internal Medicine, Maastricht  
  
 UMCU, Dept. of Virology, Utrecht  
 Academisch Ziekenhuis, Dept. of Internal Medicine, Groningen  
  
 UMCU, Dept. of Virology, Utrecht

## Personeel SHM

### Functie

Directeur  
 Onderzoekers – Senior  
  
  
 Onderzoekers – PhD studenten  
  
 Patient Data & Quality Control – Manager  
 Patient Data & Quality Control – Registratie

### Naam

Prof. dr. F. de Wolf  
 Dr. D.O. Bezemer  
 Drs. L.A.J. Gras  
 Dr. A.I. van Sighem  
 Dr. Ir. C. Smit  
 Dr. R. Holman (van 1 januari 2011)  
 Drs. A.M. Kesselring  
 Drs. S. Zhang (tot 31 december 2011)  
 Drs. S. Zaheri  
 R.F. Beard

**Functie**

Patient Data & Quality Control –  
Dataverzamelaars

Patient Data & Quality Control –  
Datamonitoren

Office, Administratie, Communicatie – Manager  
Office

Administratie – Personeel & Administratie

Communicatie

**Naam**

M. van den Akker  
Y.M. Bakker  
M. Broekhoven-van Kruijne  
E.J. Claessen (van 7 maart 2011)  
C.W.A.J. Deurloo-van Wanrooij  
L.G.M. de Groot-Berndsen  
C.R.E. Lodewijk  
B.M. Peeck  
Y.M.C. Ruijs-Tiggelman  
E.M. Tuijn-de Bruin  
D.P. Veenenberg-Benschop  
T.J. Woudstra  
Drs. E. van der Beele  
R.A. van den Boogaard MSc (van 1 april  
2011)  
Drs. S. Grivell  
Drs. M.M.J. Hillebregt  
Drs. A.M. Jansen  
V. Kimmel MSc  
Drs. B. Lascaris  
Drs. B. Slieker  
D. de Boer  
M.M.T. Koenen Bsc  
Drs. G.E. Scholte  
I.H.M. de Boer  
Drs. H.J.M. van Noort  
L.J. Dolfig-Tompson BVSc

# Onderzoeksprojecten en publicaties 2011

In 2011, zijn er 9 aanvragen geweest voor gebruik van gegevens uit de Stichting HIV Monitoring (SHM) cohort data. Er zijn 41 artikelen gepubliceerd in gerenommeerde (internationale) vakbladen waarvoor gegevens van de SHM cohort data zijn gebruikt. 39 abstracts van de SHM waren geaccepteerd voor presentaties op 9 verschillende bijeenkomsten en conferenties (24 posters en 16 mondelinge presentaties). Al deze onderzoeksprojecten, publicaties en presentaties zijn te vinden op onze website, [www.hiv-monitoring.nl](http://www.hiv-monitoring.nl).

## Afgeronde onderzoeksprojecten

### 106208 Long-term quality of life and self-reported symptoms among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy

Sprangers MAG, Nieuwkerk PT.

Date of approval: December 2006

Publication in 2011: Self-Reported Symptoms Among HIV-Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy in the ATHENA Cohort in The Netherlands. de Boer M, Prins JM, Sprangers MAG, Smit C, Nieuwkerk PT. *HIV Clin Trials* 2011;12(3):161-170.

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

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

Date of approval: 14 February 2006

2011 progress summary:

The study by Fellay *et al* showed an association between genetic markers (SNPs) in HIV-1 infected patients and the viral load (VL) 18 months after seroconversion (the so-called "set-point"). For example, a SNP in the HCP5 gene (*rs2395029*) and a SNP 35 kilobases upstream of the HLA-C gene

region (*-35HLA-C; rs9264942*) have both been associated with a lower VL set-point<sup>1</sup>. In addition, it has been known that individuals heterozygous for a 32 base pair deletion in the CCR5 gene (*CCR5 $\Delta$ 32*) have a lower VL set-point. We have confirmed these associations in the homosexual participants of the Amsterdam Cohort Studies on HIV infection and AIDS with seroconversion prior to 1996<sup>2</sup>. Interestingly, a recent study in which the VL set-point was compared in seroconverters from before and after 2003 has shown that VL set-point levels have risen over the last decade of the HIV epidemic in the Netherlands<sup>3</sup>. This could imply that HIV has adapted to its host at the population level.

To test this hypothesis we used host genetic data in relation to viral load setpoint in the ACS and additionally selected over 700 patients in follow up at 1 of the 25 HIV treatment centers in the Netherlands with a known date of seroconversion (SC) and VL set-point. SC date was defined as the date of occurrence of symptoms of acute HIV infection and/or a first positive HIV test with a last negative HIV test less than 6 months prior. 20 of the 25 HIV treatment centers have approached patients for study participation.

As of December 31, 2011, 586 of the SHM selected patients have given informed consent and donated blood for DNA isolation. DNA of 355 patients with available VL data from 18-24 months after SC has subsequently been typed for the SNPs in HCP5 and *-35HLA-C*. In addition, the CCR5 genotype was determined. In the end, we compared the association between viral load set-point and HCP5 *rs2395029*, *-35HLA-C rs9264942*, and the CCR5wt/ $\Delta$ 32 genotype in HIV-1-infected individuals in the Netherlands who had seroconverted between 1982 and 2002

(pre-2003 seroconverters, n=459) or between 2003 and 2009 (post-2003 seroconverters, n=231).

Viral load set-point in post-2003 seroconverters was significantly higher than in pre-2003 seroconverters ( $P=4.5 \times 10^{-5}$ ). The minor alleles for HCP5 rs2395029, -35HLA-C rs9264942 and CCR5wt/ $\Delta$ 32 had a similar prevalence in both groups and were all individually associated with a significantly lower viral load set-point in pre-2003 seroconverters. In post-2003 seroconverters, this association was no longer observed for HCP5 rs2395029 and CCR5wt/ $\Delta$ 32. The association between viral load set-point and HCP5 rs2395029 had significantly changed over time while the change in impact of the CCR5wt/ $\Delta$ 32 genotype over calendar time was not independent from the other markers under study<sup>4</sup>.

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

In addition to the patients with known SC date and VL set-point, we have recruited patients with relatively low VL (viremic and elite controllers) as part of the International HIV Controller Study. In this study, strong associations with elite control of HIV-1 viremia was again restricted to SNPs on chromosome 6, more specifically in the region encoding HLA-B57<sup>5</sup>.

References:

- 1 Fellay J *et al*, *Science* 2007, 317:944-947.
- 2 van Manen D *et al*, *AIDS* 2009, 23:19-28.
- 3 Gras L *et al*, *PloS ONE* 2009, 4:e7365.
- 4 van Manen D *et al*, *AIDS* 2011, 25:2217-2226
- 5 Int. HIV Controllers Study, *Science* 2010, 330:1551-1557.

Publication in 2011: Rising HIV-1 viral load set point at a population level coincides with a fading impact of host genetic factors on HIV-1 control. van Manen D, Gras L, Boeser-Nunnink BD, van Sighem AI, Maurer I, Mangas Ruiz MM, Harskamp AM, Steingrover R, Prins JM, de Wolf F, van 't Wout AB, Schuitemaker H; Dutch HIV monitoring foundation HIV-1 Host Genetics study. *AIDS*. 2011 Nov 28;25(18):2217-26.

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

van der Ende ME, el Barzouhi A, Schutten M, Rijnders BJA, e.a.

Progress: article in final version

Introduction: Since the introduction of HAART the epidemiology of Transmitted Drug Resistance (TDR) has changed significantly. Currently the most prevalent mutations in the Western European population are the TAM's. This study analyzes the influence of these single TAM's on efficacy of currently recommended first line HAART regimens.

Methods: A retrospective cohort analysis was conducted of Dutch HAART-naive Men who have Sex with Men (MSM) with a known sequence analysis of the HIV protease and reverse transcriptase, diagnosed with HIV between 2002 and 2008. Patients were classified into 2 groups: MSM with a single

mutation on one of the TAM positions and a major resistance mutation group, with one or more resistance mutations. Both groups were matched to MSM without any relevant mutations on 1) centre of attendance, 2) year of start HAART and 3) baseline HIV-RNA load. Rates of virological failure between the groups in the first 48 weeks after start of HAART were compared.

Results: Of the 1557 MSM diagnosed with HIV between 2002 and 2008, 115 (7.4%) patients had a single mutation on a TAM position. These index patients were matched to 199 control patients. The percentage starting on a regimen with a low GBR was 64% for the index patients and 70% for the control patients ( $p=0.27$ ). Univariate hazard ratio for virological failure was 0.99 (95% CI 0.60-1.63,  $p=0.96$ ) for the index patients versus their controls. In the group of index patients, patients who started on a low GBR regimen did not significantly fail more frequently than those who started on a high GBR regimen (hazard ratio 1.01, 95% CI 0.44-2.30,  $p=0.98$ ). Virological failure in the index patients was also not significantly correlated with age, pretreatment viral load, CD4 cell count and Genetic Susceptibility Score (GSS). Patients in the mutation group did fail significantly more often than their controls: multivariate HR 2.11 (95% CI 1.14-3.90,  $p=0.017$ ). Failure rates did not differ between the groups starting on a low versus a high genetic barrier regimen (GBR), but seemed to be related to the GSS, with a HR 1.97 (95% CI 0.84-4.66;  $p=0.12$ ). Sixty-seven percent of the index patients switched a regimen during follow-up compared to 60% of the control patients ( $p=0.25$ ). Four percent of the index patients changed regimen for reasons of virological failure compared to 4% patients of the control patients ( $P=0.92$ ).

Conclusion: The presence of a transmitted single TAM mutation does not necessarily influence the efficacy of the preferred cART regimen (i.e. 2 NRTI and 1 NNRTI) and therefore should not be a definite reason to change this regimen. In presence of TDR it is of major importance to closely analyze the resistance profile and choose the individual drugs for the cART accordingly, based on Genetic Susceptibility Scores.

### **I11095 Quadruple versus triple antiretroviral therapy**

Grijzen M.

Date of approval: 10 augustus 2011

Publication in 2011:

Quadruple antiretrovirale therapie heeft geen virologisch voordeel bij de behandeling van hiv-naïeve patiënten met een hoge plasma 'virale load'. Grijzen ML, Holman R, Gras LAJ, de Wolf F, Prins JM, namens de ATHENA nationale observationele cohort studie. Tijdschrift voor Infectieziekten vol 6 nr. 4 2011. (In Dutch)

### **Voortgezette onderzoeksprojecten**

#### **I07252 Study on sexual behaviour among HIV-infected homosexual men**

Stolte I, Krol A, Prins M, van Eeden A, Groot M, Visser GB, Heijman T.

Date of approval: December 2007

Background: The incidence of sexual risk behaviour and sexually transmitted diseases among homosexual men has increased since the introduction of HAART. Especially HIV infected men have become an important target group for prevention. To be able to study the changes in sexual risk behaviour among these men we have as our



objective to ask all HIV infected homosexual men attending the Jan van Goyen medisch centrum in Amsterdam to participate in a behavioural cohort study. Our aim was to start including patients for this study in March 2008.

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

**Results:** The inclusion of MSM at the JvG started in March 2009. By the end of 2009, 19 MSM were willing to participate in the ACS and answered and returned the questionnaire. By the end of 2011, this number remained the same and all these men are still followed according to our HOP protocol. This allows us to combine all data from all HIV positive participants followed at the JvG, resulting in a total population of 49 at the JvG and 79 else.

In 2010/11, data on sexual risk behaviour are used for a study investigating change in sexual risk behaviour before and after seroconversion in a period before and after cART. Results indicate that sexual risk behaviour decreases after seroconversion, but in the time period of cART this decrease is only temporary after 4 years it is almost the same as before seroconversion.

This study is accepted for publication in AIDS: Heijman T, Geskus RB, Davidovich U, Coutinho RA, Prins M, Stolte IG. Less decrease in risk behaviour from pre-HIV to post-HIV seroconversion among MSM in the combination antiretroviral therapy era compared with the pre-combination

antiretroviral therapy era. AIDS. 2011 Dec 7. [Epub ahead of print]

**Conclusion:** Although the number of hiv-positive participants did not strongly increase as a result of our attempts, study results like those mentioned above stress the importance of longitudinal collection of behavioral data, also after seroconversion. Thus, we will continue to put efforts in maintaining these men in the HOP protocol.

### **105513 HIV Resistance Response Database Initiative (RDI)**

Revell A.

Date of approval: October 2005

The main activities of the RDI during 2011 were as follows:

#### **Study 1: The development of new computational models to predict virological response to treatment without the use of genotype for use in resource-limited settings**

Most of the RDI's experience has been with models that use HIV genotype as part of the dataset from which predictions of treatment response are made. Genotyping is currently not routinely available in most resource-limited settings. However, previous RDI studies have demonstrated that information about previous drug exposure contributes significantly to the accuracy of our models. It is possible that such information can act as a partial surrogate for genotype, since exposure to certain drugs in a failing regimen usually involves the development of certain 'signature mutations'.

A previous 'proof of principle' study established that models developed with

large data sets, including treatment history information but not genotype data, can predict virological response with a high degree of accuracy. During 2011 we developed new 'no-genotype' models using the latest, expanded datasets, tested these models with independent test sets and integrated the new models into the RDI's online, experimental treatment decision tool, HIV-TRePS.

**Methods:** The RDI identified approximately 16,000 treatment change episodes (TCEs) in its database that fit the criteria for the modeling. These data were largely from Europe, Canada, USA, Japan and Australia. A committee of 10 random forest models were trained to predict the probability of response to ART (<400 copies HIV RNA/ml) using the following data from 14,891 TCEs: viral load and CD4 count prior to change, treatment history, drugs in the new regimen, time to follow-up and follow-up viral load. The models were assessed during cross-validation, with an independent set of 800 TCEs from the RDI database, with 231 cases from RLS in sub-Saharan Africa and 30 from Romania. The area under the ROC curve (AUC) was the main outcome measure.

**Results:** The models achieved an AUC of 0.74-0.81 (accuracy of 68-76%) during cross validation, 0.76-0.77 (accuracy of 70-73%) with the 800 test TCEs and 0.58-0.65 (accuracy of 60-67%) with the TCEs from RLS. The models identified alternative, available drug regimens that were predicted to result in virological response for 63-100% of virological failures.

**Conclusions:** We developed computational models that predict virological response to ART without a genotype with comparable accuracy to genotyping with rules-based interpretation. These have the potential to help optimise antiretroviral therapy for patients in countries with limited resources where genotyping is not generally available.

**Integration of the models into the HIV-TRePS system:**

Following the successful development of the 'no-genotype' models, the user interface of HIV-TRePS was amended to cater for cases without genotypes and the system re-programmed to enable the installation of the new models. This option was launched in July 2011. Since its launch use of the no-genotype version of HIV-TRePS, primarily by users in resource-limited settings, has outstripped the use of the version that requires a genotype.

**Annual importation of data from existing contributors:**

In order to ensure that the RDI database and the data used to train its computational models reflect current clinical practice and include data generated during treatment including the latest drugs, it is essential that the RDI receives new data from its partners on a regular basis. A global programme of data updates and importation was undertaken during 2011. This involved:

- 1 Liaison with contributing centres
- 2 Analysis, sorting, ordering and editing prior to importation into the RDI database, to ensure compatibility and quality control
- 3 Importation of the data
- 4 Identification and resolution of any data inconsistencies

- 5 Extraction of treatment change episodes (TCEs) for use in subsequent computational modeling
- 6 Development of basic database statistics

**Study 2: The development of new computational models that include the newest drugs and replacement of existing models to power HIV-TRePS**

**Background:** The original computational models that were used to power the ‘with genotype’ version of HIV-TRePS cannot make predictions for maraviroc, raltegravir or tipranavir because of a lack of sufficient long-term follow-up data involving these drugs for model training and testing. Following the data collection initiative sufficient data were collected involving changes to regimens involving on raltegravir that new models could be developed that are able to predict responses to this drug.

**Methods:** 7,263 TCEs were identified that met all the criteria for the study. A committee of 5 random forest (RF) models was trained to predict the probability of virological response (follow-up viral load <50 copies HIV RNA/ml) from the following input variables: baseline viral load, baseline CD4 count, baseline genotype (62 mutations), drugs in the new regimen (18 drugs covered), six treatment history variables (selected on the basis of previous studies (zidovudine, lamivudine/emtricitabine, any NNRTIs, any protease inhibitors, enfuvirtide, raltegravir; and time to follow-up. A second committee of five RF models was developed with 18 individual treatment history variables. The models in each committee were developed using a 5x cross validation scheme. Their accuracy was assessed during cross validation and then with an independent

set of 375 TCEs, in terms of the area under the receiver-operator characteristic curve (AUC).

**Results:** The RF models with six categorical treatment history variables achieved an average AUC of 0.815 (range 0.784-0.829) and the models with individual treatment history variables gave an average AUC of 0.820 (range 0.798-0.837). Overall accuracy followed the same pattern with the individual treatment history variable models being approximately 1% better on average. The AUC values for the TCEs containing raltegravir ranged from 0.66-0.76 for Committee 1 and 0.63 to 0.78 for Committee 2. When tested with the 375 independent TCEs, the two sets of models achieved averaged AUC values of 0.87 and 0.86. Overall accuracy figures were 89% and 87%. There were no significant differences in the performance of the two sets of models.

**Discussion:** The models achieved a consistent, high level of accuracy in predicting treatment responses. The differences between the models using the restricted set of treatment history variables and those using 18 individual drug history variables were minimal. The accuracy of the models for raltegravir TCEs was somewhat reduced compared with the overall performance, reflecting perhaps the relatively small number of raltegravir TCEs and/or the absence of genotype information relating to this inhibitor. The models are being used to power HIV-TRePS, the online aid to treatment selection.

**Publications in 2011:**

The development of an expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an online treatment support tool. Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S,

Pozniak A, De Wolf F, Harrigan R, Montaner JSG, Lane HC, Larder BA on behalf of the RDI Study Group. *AIDS* 2011;25:1855-1863.

Clinical Evaluation of the Potential Utility of Computational Modeling as an HIV Treatment Selection Tool by Physicians with Considerable HIV Experience. Larder BA, Revell AD, Mican J, Agan BK, Harris M, Torti C, Izzo I, Metcalf JA, Rivera-Goba M, Marconi VC, Wang D, Coe D, Gazzard B, Montaner J, and Lane HC. *AIDS Patient Care and STDs* 2011; 25(1):29-36.

**105511 Influence of HIV-1 co-receptor usage on the clinical course of infection under HAART and the outcome of antiretroviral therapy**

Schuitemaker H, Brinkman K, van 't Wout A. Date of approval: October 2005

Ongoing.

**104034 The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)**

Reiss P.

The study continues to successfully follow currently more than 49,000 patients. The ATHENA cohort continues to rank amongst the top contributors to D:A:D. Funding for D:A:D which was through 2012 has been extended for another year, largely as a result of its success in meeting both its original aim of delineating the relationship between the use of antiretroviral drug classes and individual drugs and the risk of myocardial infarction, as well as with more recently added additional comorbidity endpoints which include end-stage renal disease, chronic severe liver disease and non-AIDS malignancies. Discussions are ongoing to extend the study beyond 2013. The results from the study regularly continue to inform

and influence changes in international HIV treatment guidelines.

For additional information, please see [www.cphiv.dk](http://www.cphiv.dk).

**108115 Proposal for collaboration and data exchange between HMF and RIVM for nation HIV/Aids surveillance and data transfer to ECDC in the context of EU obligations for reporting on HIV/Aids**

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

Ongoing

Publications in 2011: Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2010. Vriend HJ, Koedijk FDH, van der Broek IVF, van Veen MG, Op de Coul ELM, van Sighem AI, Verheij RA, van der Sande MAB. RIVM rapport 210261009.

**108196 The effect of Radio Therapy on CD4 cell count in HIV-infected patients**

Sankatsing SUC, Prins JM, Verbon A, Gras L.

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

From 23 patients a start and stop date of radiotherapy was known (including 8 patients also treated with chemotherapy). In 12 out of these 23 patients CD4 data before and after start of radiotherapy were available (3 also treated with chemotherapy). In 10 of these patients there was a significant and prolonged decrease of CD4 cells, which persisted even after stop of radiotherapy.

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

Hypothesis:

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

Objective:

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

Methods: This is a retrospective study. All patients with a solid tumour included in the SHM database will be included. The clinical records of these patients will be examined to check whether indeed a solid tumour was present and whether, when and how much radiotherapy was given. The change in CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA will be compared between patients who received

radiotherapy and those who didn't.

Conclusion and results: 389 patients with a solid tumor were identified in the SHM database. Of 250 patients data was collected but 160 patients were excluded because they had no tumor or because of missing data. At this moment the data is being analysed and a manuscript is expected later this year.

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

Haverkort M., Van der Ende M.

Date of approval: 30 June 2008

The original aims of the project have been altered to take account of recent developments in the literature on HIV, tenofovir use and renal function and advice from clinicians. Work is ongoing to describe the most suitable methodology and statistical approach, given the data available. Work on the project will continue in 2012.

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

Schuitemaker H, Reiss P.

Date of approval : April 2009

HIV-infected individuals (HIV+) have an increased risk of coronary artery disease (CAD). Multiple genome-wide association studies (GWAS) of CAD have been conducted in the general population. A comprehensive analysis of the contribution of genetics, traditional risk and HIV-related factors has not been done in HIV+. For this purpose, the MAGNIFICENT Consortium was created, which includes 24 HIV observatio-

nal cohorts distributed worldwide (USA=5, Europe=17, Argentina=1, Australia=1). There a centralized database containing clinical and laboratory documentation at Lausanne (Switzerland).

From the ATHENA cohort, DNA from 81 cases and 243 controls (3 controls per case) were shipped to Lausanne. In total, MAGNIFICENT has now enrolled 699 CAD cases and 1,962 matched controls. DNA samples from all cohorts have been centralized in Lausanne for genotyping. Genotyping has been performed with the MetaboChip® (Illumina®/Broad Institute), a custom array of 196,000 variants from gene regions associated with metabolic/cardiovascular traits in GWAS in the general population. The verification of the accuracy of the clinical data provided by the cohorts has been completed.

A preliminary analysis of the data has been accepted as a poster discussion in the 19th Conference of Retrovirus and Opportunistic Infections. The analysis of the genetic data is currently being finalized.

#### **108044 Primo SHM**

Grijsen M, Welkers M.

Ongoing

#### **110042 The use of nevirapine dose escalation in patients who switch from efavirenz to nevirapine**

Burger D, Blonk M, Wit F, Smit C, van Luin M, Gelinck L, Sprenger H, Koopmans P.

Date of approval: 11 May 2010

Progress of the research project was discussed at the SHM/NVHB research meeting on March 2nd 2011 and during the NVHB Midwintervergadering on January 13th 2012.

The initial dosage of nevirapine after switching from efavirenz is not well documented or not collected in de cohort data from SHM. A pilot study was set up in UMC St Radboud and Rijnstate in order to develop a method to obtain these data about dose escalation from other sources. This method was expanded to the HIV treatment centers LUMC, St Elisabeth Hospital and Erasmus MC. After evaluation other treatment centers will be approached for participation. Obtaining and optimizing the cohort data by SHM is ongoing.

#### **1010021 Uncovering Determinants of eco-evo Pathogen Dynamica with ABCmu**

Ratman O.

Date of approval: 28 May 2011

Ongoing

#### **110053 Capture-recapture analysis to estimate the prevalence of HIV and tuberculosis in patients with tuberculosis and HIV-infection, respectively**

van Leth F, Wit F, e.a.

Date of approval: 13 January 2011

A proper estimate of the prevalence of HIV-infection amongst tuberculosis patients will inform testing strategies for HIV and latent tuberculosis infection (LTBI) in this patient group and can guide preventive measures within the field of tuberculosis control.

The latest estimate used data from a small group of tuberculosis patients registered in 2001. However, during recent years, the population of tuberculosis patients has shifted towards a higher proportion of patients from countries with a high HIV prevalence, probably invalidating the 2001 estimate.

For a concise estimate of the prevalence of HIV-infection amongst tuberculosis patients, data from a complete and representative cohort of tuberculosis patients is required. The most efficient approach is to link the national database on tuberculosis and the national database on HIV-infection. A capture-recapture analysis on a linked dataset will provide a valid estimate on HIV prevalence amongst tuberculosis patients, and tuberculosis and LTBI prevalence amongst HIV-patients. It will also provide insights into the quality of reporting in both databases and guidance to improve the quality if needed.

The two national databases (NTR for tuberculosis, and SHM for HIV) were successfully merged by a combined effort from a data manager of SHM and a data manager from KNCV Tuberculosis Foundation. The PI received this database with anonymized data for further analysis. Initial analyses were performed which were shared within the study team. Currently the study team is in the process of interpreting the data and to define a strategy for dissemination of the results in a manuscript.

The data will be presented at an international workshop in Athens in March. The workshop has a strong methodological focus and discussions on the data will steer further work if needed.

A manuscript for submission is expected to be ready at the end of May 2012.

#### **I10234 Effective and safe combinations of cART and chemotherapy in HIV-infected patients with malignant lymphoma**

Burger D, e.a.

Date of approval: 14 December 2010

Ongoing

#### **I10043 Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS in the Netherlands**

Bastiaans D, Burger D, van Luin M, Hartwig N.

Date of approval: 1 November 2010

Ongoing

#### **I10270 Predictors for Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) during HAART era in ATHENA cohort**

van Lelyveld S, Hoepelman A, Gras L, Hermans S.

Date of approval: 24 March 2011

Currently the statistical analysis is ongoing. Timelines for the study – 1 May 2012: abstract; September 2012: first draft paper.

#### **I11010 The effect of Maraviroc on serum markers**

van der Pas V.

Date of approval: 9 February 2011

Background: With the increased life expectancy of human immunodeficiency virus (HIV) infected individuals due to highly active antiretroviral therapy (HAART) one of the potential long-term complications, end-stage liver disease, has become the third most important causes of death<sup>1</sup>. The majority of these deaths are due to hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV) related decompensated liver cirrhosis<sup>1</sup>. A co-infection with HIV accelerates the development of liver fibrosis caused by these chronic viral hepatitis and

increases the risk of developing cirrhosis<sup>2,3</sup>. The Hepatic Stellate Cells (HSC) appear to play an important role in this process. These cells express the chemokine receptor-5 (CCR5)<sup>4</sup>; recent research has suggested that inhibition of this receptor might slow down or even reverse the process of liver fibrosis<sup>5</sup>.

Besides its function on the HCS, this receptor plays an important role in the fusion of a specific HIV-subgroup with its host cell. The entry inhibitor Maraviroc (MVC) specifically blocks the CCR5 receptor. This leads to the hypothesis that treatment with MVC in HIV-infected patients might slow down or reverse liver fibrosis in this group, by inhibiting the CCR5-receptor on HCS. The preferred method to assess this effect would be invasive liver biopsy. However, in this study we used the non-invasive markers APRI (AST to Platelets Ratio Index) and FIB-4 to assess a possible effect of MVC on the progression of liver fibrosis.

**Methods:** The database of the Stichting HIV Monitoring (SHM) was evaluated for HIV-infected individuals using MVC for 6 months or longer between January 2007 and February 2011. Of these patients the demographic, clinical and biochemical characteristics were obtained. Since Maraviroc is a relatively new drug, the expected number of patients was low and thus all HIV-positive individuals were included.

The degree of liver fibrosis was quantified by the APRI and the FIB-4. The APRI was calculated using the formula as described in the original article of Wai et al<sup>6</sup> with the AST's upper limit of normal (ULN) being 40 IU/L.

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST (IU/L)} / \text{ULN} \times 100}{\text{Platelet count} (\times 10^9/\text{L})}$$

Liver fibrosis was classified into 3 classes with class 1 indicating that no clinically significant fibrosis is present, in class 2 the presence of fibrosis cannot be excluded and in class 3 were clinically significant fibrosis or cirrhosis is present. Cut-off values as described in the literature were used with class 1  $\leq 0,50$ , class 2 from 0,50 to 1,50 and class 3  $> 1,50$ <sup>6</sup>.

The FIB-4 was calculated using the formula described in the original article<sup>7</sup>. A cut-off value of  $\leq 1,45$  was used for class 1, class 2 from 1,45 to 3,25 and class 3  $> 3,2$ .

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age [years]} \times \text{AST [IU/L]}}{\text{Platelet count} [\times 10^9/\text{L}] \times (\text{ALT}^{1/2} [\text{IU/L}])}$$

The APRI and the FIB-4 were calculated at 3 moments in time: a year before treatment with MVC was initiated (t=-1), when MVC was initiated (t=0) and a year thereafter (t=+1). Biochemistry from a 3 month period before or after the ideal moment in time was considered acceptable. Since the transaminases and the platelet counts are not specific for liver fibrosis, both markers were also calculated a year before treatment to assess the natural fluctuations.

**Results:** Of the 143 patients using MVC during the study period, 95 satisfied the inclusion criteria. From only 27 patients sufficient biochemistry was available to calculate the APRI and the FIB-4 at all 3 moments in time. Four patients were HIV/HCV-coinfected, there were no HBV/HCV coinfections.

Spontaneous improvement of the APRI and FIB-4 markers occurred in a major part of the



patients in the year before the start of MVC. This trend persisted in the first year of MVC-treatment (*table 1*). However, univariate analysis showed no significant effects of MVC-treatment on the non-invasive markers.

Concordance between the two invasive markers was calculated showing a kappa value of 0.053, indicating moderate concordance.

*Table 1*

	Year before start MVC		Start MVC		Year after start MVC	
	APRI	FIB-4	APRI	FIB-4	APRI	FIB-4
Class 1	16	10	20	15	24	17
Class 2	10	15	7	12	2	9
Class 3	1	2	0	0	1	1

Conclusion: Using the non-invasive serum markers APRI and FIB-4, no protective effect of MVC on the progression of liver fibrosis could be demonstrated in HIV-infected patients. However, the small sample size as well as the variability between the APRI and FIB-4, warrant further investigation on the effects of MVC on liver fibrosis in a larger subset of patients.

Decursus: As mentioned above, only in a limited number of patients enough laboratory data were available to calculate the non-invasive serum markers at three time points. Therefore, it is not possible to make concrete statements about the effect of MVC on the progression of liver fibrosis. We are currently evaluating on different methods to extend this number and thereby increasing the power of this study.

#### References:

- 1 Fang CT, Chang YY, Hsu HM, Twu SJ, Chen KT, Lin CC, et al. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *QJM* 2007; Feb;100(2):97-105.
- 2 Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; Jul 15;33(2):240-7.
- 3 Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; Oct;30(4):1054-8.
- 4 Moreira RK. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; Nov;131(11):1728-34.
- 5 Hellier S, Frodsham AJ, Hennig BJ, Klenerman P, Knapp S, Ramaley P, et al. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection. *Hepatology* 2003; Dec;38(6):1468-76.
- 6 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; Aug;38(2):518-26.
- 7 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; Jun;43(6):1317-25.

**11072 Virologic response after initiation of triple-class antiretroviral therapy in patients with primary and chronic HIV infection**

Grijzen M.

Date of approval: 6 July 2011

Ongoing

**105548 Incidence of HPV-related anogenital cancers in HIV-infected patients**

Richel O.

Date of approval: 2005

Ongoing

**Publicaties 2011**

**National estimate of HIV prevalence in the Netherlands: comparison and applicability of different estimation tools.**

Van Veen M, Presanis AM, Conti S, Xiridou M, Rinder Stengaard A, Donoghoe MC, van Sighem A, van der Sande MA, De Angelis D. *AIDS*. 2011 Jan 14;25(2):229-37.

**Adherence to HIV Therapeutic Drug Monitoring Guidelines in The Netherlands.**

van Luin M, Wit FW, Smit C, Rigter IM, Franssen EJ, Richter C, Kroon F, de Wolf F, Burger DM. *Ther Drug Monit*. 2011 Feb;33(1):32-39.

**HIV Transmission Patterns among The Netherlands, Suriname, and The Netherlands Antilles: A Molecular Epidemiological Study.**

Kramer MA, Cornelissen M, Paraskevis D, Prins M, Coutinho RA, van Sighem AI, Sabajo L, Duits AJ, Winkel CN, Prins JM, van der Ende ME, Kauffmann RH, Op de Coul EL. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011 Feb;27(2):123-30. *Epub* 2010 Oct 7.

**Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007.**

Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. *AIDS*. 2011 Mar 13;25(5):679-89.

**Lower mortality and earlier start of combination antiretroviral therapy in patients tested repeatedly for HIV than in those with a positive first test.**

Gras L, van Sighem A, Bezemer D, Smit C, Wit F, de Wolf F; ATHENA national observational cohort study. *AIDS*. 2011 Mar 27;25(6):813-8.

**A standardized algorithm for determining the underlying cause of death in HIV infection as AIDS or non-AIDS related: results from the EuroSIDA study.**

Kowalska JD, Mocroft A, Ledergerber B, Florence E, Ristola M, Begovac J, Sambatakou H, Pedersen C, Lundgren JD, Kirk O; EuroSIDA Study Group. *HIV Clin Trials*. 2011 Mar-Apr;12(2):109-17.

**Estimating prevalence of accumulated HIV-1 drug resistance in a cohort of patients on antiretroviral therapy.**

Bannister WP, Cozzi-Lepri A, Kjær J, Clotet B, Lazzarin A, Viard JP, Kronborg G, Duiculescu D, Beniowski M, Machala L, Phillips A; EuroSIDA group. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Apr;66(4):901-11. *Epub* 2011 Jan 31.

**When to Initiate Combined Antiretroviral Therapy to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in HIV-Infected Persons in Developed Countries: An Observational Study.**

HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, Bansi L, Justice A, Goulet J, van Sighem A, de Wolf F,

Bucher HC, von Wyl V, Esteve A, Casabona J, del Amo J, Moreno S, Seng R, Meyer L, Perez-Hoyos S, Muga R, Lodi S, Lanoy E, Costagliola D, Hernan MA.

*Ann Intern Med.* 2011 Apr 19;154(8):509-515.

**A comparison of the long-term durability of nevirapine, efavirenz and lopinavir in routine clinical practice in Europe: a EuroSIDA study.**

Reekie J, Reiss P, Ledergerber B, Sedlacek D, Parczewski M, Gatell J, Katlama C, Fätkenheuer G, Lundgren JD, Mocroft A; EuroSIDA study group.

*HIV Med.* 2011 May;12(5):259-68. Epub 2010 Aug 31.

**Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study.**

Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, Kücherer C, Obel N, von Wyl V, Masquelier B, Stephan C, Torti C, Antinori A, García F, Judd A, Porter K, Thiébaud R, Castro H, van Sighem AI, Colin C, Kjaer J, Lundgren JD, Paredes R, Pozniak A, Clotet B, Phillips A, Pillay D, Chêne G; for the EuroCoord-CHAIN study group.

*Lancet Infect Dis.* 2011 May;11(5):363-371. Epub 2011 Feb 25.

**Immunovirological Response to Triple Nucleotide Reverse-Transcriptase Inhibitors and Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors in Treatment-Naive HIV-2-Infected Patients: The ACHIEV2E Collaboration Study Group.**

Benard A, van Sighem A, Taieb A, Valadas E, Ruelle J, Soriano V, Calmy A, Balotta C, Damond F, Brun-Vezinet F, Chene G, Matheron S.

*Clin Infect Dis.* 2011 May;52(10):1257-1266.

**Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study.**

Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK, van Sighem A, Ramos JT, Warszawski J, Thorne C, Noguera-Julian A, Obel N, Costagliola D, Tookey PA, Colin C, Kjaer J, Grarup J, Chene G, Phillips A.

*Lancet.* 2011 May 7;377(9777):1580-7. Epub 2011 Apr 20.

**HIV in hiding: methods and data requirements for the estimation of the number of people living with undiagnosed HIV.**

Lodwick R, Alioum A, Archibald C, Birrell P, Commenges D, Costagliola D, De Angelis D, Donoghoe M, Garnett G, Ghys P, Law M, Lundgren J, Ndawinz J, Presanis A, Sabin C, Salminen M, Sommen C, Stanecki K, Stover J, Supervie V, Sweeting M, van de Laar M, van Sighem A, Wand H, Wilson D, Yan P, Phillips A. Working Group on Estimation of HIV Prevalence in Europe.

*AIDS.* 2011 May 15;25(8):1017-23.

**Self-Reported Symptoms Among HIV-Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy in the ATHENA Cohort in The Netherlands.**

de Boer M, Prins J.M, Sprangers M.A.G., Smit C, Nieuwkerk P.T.

*HIV Clin Trials* 2011;12(3):161-170.

**Quadruple antiretrovirale therapie heeft geen virologisch voordeel bij de behandeling van hiv-naïeve patiënten met een hoge plasma 'virale load'.**

Grijzen ML, Holman R, Gras LAJ, de Wolf F, Prins JM, namens de ATHENA nationale observationele cohort studie.

*Tijdschrift voor Infectieziekten* vol 6 nr. 4 2011. (in Dutch)

**Immunodeficiency as a Risk Factor for Non-AIDS-Defining Malignancies in HIV-1-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy.**

Kesselring A, Gras L, Smit C, van Twillert G, Verbon A, de Wolf F, Reiss P, Wit F.

*Clin Infect Dis.* 2011 Jun;52(12):1458-65.

**The Efficacy of Combination Antiretroviral Therapy in HIV Type 1-Infected Patients Treated in Curaçao Compared with Antillean, Surinam, and Dutch HIV Type 1-Infected Patients Treated in The Netherlands.**

Hermanides HS, Gras L, Winkel CN, Gerstenbluth I, van Sighem A, de Wolf F, Duits AJ.

*AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011 Jun; 27(6): 605-12. Epub 2010 Dec 14.

**HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes.**

Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, Fätkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, Mocroft A, Bonnet F, Clifford G, Papanizos V, Miro JM, Obel N, Prins M, Chêne G, Egger M; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe.

*Blood.* 2011 Jun 9;117(23):6100-8. Epub 2011 Mar 2.

**Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study.**

Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, Gatell J, Pedersen C, Bogner JR, Lundgren JD, Mocroft A; EuroSIDA Study Group.

*AIDS.* 2011 Jun 19;25(10):1305-15.

**Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis in the Netherlands is effective.**

Op de Coul EL, Hahne S, van Weert YW, Oomen P, Smit C, van der Ploeg KP, Notermans DW, Boer K, Van der Sande MA.

*BMC Infect Dis.* 2011 Jun 30;11(1):185. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A2175. (in Dutch)

**The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project: Initial Results and Evaluation of Methodology.**

Kowalska JD, Friis-Møller N, Kirk O, Bannister W, Mocroft A, Sabin C, Reiss P, Gill J, Lewden C, Phillips A, D'arminio Monforte A, Law M, Sterne J, De Wit S, Lundgren JD; for The CoDe Working Group and the D:A:D Study Group.

*Epidemiology.* 2011 Jul;22(4):516-523.

**Immune reconstitution and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected adults.**

Jaffe HW, De Stavola BL, Carpenter LM, Porter K, Cox DR; CASCADE Collaboration. *AIDS*. 2011 Jul 17;25(11):1395-403.

**Tuberculosis among HIV-positive patients across Europe: changes over time and risk factors.**

Kruk A, Bannister W, Podlekareva DN, Chentsova NP, Rakhmanova AG, Horban A, Domingo P, Mocroft A, Lundgren JD, Kirk O; EuroSIDA study group. *AIDS*. 2011 Jul 31;25(12):1505-13.

**Rates of cardiovascular disease following smoking cessation in patients with HIV infection: results from the D:A:D study.**

Petoumenos K, Worm S, Reiss P, de Wit S, d'Arminio Monforte A, Sabin C, Friis-MÃ, ller N, Weber R, Mercie P, Pradier C, El-Sadr W, Kirk O, Lundgren J, Law M; for the D:A:D Study Group. *HIV Med*. 2011 Aug;12(7):412-421. Epub 2011 Jan 20.

**Predictors of having a resistance test following confirmed virological failure of combination antiretroviral therapy: data from EuroSIDA.**

Fox ZV, Cozzi-Lepri A, D'Arminio Monforte A, Karlsson A, Phillips AN, Kronborg G, Kjaer J, Clotet B, Lundgren JD; EuroSIDA. *Antivir Ther*. 2011;16(5):781-5.

**A376S in the Connection Subdomain of HIV-1 Reverse Transcriptase Confers Increased Risk of Virological Failure to Nevirapine Therapy.**

Paredes R, Puertas MC, Bannister W, Kisic M, Cozzi-Lepri A, Pou C, Bellido R, Betancor G, Bogner J, Gargalianos P, Bánhegyi D,

Clotet B, Lundgren J, Menéndez-Arias L, Martinez-Picado J; The EuroSIDA Study Group.

*J Infect Dis*. 2011 Sep;204(5):741-752.

**The development of an expert system to predict virological response to HIV therapy as part of an on-line treatment support tool.**

Revell AD, Wang D, Boyd MA, Emery S, Pozniak AL, De Wolf F, Harrigan PR, Montaner JS, Lane HC, Larder BA; on behalf of the RDI Study Group. *AIDS*. 2011 Sep 24;25(15):1855-1863. Epub 2011 Jul 21.

**Insufficient antiretroviral therapy in pregnancy: missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Europe.**

Bailey H, Townsend C, Cortina-Borja M, Thorne C, European Collaborative Study in EuroCoord. *Antivir Ther*. 2011;16(6):895-903.

**An international collaboration to standardize HIV-2 viral load assays: Results from the 2009 ACHIEV2E quality control study.**

Damond F, Benard A, Balotta C, Böni J, Cotten M, Duque V, Ferns B, Garson J, Gomes P, Gonçalves F, Gottlieb G, Kupfer B, Ruelle J, Rodes B, Soriano V, Wainberg M, Taieb A, Matheron S, Chene G, Brun-Vezinet F; for the ACHIEV2E Study group. *J Clin Microbiol*. 2011 Oct;49(10):3491-7. Epub 2011 Aug 3.

**Time From Human Immunodeficiency Virus Seroconversion to Reaching CD4+ Cell Count Thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm<sup>3</sup>: Assessment of Need Following Changes in Treatment Guidelines.**

Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R,

Meyer L, Thiébaud R, Pantazis N, Amo JD, Johnson AM, Babiker A, Porter K; on behalf of the CASCADE Collaboration in EuroCoord. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct;53(8):817-825.

**The comparison of the performance of two screening strategies identifying newly-diagnosed HIV during pregnancy.**

Boer K, Smit C, van der Flier M, de Wolf F; on behalf of the ATHENA cohort study group. *Eur J Public Health.* 2011 Oct;21(5):632-7. *Epub* 2010 Nov 4.

**Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study.**

The Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. *Lancet Infectious Diseases.* 2011 Oct 7. [*Epub ahead of print*]

**Comparative Effectiveness of Initial Antiretroviral Therapy Regimens: ACTG 5095 and 5142 Clinical Trials Relative to ART-CC Cohort Study.**

Mugavero MJ, May M, Ribaldo HJ, Gulick RM, Riddler SA, Haubrich R, Napravnik S, Abgrall S, Phillips A, Harris R, Gill MJ, de Wolf F, Hogg R, Günthard HF, Chêne G, D'Arminio Monforte A, Guest JL, Smith C, Murillas J, Berenguer J, Wyen C, Domingo P, Kitahata MM, Sterne JA, Saag MS; on behalf of the AIDS Clinical Trial Group DACS 241 team AIDS Clinical Trial Group Study 5095 team AIDS Clinical Trial Group Study 5142 team and the Antiretroviral Cohort Collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Nov 1;58(3):253-60. *Epub* 2011 Aug 18.

**Calendar time trends in the incidence and prevalence of triple-class virologic failure in antiretroviral drug experienced people with HIV in Europe.**

Nakagawa F for the PLATO II group for COHERE in EuroCoord. *JAIDS* 2011 Nov 11. [*Epub ahead of print*]

**Fatal and non-fatal AIDS and non-AIDS events in HIV-1 positive individuals with high CD4 counts according to viral load strata.**

Reekie J, Gatell J, Yust I, Bakowska E, Rakhmanova A, Losso M, Krasnov M, Francioli P, Kowalska J, Mocroft A, for the EuroSIDA in EuroCoord. *AIDS.* 2011 Nov 28;25:2259-68.

**Rising HIV-1 viral load set point at a population level coincides with a fading impact of host genetic factors on HIV-1 control.**

van Manen D, Gras L, Boeser-Nunnink BD, van Sighem AI, Maurer I, Mangas Ruiz MM, Harskamp AM, Steingrover R, Prins JM, de Wolf F, van 't Wout AB, Schuitemaker H; Dutch HIV monitoring foundation HIV-1 Host Genetics study. *AIDS.* 2011 Nov 28;25(18):2217-26.

**All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4  $\geq$  500 /mm<sup>3</sup> compared to the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration.**

The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. *Int. J. Epidemiol. Advance Access published* November 28, 2011; doi: 0.1093/ije/dyr164.

**HCV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy.**

Snijdewind IJ, Smit C, Godfried MH, Nellen JF, de Wolf F, Boer K, van der Ende ME.

*J Infect.* 2011 Dec 23. [Epub ahead of print]

**The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI.**

Cozzi-Lepri A, Paredes R, Phillips A, Clotet B, Kjaer J, Von Wyl V, Kronborg G, Castagna A, Bogner J, Lundgren J; for EuroSIDA in EuroCoord.

*HIV Med.* 2012 Jan;13(1):62-72. Epub 2011 Aug 17.

**The effect of injecting drug use history on disease progression and death among HIV-positive individuals initiating combination antiretroviral therapy: collaborative cohort analysis.**

Murray M, Hogg R, Lima V, May M, Moore D, Abgrall S, Bruyand M, D'Arminio Monforte A, Tural C, Gill M, Harris R, Reiss P, Justice A, Kirk O, Saag M, Smith C, Weber R, Rockstroh J, Khaykin P, Sterne J; for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC).

*HIV Med.* 2012 Feb;13(2):89-97. Epub 2011 Aug 7.

**Long term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort.**

Van Lelyveld SF, Gras L, Kesselring A, Zhang S, De Wolf F, Wensing AM, Hoepelman AI.

*AIDS.* 2012 Feb 20;26(4):465-474. Epub 2011 Nov 22.

## Overige publicaties

**Sexually Transmitted Infections, including HIV, in the Netherlands in 2010.**

Vriend HJ, Koedijk FDH, van den Broek IVF, van Veen MG, Op de Coul ELM, van Sighem AI, Verheij RA, van der Sande MAB.

*RIVM report number: 210261009/2011, ISBN 978-90-6960-252-3.*

## Mondelinge presentaties

**A Randomized Controlled Trial Comparing No Treatment with 24 or 60 Weeks of Temporary Antiretroviral Treatment during Primary HIV Infection (PHI).**

Grijzen M, Wit F, de Wolf F, Lange J, Verbon A, Brinkman K, van der Ende M, Schuitemaker H, Prins J.

*18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston MA, VS, 27 februari - 2 maart 2011.*

**Combined antiretroviral therapy and the incidence of tuberculosis among HIV-positive individuals in high-income countries.**

Del Amo J on behalf of the HIV-CAUSAL Collaboration.

*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Unified Methods for the Causal Analysis of HIV randomized trails and observational cohort studies.**

Robins J on behalf of the HIV-CAUSAL Collaboration.

*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**The effect of efavirenz versus nevirapine-containing regimens on all-cause mortality.**

Cain LE for the HIV-CAUSAL Collaboration.  
*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Sex differences in mortality rates among treated patients: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC).**

Jarrin I, Del Amo J on behalf of ART-CC.  
*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Performance of the refind VACS Risk Index during the first 12 months of antiretroviral therapy among US and European subjects.**

Tate JP, Justice AC, Hughes MD, Bonnet F, Reiss P, Mocroft A, Lampe F, Bucher H, Sterling TR, Crane H, Kitahata MM, May M, Sterne JAC.  
*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Heterogeneity among ART-CC Cohorts before and after adjustment for patient and cohort level characteristics: AIDS Events, Morality, and Effect of CD4.**

Sterne J, May M for ART-CC.  
*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Cumulative incidence of and risk factors for switching or interrupting first ART regimen and Death.**

Ingle S, Abgrall S, May M, Sterne J for ART-CC.  
*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Longer time on virological successful cART is independently associated with decreasing CD4 cell count in patients with >500 CD4 cells/mm<sup>3</sup>.**

Gras L, Smit C, van Lelyveld S, Kesselring A, van Sighem A, de Wolf F; for the ATHENA national observational cohort.  
*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Limited contribution to new infections from HIV-infected men who have sex with men on suppressive combination treatment.**

van Sighem A, Bezemer D, Reiss P, Smit C, Gras L, de Wolf F, Fraser C.  
*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**2010 Update Curaçao: HIV Treatment and Resistance to Anti-Retroviral Drugs in Curaçao.**

de Wolf F.  
*7<sup>th</sup> HIV Update Conference, Willemstad, Curaçao, 28-29 april 2011.*

**Risk of progression to AIDS or death in relation to CD4 cell levels in HIV-infected patients with sustained viral response to cART.**

Bucher HC for the Opportunistic Infections working group of COHERE in EuroCoord.  
*19<sup>th</sup> International Aids Conference, Rome, Italië, 17-20 juli 2011.*



**Modelling response to antiretroviral therapy without a genotype as a clinical tool for resource-limited settings. (Oral & Poster presentation)**

Larder BA, Revell AD, Wang D, Hamers R, Tempelman H, Barth R, Wensing AMJ, Morrow C, Wood R, de Wolf F, Kaiser R, Pozniak A, Lane HC, Montaner JM.

*International Workshop on HIV & Hepatitis Drug Resistance and Curative Strategies; Los Cabos, Mexico, 7-10 juni 2011.*

**ECDC work on estimating HIV prevalence in EU/EEA/EFTA countries**

van Sighem A.

*Networks: stochastic models for populations and epidemics; Edinburgh, Schotland, 12-16 september 2011.*

**Immigrants and HIV**

de Wolf F.

*6<sup>th</sup> Ethnic Minority Conference, Amersfoort, Nederland, 14 oktober 2011.*

**Developments in the HIV epidemic in the Netherlands.**

de Wolf F, van Sighem A, Gras L, Smit C, Holman R, Bezemer D, Zaheri S, de Wolf F.

*5<sup>th</sup> Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Amsterdam, Nederland, 29 november 2011.*

**Poster presentaties**

**Faster CD4 Cell Count Decline before the Start of Antiretroviral Therapy in Patients with HIV-1 Seroconversion in More Recent Calendar Years.**

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

*18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston MA, VS, 27 februari - 2 maart 2011.*

**Decreasing Community Infectiousness Is a Marker for Decreases in New HIV Infections among Dutch Homosexual Men.**

van Sighem A, Bezemer D, de Wolf F, Fraser C.

*18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston MA, VS, 27 februari - 2 maart 2011.*

**HCV treatment and CD4 cell count decline in HIV/HCV co-infected patients: European Cohort Collaboration.**

Smit C, d'Arminio Monforte A, Puotti M, de Wolf F, Dabis F, on behalf of the HCV working group of Cohere.

*18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston MA, VS, 27 februari - 2 maart 2011.*

**Differences in mortality rates among treated patients according to geographical origin and ethnicity/race: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC).**

Jarrin I, Del Amo J and ART-CC.

*18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston MA, VS, 27 februari - 2 maart 2011.*

**Initiation of combined antiretroviral therapy for HIV infection and the risk of non-AIDS diseases.**

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

*18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston MA, VS, 27 februari - 2 maart 2011.*

**Rising HIV-1 Viral Load Set-point at a Population Level Coincides with a Fading Impact of Host Genetic Factors on HIV-1 Control.**

van Manen D, Gras L, Boeser-Nunnink B, van Sighem A, Maurer I, Mangas-Ruiz M, Harskamp A, de Wolf F, van 't Wout A, Schuitemaker H, and Dutch HIV Monitoring Fndn HIV-1 Host Genetics Study.

*18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston MA, VS, 27 februari - 2 maart 2011.*

**Dyslipidemia in HIV-infected children and adolescents treated with cART between 1997 and 2009: a longitudinal study.**

Smit C, Hartwig NG, Geelen SPM, Schölvinck EH, vd Flier M, Scherpbier HJ, on behalf of the Dutch Paediatric HIV Treatment Centers (PHON).

*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Are the reasons for switching or interrupting ART in the first 6 months different from those for late switches?**

Abgrall S, Ingle S, May M, Sterne J on behalf of ART-CC.

*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**The use of data from multiple cohorts to develop an on-line HIV treatment selection tool.**

Revell AD, Wang DW, Coe D, Mican, JM, Agan BK, Harris M, Torti C, Izzo I, Emery S, Boyd M, Ene L, De Wolf F, Nelson M, Metcalf JA, Montaner JSS, Lane HC, Larder BA.

*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Improving data quality in HIV cohort collaborations - exemplified by de D:A:D study.**

Brandt RS, Rickenbach M, Hillebregt MMJ, Fontas E, Geffard S, McManus H, Fanti I. Delforge M, Ledergerber B an Kjaer J on behalf of de D:A:D study Group.

*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**How to identify patients enrolled in multiple cohorts – exemplified by the D:A:D study.**

Kjaer J, Hillebregt MMJ, Brandt RS, Fontas E, Balestre E, McManus H, Fanti I, Delforge M, Rickenbach M on behalf of the D:A:D Study Group.

*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Cancers or not? Collection and preliminary assessment of non-AIDS-defining malignancies (NADMs) in de D:A:D Study.**

Worm S, Tverland J, Bruyand M, Reiss P, Fontas E, El-Sadr W, Kirk O, Weber R, d'Arminio Monforte, De Wit S, Ryom L, Friis-Moller N, Law M, Lundgren J and Sabin C.

*15<sup>th</sup> International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**Calendar time trends in the incidence and prevalence of HIV-infected patients with triple-class virologic failure in Europe.**

Nakagawa F, on behalf of the PLATO II Project Team of Cohere.

15<sup>th</sup> *International Workshop on HIV Observational Databases, Praag, Tsjechië, 24-26 maart 2011.*

**30 years of HIV among men who have sex with men in Switzerland.**

van Sighem A, Vidondo B, Gebhardt M, Glass TR, Derendinger S, Bezemer D, Bucher H, Vernazza P, de Wolf F, Jeannin A, Staub R, Fraser C.

19<sup>th</sup> *International Aids Conference, Rome, Italië, 17-20 juli 2011.*

**Predicting response to antiretroviral therapy without a genotype: a treatment tool for resource-limited settings.**

Revell AD, Wang D, Ene L, Tempelman H, Barth R, Wensing AM, Gazzard B, de Wolf F, Lane HC, Montaner JSS, Larder BA.

19<sup>th</sup> *International Aids Conference, Rome, Italië, 17-20 juli 2011.*

**Viral Decay During Acute HIV-1 Infection Treated with cART Predicts the Change in Viral Load from Baseline to the Setpoint of Subsequent Untreated Chronic Infection.**

Steingrover R, Pollakis G, Fernandez Garcia E, Jurriaans S, Lange JM, de Wolf F, Prins M.

13<sup>th</sup> *European Aids Conference, Belgrado, Servië, 12-15 oktober 2011.*

**Comorbidity and Ageing in HIV-1-infection**

Schouten J, Wit F, Stolte I, Van der Valk M, Geerlings S, de Wolf F, Prins M, Reiss P, on behalf of the AGEHIV Study Group.

5<sup>th</sup> *Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Amsterdam, Nederland, 29 november 2011.*

**Delay of entry into care in HIV positive individuals**

Veen M, Heijman R, Götz H, de Wolf F, Zaheri S, Fennema J, van der Sande M.

5<sup>th</sup> *Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Amsterdam, Nederland, 29 november 2011.*

**HIV-1 subtype B transmission networks in the Netherlands**

Bezemer D, Gras L, van Sighem A, de Wolf F.

5<sup>th</sup> *Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Amsterdam, Nederland, 29 november 2011.*

**Low rate of sequential virological failure to both PI and NNRTI based regimens in HIV-1 infected patients in the Netherlands.**

Gras L, Smit C, de Wolf F.

5<sup>th</sup> *Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Amsterdam, Nederland, 29 november 2011.*

**Lost to follow-up in adult HIV-1 infected patients in Curaçao, 2005-2010**

Hermanides G, Holman R, Gras L, Winkel C, Gerstenbluth I, Duits A.

5<sup>th</sup> *Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Amsterdam, Nederland, 29 november 2011.*

**The prevalence of moderately and severely reduced estimated glomerular filtration rate and kidney failure in HIV positive patients living in the Netherlands.**

Holman R, Gras L, de Wolf F.

*5<sup>th</sup> Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Amsterdam, Nederland, 29 november 2011.*

**Temporary Antiretroviral Treatment during Primary HIV-1 Infection Has a Positive Impact on Health-Related Quality of Life: data from the Dutch Primo-SHM Cohort Study.**

Grijsen M, Koster G, van Vonderen M, van Kasteren M, Kootstra G, Steingrover R, de Wolf F, Prins J, Nieuwkerk P.

*5<sup>th</sup> Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Amsterdam, Nederland, 29 november 2011.*

**Expenditure on antiretroviral treatment in the Netherlands: growing volume, stable per-patient costs.**

van Sighem A, Geerling S, Brinkman K, de Wolf F.

*5<sup>th</sup> Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment, Amsterdam, Nederland, 29 november 2011.*