

JAARVERSLAG **2008** ANNUAL REPORT

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

SHM

De Stichting HIV Monitoring (SHM) werd op 11 november 2001 opgericht en op 1 mei 2002 geactiveerd. Zij is gevestigd te Amsterdam (KvK nr. S3416053).

De SHM is door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangewezen als de instantie die de registratie en monitoring van HIV-geïnfekteerden in de Nederlandse HIV-behandelcentra uitvoert.

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

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

JAARVERSLAG **2008** ANNUAL REPORT

A large, dark grey, stylized letter 'V' graphic that spans across the left and center of the page. It is composed of two thick, parallel lines that meet at a sharp point at the bottom center. The top of the 'V' is open, and the lines extend upwards and outwards, creating a wide, triangular shape.

SHM

De Stichting HIV Monitoring (SHM) werd op 11 november 2001 opgericht en op 1 mei 2002 geactiveerd. Zij is gevestigd te Amsterdam (KvK nr. S3416053).

De SHM is door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangewezen als de instantie die de registratie en monitoring van HIV-geïnficeerden in de Nederlandse HIV-behandelcentra uitvoert.

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

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

Table of contents

Inleiding	2	<i>Introduction</i>	36
Financieel verslag	8	<i>Financial report</i>	42
Organisatie verslag	14	<i>Organisational report</i>	48
SHM samenstelling	66	<i>Composition of the SHM</i>	66
Tabellen en Figuren	72	<i>Tables and Figures</i>	72
Onderzoeksprojecten en publicaties	82	<i>Scientific output 2008</i>	82

inlei

dingg

De Stichting HIV Monitoring heeft per 31 december 2008 in totaal in Nederland 15.781 personen geregistreerd met een HIV infectie. Er werden in 2008 1.369 personen met HIV geregistreerd. Gegevens van deze personen werden opgenomen in de nationale HIV registratie en monitoring database, ook bekend onder de naam ATHENA (AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands). Van deze nieuwe registraties werden 809 personen gediagnosticeerd met HIV in 2008, 312 werden gediagnosticeerd voor 2008 en bij 248 personen was de diagnose datum niet bekend of nog niet geregistreerd. De toename van het aantal diagnoses in 2008 was hoger dan in 2007, maar dit kan nog veranderen omdat van een aantal patiënten de diagnose datum nog niet is ingevoerd in de database.

Van deze patiënten zijn er momenteel 181 jonger dan 18 jaar. In 2008 werden in deze leeftijdsgroep 15 diagnoses gesteld. In vergelijking met de periode voor de introductie van antiretrovirale combinatie therapie (cART) in 1996, zijn mortaliteit en morbiditeit als gevolg van HIV gedaald. Maar, de mortaliteit onder HIV positieve personen is nog steeds hoger in vergelijking met niet-geïnfecteerde personen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd.

De man - vrouw verdeling is in vergelijking met 2007 niet veel veranderd: mannen vormen 78% van de geregistreerde geïnfecteerde populatie. Uit de verdeling van de transmissie risicogroepen, blijkt dat de HIV epidemie in 2008 nog steeds voornamelijk bepaald wordt door mannen die seks hebben met mannen (MSM). Een kleinere, maar wel geleidelijk aan groeiende groep patiënten is geïnfecteerd via heteroseksueel contact. Meer dan de helft daarvan is vrouw. Overdracht van HIV door het spuiten van drugs werd minder vaak geregistreerd, namelijk bij 3,3%.

Op het moment van de HIV diagnose zijn mannen merendeels tussen de 25 en 44 jaar oud en vrouwen tussen de 18 en 34 jaar. Vrouwen zijn gemiddeld 6 jaar jonger dan mannen wanneer de HIV diagnose wordt gesteld. De meerderheid van de mannen is van Nederlandse origine en geïnfecteerd met HIV subtype B, terwijl de meerderheid van de vrouwen afkomstig is uit Zuidelijk Afrika en geïnfecteerd is met een non-B subtype.

In 2008 werd 78% van de met HIV geïnfecteerde volwassenen behandeld met cART en 19% werd niet behandeld. Van de resterende 2,3% is onbekend of - in de meeste gevallen - nog niet geregistreerd of zij werden behandeld. De patiënten die niet werden behandeld, voldeden in meerderheid nog niet aan de criteria om met cART te beginnen. De combinatie van middelen die als eerste keus wordt gebruikt bij de start van de behandeling van HIV is tenofovir, emtricitabine, en efavirenz.

Een chronische infectie met hepatitis B (HBV) is bij 9% en met hepatitis C (HCV) is bij 11% van de HIV geïnfecteerde patiënten aangetroffen. Bij 1,3% werd een co-infectie met zowel HBV als HCV vastgesteld. Bij bijna 11% van de patiënten met een co-infectie werd leverfibrose, bij 5,4% levercirrhose en bij 0,1% hepatocellulair carcinoom gevonden. Het risico op een leverziekte was bij HIV positieve patiënten met een co-infectie hoger dan in een vergelijkbare groep HIV positieven zonder een co-infectie.

De voornaamste ontwikkelingen in het verloop van de HIV epidemie in Nederland zijn in het wetenschappelijk rapport van 2008 beschreven. Het rapport werd, evenals in voorgaande jaren, op 1 december Wereld Aids dag gepresenteerd.

De epidemie onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) is nog niet onder controle, maar het

aantal nieuwe HIV infecties dat via heteroseksueel contact is overgedragen daalt. Onderzoek van de GGD Amsterdam toont aan dat het aantal seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's), inclusief HIV, sterk is toegenomen, vooral onder homoseksuele mannen. Het is dus opnieuw zeer belangrijk om nieuwe strategieën te bedenken om seksueel risicogedrag te verminderen. Overdracht via heteroseksueel verkeer is verminderd. Voor deze groep zou het bekorten van de tijd tussen infectie en HIV diagnose, samen met de tijdige start van cART, bij kunnen dragen aan het onder controle houden van de epidemie. Voor beide groepen geldt dat het gebruik van antiretrovirale combinatietherapie (cART) helpt bij het verminderen van de overdracht van HIV, maar dat is niet voldoende om de epidemie een halt toe te roepen.

Van de mensen die overlijden, nadat ze met cART zijn begonnen, is de doodsoorzaak in 61% van de gevallen niet AIDS gerelateerd. Sterfte door niet-AIDS gerelateerde oorzaken, en met name kwaadaardige niet-AIDS gerelateerde tumoren, komen het vaakst voor onder patiënten die al langer dan 4 jaar met cART worden behandeld.

Aangezien de HIV infectie dankzij behandeling een chronische aandoening is geworden, komen de doodsoorzaken van de ouder wordende HIV-geïnfecteerde populatie steeds meer overeen met de doodsoorzaken van de algemene Nederlandse bevolking. Dit zien we terug in een toename van dood door niet-AIDS gerelateerde tumoren en cardiovasculaire complicaties naarmate men langer met cART wordt behandeld. Bovendien zien we een toename van niet-AIDS gerelateerde doodsoorzaken na 1 januari 2004. De incidentie van niet-AIDS gerelateerde kanker en cardiovasculaire aandoeningen is hoger in de HIV-geïnfecteerde populatie na de start van cART dan in de algemene Nederlandse bevolking.

De samenhang tussen een lager aantal CD4 cellen en een hogere incidentie van niet-AIDS gerelateerde doodsoorzaken, suggereert dat een verslechterend afweersysteem een rol speelt in het risico van dodelijke niet-AIDS gerelateerde complicaties. Andersom blijkt dat het aantal sterfgevallen aan niet-AIDS gerelateerde oorzaken lager is naarmate het aantal CD4 cellen hoger is. Zelfs als het aantal CD4 cellen hoog is (≥ 350 CD4/mm³ bloed), dan nog neemt het risico op dodelijke en niet-dodelijke complicaties af bij een stijgend aantal CD4 cellen. Eerder hebben we al aangetoond dat het herstel van het aantal CD4 cellen tot het niveau van de niet-geïnfecteerde populatie mogelijk is, maar dat betekent langdurig en onafgebroken gebruik van cART. Verder lijkt er een samenhang te bestaan tussen de hoeveelheid HIV in het plasma en dood door niet-AIDS gerelateerde oorzaken: hoe hoger het aantal HIV-deeltjes, hoe hoger de niet-AIDS gerelateerde mortaliteit. Grote gezamenlijke studies moeten deze samenhang nog bevestigen en vaststellen of de trend onafhankelijk is van het verhoogde risico op niet-AIDS gerelateerde sterfte door een hoger aantal CD4 cellen.

Alles bij elkaar wijzen de resultaten erop dat het beter is om vroeger in de infectie, bij voorkeur wanneer het aantal CD4 cellen ≥ 350 CD4/mm³ is, met cART te beginnen, en zo de mortaliteit onder de met HIV besmette patiënten te verminderen. Tot op heden is het mediane aantal CD4 cellen op het moment van de HIV diagnose 320 cellen/mm³ (IQR 130-530); het mediane aantal CD4 cellen op het moment van de start van cART is 203 cellen/mm³ (IQR 90-310): er is dus nog ruimte voor verbetering.

De jaarlijkse rapportage over het verloop van de HIV epidemie in Nederland is gebaseerd op de prospectieve gegevensverzameling van alle HIV-geïnfecteerde personen die in een van de 25 HIV behandelcentra en HIV subcentra of in een van de 4 kinderbehandelcentra worden gevolgd.

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

De lange-termijn achterstand (>1 jaar) in de verzameling en invoer van gegevens in de database is afgenomen van 5% in 2007 tot 3% in 2008. De korte termijn achterstand (<1 jaar) is toegenomen van 21% in 2007 naar 23% in 2008. Deze achterstanden worden veroorzaakt door slechts enkele HIV-behandelcentra, voornamelijk vanwege een tekort aan dataverzamelaars. Er zijn maatregelen genomen om de efficiëntie van de data invoer in deze centra te verbeteren, zoals het toewijzen van specifiek getrainde medewerkers vanuit het bureau van de Stichting HIV Monitoring.

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

De Stichting HIV Monitoring heeft onlangs een contract getekend met het Centrum voor Infectieziektebestrijding

(CIb) van het RIVM waarin onze bijdrage op het gebied van HIV surveillance wordt vastgelegd.

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

De SHM neemt behalve in ART-CC ook deel aan de 'Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe' (COHERE). COHERE is drie jaar geleden opgezet en is een samenwerkingsverband tussen verschillende Europese cohorten. COHERE doet epidemiologisch onderzoek naar de prognose en uitkomst van HIV in de geïnfecteerde populatie en concentreert zich op wetenschappelijke vragen waarvan voor de beantwoording grote verzamelingen van patiëntengegevens nodig zijn.

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

De al lang bestaande samenwerking met de afdeling voor Infectious Disease Epidemiology van de Medische faculteit van het Imperial College in Londen heeft geleid tot de ontwikkeling van een model waarmee het effect van grootschalige behandeling met cART op de HIV epidemie in Nederland kan worden geanalyseerd. Recentelijk werd ook een model ontwikkeld voor het beoordelen van de kwaliteit van zorg. In een andere studie wordt de variatie in de HIV-RNA plasma-concentratie bestudeerd op het moment dat het zogenoemde setpoint wordt bereikt. Nagegaan wordt of die variatie vooral door HIV zelf wordt 'gestuurd' om zo maximaal overdraagbaar te kunnen zijn. De gezamenlijke studie over viremische periodes tijdens cART en de invloed van superinfectie op het beloop van de infectie is bijna afgerond. Daarnaast worden veranderingen in viral setpoint over tijd nader bestudeerd.

De SHM is per 2009 structureel onderdeel van de zorgfinanciering van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). De Nederlandse regering erkent hiermee het belang van het nationaal monitoren van HIV en AIDS. Dat draagt enorm bij aan de kennis over het effect van levenslange behandeling van HIV op overleving en morbiditeit, maar ook over het verloop van de HIV/ AIDS epidemie in zowel in Nederland als in andere landen van de Europese Unie. Als gevolg van die erkenning is de SHM betrokken geraakt bij HIV/ AIDS zorg en preventie beleid binnen de EU.

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

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

De bijdrage van de Stichting HIV Monitoring aan het bevorderen van kennis over de HIV/AIDS epidemie en het effect van antiretrovirale behandeling op het verloop van de infectie, blijkt behalve uit het jaarlijkse wetenschappelijk rapport, ook uit het aantal wetenschappelijke onderzoeksprojecten en publicaties. De SHM heeft meegewerkt aan 23 publicaties in gerenommeerde internationale tijdschriften. De stichting heeft haar werk gepresenteerd op 25 verschillende internationale conferenties, workshops en bijeenkomsten. Het werk van de stichting is ook gepresenteerd tijdens de nationale conferentie over HIV pathogenese, preventie en behandeling (NCHIV). Deze jaarlijkse conferentie wordt georganiseerd door de Stichting HIV Monitoring in samenwerking met de Stichting Sanquin Bloedvoorziening, het Centre for Poverty Related and Communicable Diseases (CPCD) van het AMC te Amsterdam, de Nederlandse Vereniging van Aidsbehandelaren (NVAB), het Aidsfonds en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

*Amsterdam, 8 april 2009
Dr. Frank de Wolf, directeur*

Financiee

el verslag

Inkomsten

Inkomsten reguliere activiteiten t.b.v. HIV monitoring in Nederland

Het bestuur van de Stichting HIV Monitoring (SHM) heeft op 27 juni 2007 de begroting voor 2008 vastgesteld op €2.467.931,47. Op 7 september 2007 werd deze begroting door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) goedgekeurd en werd de Nederlandse Zorg autoriteit (NZa) door de Minister verzocht om de relevante beleidsregel voor HIV Monitoring van 2007 aan te passen voor het jaar 2008.

De hoogte van de totale begroting voor de reguliere activiteiten steeg met 3,4% in vergelijking met 2007. Deze stijging komt door de indexering van materiaalkosten en personeelslasten. In de begroting van 2008 is rekening gehouden met een indexering van 2,47% voor materiaalkosten. Dit komt overeen met de vastgestelde NZa index van 2006. De SHM volgt al sinds haar oprichting de NZa index van twee jaar vóór het begrotingsjaar. In overeenstemming met de CAO voor Academische Ziekenhuizen werden de personeelslasten net als in 2007 geïndexeerd met 1,5%.

Sinds 2006 wordt de stijging van het aantal nieuw geregistreerde patiënten neutraal gebudgetteerd. Per 1 juni 2007 waren 11.687 patiënten in actieve follow-up (11.541 volwassenen en 146 kinderen). Dat betekent een stijging van 10,29% ten opzichte van het jaar daarvoor (10.597).

Inkomsten HIV-gerelateerde projecten

In 2008 ontving de Stichting HIV Monitoring € 786.567 aan inkomsten uit vier HIV-gerelateerde projecten.

1. Amsterdamse Cohort Studies

Sinds 2005 is de SHM verantwoordelijk voor het bestuur en de administratie van de Amsterdamse Cohort Studies

(ACS). Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) draagt substantieel bij aan het onderhoud en het verzamelen van patiëntgegevens en patiëntenmateriaal. Het onderhoud en verzamelen van patiëntgegevens en patiëntenmateriaal gebeurt al sinds 1984. In overeenstemming met het budget voor 2008 werd €506.539 gefactureerd aan het RIVM. De SHM heeft 80% van dit bedrag ontvangen. De resterende 20% wordt na goedkeuring van de eindafrekening door het RIVM overgemaakt. De SHM heeft conform het budget €50.000 gefactureerd en ontvangen via het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU).

De bijdragen van het RIVM en het UMCU worden vervolgens, conform begroting, overgemaakt aan de GGD Amsterdam en het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam. De Stichting Sanquin Bloedvoorziening ontvangt een bijdrage ten behoeve van de opslag van patiëntenmateriaal via het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam.

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

Voor de DAD studie worden van geregistreerde patiënten extra gegevens verzameld. Deze gegevens worden voor 100% gecontroleerd. In 2008 heeft de SHM van het Deense Universitair Ziekenhuis van Hvidovre een vergoeding ontvangen van €205.925 voor de 9e data merge. Voor het aanmelden van DAD events werd van hetzelfde Deense Universitair Ziekenhuis van Hvidovre een bedrag ontvangen van €14.521. Deze vergoeding is bestemd voor de HIV behandelcentra die DAD events hebben gemeld en zal in 2009 in zijn geheel worden uitgekeerd.

3. EuroSIDA

Voor deelname aan EuroSIDA heeft de SHM een vergoeding ontvangen van €1.850.

4. HIV CAUSAL Collaboration

De SHM heeft deelgenomen aan de HIV CAUSAL Collaboration van de Harvard School of Medicine. Voor deze samenwerking ontving SHM een vergoeding van €7.732. De HIV CAUSAL Collaboration is een internationaal samenwerkingsverband van prospectieve onderzoeken over HIV geïnfecteerde personen uit vijf Europese landen en de Verenigde Staten. HIV-CAUSAL staat voor HIV Cohorts Analyzed Using Structural Approaches to Longitudinal data.

Uitgaven

Er kunnen drie uitgavenposten worden onderscheiden:

1. Vergoedingen aan de HIV behandelcentra voor het verzamelen en invoeren van gegevens

In 2008 werd aan de HIV-behandelcentra, conform de door het ministerie van VWS vastgestelde begroting, een vergoeding van €73,07 per patiënt uitgekeerd. De hoogte van deze bijdrage aan de HIV behandelcentra is gebaseerd op het aantal patiënten dat per 31 december 2007 in actieve follow-up was. Zodoende kregen, net als in 2007, de HIV behandelcentra met een achterstand in de gegevensverzameling minder budget dan HIV behandelcentra zonder achterstand. Zoals gebruikelijk biedt de SHM aan een aantal ziekenhuizen, op hun eigen verzoek, assistentie bij de gegevensverzameling. De salarislasten die de SHM hiervoor maakt, worden bij de aanvrager in rekening gebracht. De hoogte van de vergoeding per patiënt is met 9% verminderd ten opzichte van 2007 (van €79,60 in 2007 naar €73,07 in 2008). Deze bezuiniging wordt opgevangen door het deels automatiseren van de invoer van patiënt gegevens.

Aan de ziekenhuizen die de gegevensverzameling geheel hebben uitbesteed aan de SHM (AMC-UvA, OLVG, UMCL, Ziekenhuis Walcheren, Rijnstate ziekenhuis, Flevoziekenhuis en sinds 1 juli 2008 het VUMC) is geen vergoeding voor gegevensverzameling overgemaakt.

De SHM maakte aan de HIV behandelcentra een bijdrage over van in totaal €149.587 om de kosten voor de verzameling en opslag van plasma van patiënten te vergoeden.

2. Personeelskosten

De personeelskosten vormden de grootste uitgavenpost voor de SHM. De kosten per fte liggen iets hoger dan werd begroot.

3. Materiaalkosten

Naast personeelskosten zijn er uitgaven voor databaselicenties, het onderhoud van de patiënten database en overige bedrijfskosten.

Voorzieningen

In 2006 is een voorziening gecreëerd voor het Host Genetics project. Dit project is een samenwerking met het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam (prof dr H. Schuitemaker en prof dr J.M.A. Lange). In 2008 zijn hiervoor geen bestedingen gedaan.

In 2007 is een bestemmingsreserve gecreëerd in het kader van de Nederlandse Conferentie over de Pathogenese, Preventie en Behandeling van HIV (NCHIV). Deze conferentie werd in 2007 voor het eerst georganiseerd door de SHM in samenwerking met Stichting Sanquin Bloedvoorziening, het Centre for Poverty Related and Communicable Diseases (CPCD), de Nederlandse Vereniging van Aidsbehandelaren (NVAB), Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Aidsfonds. De bestemmingsreserve uit 2007 à €2.000 bleef in 2008 gehandhaafd.

Bedrijfsresultaat

Het bedrijfsresultaat laat zien dat het totaal van de inkomsten de uitgaven compenseren. De toevoeging van €148.908 aan de algemene reserves komt volledig voor rekening van de HIV-gerelateerde projecten. Het bedrijfs-

resultaat van de reguliere activiteiten ten behoeve van HIV registratie en monitoring is € 14.700 negatief. Dit is het gevolg van stijgende loonkosten die niet gecompenseerd worden via de begroting van het ministerie.

Reserve

Het eigen vermogen van de SHM komt per eind 2008 uit op € 1.071.433.

Voor de reguliere HIV monitoring activiteiten is € 382.204 bestemd als reserve om salarissen voor zes maanden te garanderen. Deze reserve wordt sinds 2006 structureel kleiner om de bezuinigingen in de begroting te compenseren.

Voor de HIV-gerelateerde projecten is een bestemmingsreserve van € 689.230 gecreëerd t.b.v. activiteiten in de DAD studie, het Host Genetics project en de NCHIV.

Continuïteitsrisico

De Stichting HIV Monitoring hanteert de regel dat 25% van de jaaromzet als reserve in kas benodigd is om de continuïteit van de reguliere HIV monitoring activiteiten te waarborgen. De huidige reserve voor de reguliere HIV monitoring activiteiten bedraagt ongeveer 13% van de begroting van 2009.

Balans per 31 december 2008 na resultaatbestemming

ACTIVA	<u>2008 (€)</u>	<u>2007 (€)</u>	PASSIVA	<u>2008 (€)</u>	<u>2007 (€)</u>
Vaste activa			Eigen vermogen		
Materiële vaste activa	47.822	52.669	Algemene reserves		
			* reguliere HIV monitoring activiteiten	382.204	396.908
			* HIV gerelateerde projecten	689.230	525.621
Totaal vaste activa	<u>47.822</u>	<u>52.669</u>	Totale reserve	<u>1.071.434</u>	<u>922.529</u>
Vlottende activa			Kortlopende schulden en overlopende passiva		
Vorderingen en overlopende activa	195.018	138.458	Crediteuren en overige kortlopende schulden en overlopende passiva	794.120	1.013.452
Liquide middelen	<u>1.622.714</u>	<u>1.744.854</u>	Totaal kortlopende schulden	<u>794.120</u>	<u>1.013.452</u>
Totaal vlottende activa	<u>1.817.732</u>	<u>1.883.312</u>			
TOTAAL	<u>1.865.554</u>	<u>1.935.981</u>	TOTAAL	<u>1.865.554</u>	<u>1.935.981</u>

Resultatenrekening 2008

	<u>2008 (€)</u>	<u>2007 (€)</u>
Inkomsten		
* reguliere HIV monitoring activiteiten	2.467.932	2.386.060
* HIV gerelateerde projecten	786.567	784.941
Totale subsidies	3.254.499	3.171.001
Overige inkomsten	13.311	11.974
Som der bedrijfsopbrengsten	<u>3.267.810</u>	<u>3.182.975</u>
Bedrijfslasten		
Personeelskosten	1.610.208	1.467.107
Bijdrage event registratie DAD studie	14.521	25.095
Bijdrage Amsterdamse Cohort Studies	556.539	543.316
Bijdrage EuroSIDA events	0	2.695
Bijdrage NCHIV 2008	3.000	8.000
Bijdrage Cohere	0	75.000
Afschrijving materiële vaste activa	25.833	20.409
Overige bedrijfskosten	957.178	1.032.380
Som der bedrijfslasten	<u>3.167.279</u>	<u>3.174.002</u>
Bedrijfsresultaat	100.531	8.973
Financiële baten en lasten	48.377	45.723
Totaal bedrijfsresultaat	<u>148.908</u>	<u>54.696</u>
Resultaat	<u>148.908</u>	<u>54.696</u>

Organisati

ie verslag

Gegevensverzameling en database beheer	19
Monitoring report	20
Amsterdamse Cohort Studies	23
Registratieprogramma	24
Bestuurlijke ontwikkelingen	31
Samenwerkingen	31

HIV-behandelcentra

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

In 2008 waren de volgende zorginstellingen als behandel(sub)centrum betrokken bij de HIV-zorg voor volwassenen (op plaatsnaam, in alfabetische volgorde):

- Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar
- Flevoziekenhuis, Almere
- Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam, Amsterdam
- Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen, Amsterdam
- Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (locatie Oosterpark en locatie Prinsengracht), Amsterdam
- Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam
- Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam
- VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- HagaZiekenhuis, locatie Leyenburg, Den Haag
- Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag
- Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Kennemer Gasthuis, Haarlem
- Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden
- Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
- St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

- Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen
- Isala Klinieken, locatie Sophia, Zwolle.

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

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

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




























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

Interne organisatie SHM

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

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

HIV behandelcentra

 medisch centrum alkmaar	 flevoziekenhuis	 am Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam
Medisch Centrum Alkmaar	Flevoziekenhuis Almere	Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam
 SICHTING MEDISCH CENTRUM JAN VAN GOYEN	 olvg	 slotervaartziekenhuis
Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen, Amsterdam	Onze Lieve Vrouw Gasthuis (locatie Oosterpark en locatie Prinsengracht), Amsterdam	Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam
 Lucas + Andreas Ziekenhuis	 VU medisch centrum	 ZIEKENHUIS Rijnstate
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam	VU Medisch Centrum, Amsterdam	Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
 HagaZiekenhuis	 MCH	 CATHARINA-ZIEKENHUIS
HagaZiekenhuis, locatie Leyenburg, Den Haag	Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag	Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
 Medisch Spectrum Twente	 umcg	 Kennemer Gasthuis
Medisch Spectrum Twente, Enschede	Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen	Kennemer Gasthuis, Haarlem
 mcl medisch centrum leeuwarden	 LUMC LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM	 academisch ziekenhuis Maastricht azM
Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden	Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
 UMC St Radboud	 Erasmus MC Erasmus	 MAASSTAD ZIEKENHUIS
Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam	Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
 St. Elisabeth Ziekenhuis	 Universitair Medisch Centrum Utrecht	 Ziekenhuis Walcheren
St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg	Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht	Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen
 Isala Klinieken	 Sint Elisabeth Hospital	 Willemstad Curaçao
Isala Klinieken, locatie Sophia, Zwolle		



HIV behandelcentra voor kinderen

 emma kinderziekenhuis AMC	 umcg	 Erasmus MC Erasmus	 Universitair Medisch Centrum Utrecht
Emma Kinderziekenhuis, AMC-Uva, Amsterdam	Beatrix Kliniek, UMCG, Groningen	Sophia Kinderziekenhuis, EMC, Rotterdam	Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU, Utrecht

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

De unit patiëntgegevens en kwaliteitscontrole wordt geleid door Sima Zaheri. In 2008 was er een gemiddelde personele bezetting van 14,08 fte.

Drie senior onderzoekers werken op het terrein van de epidemiologie, statistiek en mathematische modellering van HIV in de unit databewerking en analyse. Samen voeren zij het HIV registratieprogramma uit, waarvan de resultaten zowel worden gepresenteerd in het jaarlijkse wetenschappelijk rapport van de SHM, dat wordt gepubliceerd op 1 december, Wereldaidsdag, als in peer-reviewed internationale wetenschappelijke tijdschriften. Door deze unit wordt in nationaal verband ondersteuning verleend aan en samengewerkt met onderzoekers in de HIV-behandelcentra en in internationaal verband met onderzoeksgroepen die op het gebied van de epidemie en behandeling van HIV studies doen met vergelijkbare observationele cohorten. Ook de ondersteuning aan onderzoeksaanvragen van de Nederlandse farmaceutische industrie wordt vanuit deze unit geregeld.

Naast de drie senior medewerkers zijn er in 2008 vier assistent-onderzoekers in de unit ondergebracht in het kader van vier promotieprogramma's. Drie van deze programma's betreffen onderzoek naar HIV-transmissie in het cART tijdperk, immuunrestitutie en comorbiditeit tijdens het gebruik van antiretrovirale therapie, en episodes van HIV viremie tijdens cART

en het effect daarvan op het beloop van de infectie. Het vierde programma houdt zich bezig met het mathematisch modelleren van de dynamiek van HIV-superinfectie in nauwe samenwerking met het Department of Infectious Disease Epidemiology van Imperial College in Londen. De unit ondersteunt ook nog een vijfde onderzoeksprogramma naar het effect van cART op HIV-geïnfecteerde personen die in Curaçao worden behandeld vergeleken met geïnfecteerde patiënten uit de Nederlandse Antillen die in Nederland worden behandeld.

In 2008 was de gemiddelde personele bezetting van de unit databewerking en analyse 6,91 fte. Deze unit wordt geleid door Frank de Wolf, directeur van de Stichting HIV Monitoring,

De primaire activiteiten van de SHM worden ondersteund door de medewerkers van het bureau van de stichting, waarin het secretariaat, de financiële en personele administratie en controlling van de SHM, en de communicatie zijn ondergebracht. Het bureau wordt geleid door de controller van de SHM, Daniëlle de Boer. In 2008 was de gemiddelde personele bezetting van het bureau 3,54 fte; dit blijft al lange tijd constant.

Per 31 december 2008 was de bezette formatie van de SHM in totaal gemiddeld 25,67 fte. Ten opzichte van de begrote formatie van 26,7 fte werd daarmee een bezettingsgraad van 96,1% bereikt. Daarnaast wordt door de SHM 6,98 fte gefinancierd voor dataverzamelaars en data entry personeel die zijn aangesteld in de HIV-behandelcentra maar niet in dienst zijn van de SHM. Het gemiddelde verzuim over 2008 bedroeg 1,73%.

Gegevensverzameling en database beheer

In 2008 is de verzameling van gegevens over toxiciteit, seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's) en kwantitatieve hepatitis uitslagen van start gegaan. Ook zijn er voor het eerst gegevens van niet geïnfecteerde kinderen, geboren uit HIV positieve moeders, verzameld.

Om de nieuwe gegevens te kunnen invoeren in de SHM database, zijn er nieuwe invoerschermen ontwikkeld. Bovendien hebben we de patiëntoverzichten, grafieken en rapportages verbeterd ten behoeve van de behandelteams en de dataverzamelaars.

De automatische link, waarmee de laboratoriumuitslagen direct vanuit het ziekenhuis-informatiesysteem geanonimiseerd in de SHM database worden opgenomen, is gerealiseerd in het LUMC Leiden, MST Enschede, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam, Slotervaart ziekenhuis Amsterdam en de Isala Klinieken Zwolle. Tevens zijn dergelijke 'lablinks' in het St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg en het UMC St. Radboud Nijmegen de testfase ingegaan. Er zijn afspraken gemaakt voor het realiseren van deze lablinks in alle overige centra. Voor het uitvoeren van validatie controles op lablink data, werd een database gebouwd waar diverse procedures in bijgehouden worden.

Grootte van de gegevensverzameling

Tabel 1 geeft het resultaat van de gegevensverzameling weer. De totale omvang van de handmatige dataverzameling is in 2008 niet toegenomen ten opzichte van 2007. Het totale aantal datapunten dat via lablink is verzameld, is wel substantieel toegenomen. De omvang van de geautomatiseerde dataverzameling door lablink is in 2008 met 86% toegenomen ten opzichte van 2007. Het aandeel van lablink data is daarmee 11% van de totale hoeveelheid laboratoriumdata en dat is 5% meer dan in het jaar daarvoor.

Het aantal geregistreerde en gemonitorde patiënten in 2008 nam toe met 14%. De toename van de totale gegevensverzameling (3%) lijkt iets achter te blijven in vergelijking met de toename in 2007 (4%). Dit zou verklaard kunnen worden door een groter wordende korte termijn achterstand bij het invoeren van data in de database, maar het zou ook kunnen komen door een afname van de werkelijke patiëntdata. De afname in patiëntdata kan worden veroorzaakt door afnemende bezoekfrequentie en verbetering van de gezondheid van een grote groep HIV-geïnfecteerden door het gebruik van antiretrovirale therapie.

Tabel 2 geeft het percentage van patiënten met achterstand in dataverzameling weer per HIV-behandelcentrum. Er is onderscheid gemaakt tussen een geschatte achterstand van meer dan 365 dagen en minder dan 365 dagen. Bij de berekening is rekening gehouden met de gemiddelde bezoekfrequentie van de patiënt. Aan de hand van dat gemiddelde is de datum van het verwachte volgende bezoek voorspeld. Het verschil tussen het in de database geregistreerde laatste bezoek en de voorspelde volgende bezoeksdatum, geeft aan met hoeveel dagen de dataverzameling is vertraagd.

De achterstand op lange termijn is in 2008 afgenomen in vergelijking met 2007. De korte termijn achterstand is daarentegen met 2% toegenomen. Dit kan te maken hebben met de nieuwe aanpak van de dataverzameling en invoer waarbij de invoer van de follow-up data van patiënten met de grootste invoerachterstanden voorrang krijgt. De lange termijn achterstanden worden grotendeels veroorzaakt door achterstand in het VUMC Amsterdam. In het VUMC is de dataverzameling vanaf juli 2008 overgenomen door de SHM en de achterstand zal gedurende 2009 worden weggewerkt door een SHM dataverzamelaar. De korte termijn achterstand wordt veroorzaakt door achterstanden in het Slotervaart

Ziekenhuis Amsterdam, VUMC Amsterdam, Kennemer Gasthuis Haarlem, MCL Leeuwarden, AZM Maastricht en het UMCU Utrecht. Dit hangt samen met beperkte beschikbaarheid van dataverzamelaars.

Kwaliteitscontrole (QC)

De kwaliteit van de verzamelde data is in 2007 op verschillende manieren gecontroleerd. In plaats van de random routine kwaliteitscontroles, werd met name gecontroleerd op basis van de consistentie tussen verschillende data van één patiënt. Voor deze consistentiecontroles zijn procedures ontwikkeld, waarbij prioriteit is gegeven aan de controle van data die een grote invloed hebben op de uitkomsten van analyses van de unit databewerking & analyse. Endpoints zoals oorzaak van overlijden en een aantal andere comorbiditeiten werden voor 100% gecontroleerd en geclassificeerd.

In het kader van de begeleiding van de 43 dataverzamelaars werden minstens 5 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 patiënten dossiers per selectieprocedure samengevat. Gedurende 2008 werden in totaal gegevens van 2.149 patiënten gecontroleerd door datamonitors van de SHM. 55 patiënten werden gecontroleerd in het kader van de D:A:D studie, in verband met een cardiovasculair accident. De doodsorzaken van alle 108 overleden patiënten werden gecontroleerd en geclassificeerd. Gemiddeld werden de centra eens per maand bezocht door de SHM datamonitor.

Het aantal patiënten van wie de verzamelde data werd gecontroleerd is in 2008 met 66% toegenomen, in vergelijking met 2007. Dit is bereikt door efficiënter te werken en de dataverzamelaars meer te betrekken bij de datakwaliteit controles.

Training en opleiding

In april 2008 werd een terugkomdag georganiseerd voor de dataverzamelaars. Tijdens deze dag werden de nieuwe onderwerpen van gegevensverzameling besproken en toegelicht. In dezelfde maand werd een database cursus gegeven aan een groep van dataverzamelaars, HIV-consulenten, artsen, virologen en andere belangstellenden in de verschillende HIV-behandelcentra. Het doel van deze cursus was het beter leren analyseren van de eigen data in de SHM database. In december 2008 zijn de datamonitors van de SHM getraind op het herkennen van diverse infectieziekten.

Monitoring report

Ontwikkelingen in het aantal geregistreerde en gemonitorde personen met HIV

Tot en met 31 december 2008 zijn er via de HIV-behandelcentra in Nederland cumulatief 15.781 mensen met een HIV-infectie bij de SHM geregistreerd (Tabel 4), een toename van 1.369 personen (8,7%) ten opzichte van 2007. In een cumulatief aantal van 4.344 (27,5%) patiënten ontwikkelde zich aids; 1.394 (8,8%) mensen zijn overleden. Van deze laatste groep overleden er 1.275 vóór 2008, 197 in 2008, en 2 in 2009.

In totaal zijn 2.132 (13,5%) patiënten geregistreerd als lost to follow-up omdat er van hen in 2008 geen gegevens zijn verkregen. Echter, gezien de verdeling over de deelnemende HIV-behandelcentra is de verwachting dat dit gebrek aan gegevens grotendeels wordt veroorzaakt door invoerachterstanden. Met name de achterstanden in het VUMC, MCL en AZM zijn reden tot zorg. Het aantal patiënten waarvan de gegevens actief zijn gemonitord bedroeg 12.374 aan het eind van 2008, een toename van 6% ten opzichte van 2007.

Van de 1.352 patiënten die tussen 1 januari 2008 en 1 januari 2009 door de SHM zijn geregistreerd, werd in 133 (8,9%) mensen aids gediagnosticeerd en zijn er 13 (1%) in 2008 overleden (Tabel 5).

In de database zijn per 31 december 2008 gegevens van in totaal 527 HIV-geïnficeerde personen, waaronder 15 kinderen, die worden gemonitord in het Sint Elisabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao, opgenomen in de SHM database. Dat zijn 223 personen meer dan in 2007.

Van 14.149 personen uit de totale geregistreerde HIV-populatie (10.961 [78,7%] mannen en 3.188 [22,3%] vrouwen) zijn per 31 december 2008 gegevens opgenomen in dit jaarverslag.

De diagnose HIV werd bij 61% van de in 2008 nieuw geregistreerde personen in 2008 ook voor het eerst gesteld, en bij 14% in 2007 (Figuur 1). De diagnose HIV werd bij 62% van de vrouwen gesteld in de leeftijd tussen 18 en 35 jaar; 6% was jonger dan 18 jaar en 29,5% ouder dan 35 jaar. Bij de mannen was 42% bij de HIV-diagnose tussen de 18 en 35 jaar; 1,4% was jonger dan 18 jaar en 54,5% was ouder dan 35 jaar (zie figuren 2 en 3).

Registratie van HIV-geïnficeerde volwassenen

Binnen de totale groep van 15.538 geregistreerde personen in 2008 zijn er 12.139 (78,1%) mannen en 3.399 (21,8%) vrouwen van 18 jaar of ouder. Onder mannen vormt homoseksueel contact verreweg het grootste risico (70%), terwijl heteroseksuele transmissie bij vrouwen het grootste (88%) risico is. De mediane leeftijd bij diagnose is 36,3 (IQR 30,2-43,3) voor mannen en 30,4 (25,1-36,8) voor vrouwen. Vijf procent van de totale populatie was zich minder dan een jaar bewust met HIV te zijn geïnficeerd. Bij 27% was de infectiestatus al 1 tot 5 jaar bekend en bij 30% al langer dan 10 jaar.

Bij de 1.299 volwassenen die werden geregistreerd in 2008, waren 1.085 (84%) mannen en 214 (17%) vrouwen. Nog steeds vormt homoseksueel contact het grootste risico (68%) bij mannen en heteroseksueel contact bij vrouwen (90%). De mediane leeftijd bij diagnose is in 2008 38,1 (30-44,8) bij mannen en 34 (27-40,7) bij vrouwen. Van degenen die in 2008 werden geregistreerd was 61% zich minder dan een jaar bewust met HIV te zijn geïnficeerd. Bij 18,7% was de infectiestatus al 1 tot 5 jaar bekend, bij 2,1% al 5 tot 10 jaar en bij slechts 3,1% al langer dan 10 jaar.

Registratie van HIV-geïnficeerde kinderen

Per 31 december 2008 zijn 181 kinderen van 17 jaar of jonger geregistreerd als HIV-positief, waarvan 100 (55,3%) jongens en 81 (44,7%) meisjes. De mediane leeftijd bij HIV-diagnose was 2,2 jaar (IQR 0,6-5,1) voor jongens en 1,8 jaar (0,4-4,1) voor meisjes. Het aantal kinderen per diagnosejaar is weergegeven in figuur 4; de meeste diagnoses werden gesteld tussen 1997 en 2005. In 2008 zijn er twee HIV-diagnoses gesteld in deze groep. Verticale transmissie, van moeder naar kind, is verreweg de meest voorkomende besmettingsroute (85%); daarnaast zijn er enkele gevallen van seksuele transmissie. In totaal is 53% van de geïnficeerde kinderen van Nederlandse herkomst; 39,7% is afkomstig uit Zuidelijk Afrika.

Registratie van geïnficeerde zwangere vrouwen

Het totaal aantal geregistreerde zwangerschappen steeg in 2008 tot 1.622 bij in totaal 1.093 vrouwen. In 51% van de gevallen werd de diagnose HIV voor de zwangerschap al vastgesteld en in 46% tijdens de zwangerschap. Heteroseksueel contact was de voornaamste (93%) transmissieroute. Een meerderheid (60%) van de zwangere vrouwen was afkomstig uit Afrika bezuiden de Sahara. De mediane leeftijd bij de eerste zwangerschap was 29 jaar (IQR 24-33). cART werd bij 30% van deze vrouwen gestart voor het moment waarop de

eerste zwangerschap werd vastgesteld; bij 64% werd cART gestart gedurende de zwangerschap. Bij 22% van de vrouwen was de zwangerschapsduur minder dan 16 weken; bij 75% werd een zwangerschapsduur tussen de 30 en 43 weken geregistreerd.

Monitoring van HIV-geïnficeerde volwassenen

De mediane follow-up van de volwassen groep personen met een HIV-infectie is 6 jaar (IQR 2,6–11,1); 6,1 jaar voor mannen en 5,8 jaar voor vrouwen. Voor kinderen is de mediane follow-up 6,1 jaar (IQR 2,6–11,1). De totale follow-up in de groep volwassenen bedraagt in 2008 103,510 en bij kinderen 922 persoonsjaren.

Monitoring van behandeling

De meeste HIV-geïnficeerde personen worden in 2008 gemonitord in HIV-behandelcentra in het westen van het land: 74% wordt gezien in de Randstad, in één van de centra in Amsterdam, Den Haag, Rotterdam of de regio Utrecht.

In 2008 werd 78,5% van de geregistreerde geïnficeerde volwassenen behandeld met cART; 18,9% werd niet behandeld en van 2,3% was de behandelstatus onbekend (in de meeste gevallen nog niet geregistreerd).

Het mediane CD4-cel aantal in de volwassen populatie was 320 cellen/mm³ (IQR 130-530) op het moment van de HIV-diagnose. Dat aantal daalde vervolgens tot 203/mm³ (IQR 90-310) bij de start van cART om vervolgens weer te stijgen. Het beloop van het mediane CD4-celaantal per behandelcategorie is weergegeven in figuur 5. HIV-RNA-concentraties in het bloed waren mediaan 4,8 log₁₀ kopieën/ml (4,1-5,2) bij diagnose en 4,9 (IQR 4,3-5,3) op het moment van de start van behandeling. Vervolgens daalde de mediane hoeveelheid HIV-RNA na de start van behandeling tot 1,7 (IQR 1,7-2,6) en 1,7 (1,7-2,6), respectievelijk 24 en 48 weken na de start van behandeling. Het percentage patiënten

waarbij de hoeveelheid HIV-RNA lager was dan 500 kopieën/ml is per behandelcategorie weergegeven in figuur 6. Na de start van behandeling daalde in 80 tot 90% van de antiretrovirale-therapie-naïeve patiënten de HIV-RNA-concentraties in het bloed tot <500 kopieën/ml. Bij 87% van de behandelde groep was de meest recent gemeten HIV-RNA-concentratie in plasma lager dan 500 kopieën/ml; bij 8,6% was de concentratie hoger en bij 4,4% was de hoeveelheid HIV-RNA in het bloed niet bekend.

Meer dan 80% van de initiële cART regimes in 2008 bestond uit tenofovir+emtricitabine als nucleotide/nucleoside HIV-1 reverse transcriptaseremmer backbone, aangevuld met óf een non-nucleoside reverse transcriptaseremmer óf een booster proteaseremmer. Het meest populaire initiële cART regime in 2008 was tenofovir+emtricitabine+efavirenz (tabel 6), gevolgd door respectievelijk tenofovir+emtricitabine+nevirapine en tenofovir+emtricitabine+lopinavir/ritonavir.

De aidsincidentie is sinds de introductie van cART in 1996 gedaald van 14,7 (95% CI, 11,9-18,1) per 100 persoonsjaren follow-up tot 1,25 (1,08-1,63) in 2007. De algehele mortaliteit daalde eveneens in de behandelde groep van 4,6 (95% CI, 3,0-6,5) in 1996 naar 1,15 (0,94-1,40) in 2007.

Monitoring van resistentie

Van vier van de zes 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 7.347 sequenties verzameld (Tabel 7), waarvan 629 in 2008.

Sinds 2002 werd bij 44 (6,5%) van de 675 patiënten met een recente infectie één of meer resistentie-gerelateerde mutaties gevonden. Bij 127 (8,0%) van de 1.592 patiënten

met een recente diagnose werden één of meer mutaties gevonden. In 2008 werd bij 14 (8%) van de 185 nieuwe diagnoses resistentie aangetoond terwijl 8 (10%) van de 81 recent geïnfecteerde patiënten resistentie aantoonde.

In 2008 waren er in totaal 629 sequenties verkregen en beschikbaar voor analyse. Van deze sequenties werd bij 142 (23%) ten minste één met resistentie geassocieerde mutatie gevonden. Van deze 142 sequenties met resistentie waren er 100 (70%) met resistentie tegen NRTI's, 33 (23%) met mutaties tegen PI's, en 80 (56%) met mutaties tegen NNRTI's.

Monitoring van HBV en HCV co-infecties

Infectie met HBV of HCV kan levercirrhose, leverfibrose en hepatocellulair carcinoom veroorzaken en de combinatie met HIV zal een dergelijk ziekteproces waarschijnlijk versnellen. HBV en HCV worden om deze reden regelmatig in de met HIV geïnfecteerde groep gemonitord. In 2008 werd bij 11,4% van de gemonitorde patiënten met HIV een chronische HCV co-infectie vastgesteld; 8,7% had een HBV co-infectie en 1,3% had een co-infectie met zowel HBV als HCV. Van de patiënten met een HBV co-infectie ontwikkelde 9,9% leverfibrose en 4,8% levercirrhose; bij 0,2% werd hepatocellulair carcinoom gevonden. In patiënten met een HCV co-infectie waren deze cijfers respectievelijk 12,5%, 6,1% en 0%.

Registratie en monitoring in Curaçao

De registratie en monitoring van personen met HIV die worden gevolgd in het St Elisabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao, is het afgelopen jaar gecontinueerd. Gegevens over 2008 werden in februari 2009 ingevoerd. Uitkomsten van de Antilliaanse monitoring zullen in de loop van 2009 worden gepresenteerd. In totaal zijn er 527 patiënten geregistreerd, 512 volwassenen en 12 kinderen; 167 patiënten werden in 2008 geïncludeerd.

Sample collectie

Sinds de start van het ATHENA-project in 1996 zijn er in totaal 307.127 plasmamonsters van patiënten in follow-up opgeslagen in de microbiologische laboratoria van, of verbonden met, de HIV-behandelcentra. Deze sample collectie is buitengewoon waardevol voor klinisch epidemiologisch onderzoek naar met name resistentieontwikkeling over de tijd en naar de respons op antivirale therapie van andere subtypes van HIV-1 dan het meest voorkomende subtype B. Uitkomsten van dergelijk onderzoek heeft zowel betekenis voor de kwaliteit van de zorg voor individuele patiënten, als voor de volksgezondheid.

Amsterdamse Cohort Studies

De Amsterdamse Cohort Studies (ACS) naar HIV en aids werden in 1984 gestart onder homoseksuele mannen en in 1985 onder druggebruikers. 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 werd en wordt gedaan binnen een samenwerkingsverband tussen de Stichting Sanquin Bloedvoorziening, de GGD Amsterdam, het AMC-UvA, en de Universiteit Utrecht. De ACS zijn sinds vier jaar bestuurlijk ondergebracht bij de Stichting HIV Monitoring. De financiering van de ACS wordt gerealiseerd door een combinatie van eigen bijdragen van de deelnemende instituten en van het RIVM.

De follow-up van twee populaties die risico lopen op infectie met HIV, namelijk HIV-negatieve homoseksuele mannen en druggebruikers, maakt de ACS uniek. Deze populaties worden gevolgd bij de GGD. Daarnaast worden de met HIV 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.

Registratieprogramma

Veranderingen in de effectiviteit van eerstelijns cART in de tijd

De immunologische en virologische kortetermijnresultaten voor eerstelijns cART werden bestudeerd en de verschillen in tijd tot verandering van het initiële cART-regime werden geanalyseerd. De virologische uitkomst op korte termijn na het starten van behandeling met cART bleek over de jaren te verbeteren; de HIV-1 RNA-concentratie in het bloed was na 36 weken behandeling met cART in 80% van de patiënten die in 1996 waren gestart gedaald tot onder de 1000 kopieën/ml vergeleken met 89% van de patiënten die in 2002 waren gestart en 95% die in 2007 waren gestart.

In de loop der tijd was de HIV-RNA-concentratie in een hoger percentage patiënten gedaald tot <50 kopieën/ml. In 83% van de patiënten die behandeling met cART startten in 2007 was de HIV-1 RNA-concentratie in het bloed na 36 weken gedaald tot onder de 50 kopieën/ml. Deze resultaten kunnen wellicht toegeschreven worden aan de verbeterde HIV-zorg in de afgelopen jaren, zoals de introductie van nieuwe, virologisch effectievere en minder toxische geneesmiddelen met een eenvoudiger doseringsschema, therapeutische geneesmiddelmonitoring, en genotypische, op resistentie gebaseerde HIV-behandelstrategieën voor patiënten met >1000 kopieën/ml. Het percentage patiënten dat cART bleef gebruiken en een plasmaconcentratie had onder de 50 kopieën/ml was hoog (ongeveer 93%), terwijl het

percentage patiënten dat langer dan 48 weken cART gebruikte en een plasmaconcentratie had ≥ 500 kopieën/ml laag was (tussen 1 en 2%). Het is belangrijk om de HIV-RNA-spiegels laag te houden, aangezien spiegels boven de 1000 kopieën/ml in hoge mate geassocieerd zijn met een lager CD4-celherstel in patiënten die ononderbroken cART gebruiken, met bepaalde resistente virusstammen, en met ziekteprogressie. Bewijs uit andere studies dat patiënten met een lagere hoeveelheid virus minder snel HIV overbrengen op anderen, in combinatie met het lage percentage patiënten dat wordt behandeld met cART en een hoge viruspiegel heeft, zoals gemeld in dit hoofdstuk, zou de lage hoeveelheid resistent overgedragen virus deels kunnen verklaren. Het percentage patiënten van 50 jaar of ouder met een blijvend onderdrukte virushoeveelheid <50 kopieën/ml was hoger dan het aantal patiënten jonger dan 50 jaar, wat aangeeft dat oudere patiënten trouwer zijn aan hun therapie, zoals ook is aangetoond in andere studies.

Toxiciteit is de meest voorkomende geregistreerde reden voor het onderbreken of stoppen van behandeling met bepaalde antiretrovirale middelen in een cART-regime. De incidentie van therapieverandering door toxiciteit is het hoogst in de eerste 3 maanden na start van cART en was significant lager onder patiënten die tussen 2002 en 2007 startten met cART in vergelijking met patiënten die vóór 2002 waren gestart. Zoals ook was aangetoond in andere studies staakten vrouwen het gebruik van antiretrovirale geneesmiddelen wegens toxiciteit vaker dan mannen. Behalve de observatie dat toxiciteit tot therapieverandering leidde, werden er ook routinematig een aantal comorbiditeiten en bijwerkingen verzameld, onafhankelijk van het al dan niet staken van de therapie. De incidentie van alle routinematig verzamelde comorbiditeiten en bijwerkingen, zoals hepatische steatose, lipodystrofie, hartinfarcten, osteoporose, diabetes mellitus, CVA, non-aids-maligniteiten, hoge bloeddruk, perifere neuropathie, nier-

insufficiëntie en seksuele problemen, maar met uitzondering van huiduitslag, nam bij hogere leeftijd toe.

Het toenemend aantal oudere HIV-1-geïnfecteerde patiënten zou een verklaring kunnen zijn voor de toename van comorbiditeiten als non-aids-maligniteiten, osteoporose, nierinsufficiëntie, en hepatische steatose in de afgelopen kalenderjaren. Ernstige bijwerkingen als hart- en vaatziekten, osteoporose, maligniteiten, en nierafwijkingen worden doorgaans geassocieerd met hogere leeftijd in de algemene bevolking. Het grotere aantal oudere patiënten met HIV is echter niet de enige verklaring voor de toename van bepaalde bijwerkingen in recentere jaren.

HIV-patiënten hebben een hoger risico op dodelijke en niet-dodelijke niet-AIDS gerelateerde diagnoses dan mensen zonder HIV, als leeftijd en andere risico factoren worden bijgesteld. Dit heeft geleid tot de hypothese dat HIV een versneld ouderdomsproces met zich meebrengt. Deze theorie wordt ondersteund door een studie waarin een verhoogde broosheid onder HIV-geïnfecteerde patiënten is aangetoond, in vergelijking met niet geïnfecteerde personen. Broosheid wordt niet duidelijk gedefinieerd, maar het wordt beschreven als een staat van verhoogde functionele afbreuk (zoals uitputting, laag energie niveau, zwakte, lage wandelsnelheid, en gewichtsverlies) die samengaat met een verhoogd risico van morbiditeit en mortaliteit. Chronische immunosuppressie door de HIV infectie en medicijntoxiciteit kan leiden tot een verhoogd niveau D-dimer (een antistolling gen) en IL-6 (een ontsteking gen), die in verband worden gebracht met broosheid onder oudere HIV-negatieve mensen met hart- en vaatziekten. Tot slot komen niet door AIDS veroorzaakte dodelijke en niet-dodelijke aandoeningen vaker voor als het aantal CD4 cellen/mm³ lager is. Om de incidentie van niet aan AIDS gerelateerde ernstige aandoeningen terug te dringen, is het belangrijk om tijdig met cART

te beginnen om de virale lading in het plasma tot onwaarneembare hoogte te laten zakken en om patiënten zo kort mogelijk op een laag aantal CD4 cellen te steken en tot slot om patiënten te identificeren die een verhoogd risico hebben op specifieke comorbiditeiten.

Als met cART werd begonnen bij een hoog aantal CD4 cellen (≥ 350 cellen/mm³), dan zagen we na 5 jaar ononderbroken behandeling dat het niveau CD4/mm³ ongeveer gelijk is aan het niveau in een niet-geïnfecteerde populatie. Een normaal CD4 niveau betekent 1050, 840 en 800 cellen/mm³ voor respectievelijk vrouwen, heteroseksuele mannen en mannen die seks hebben met mannen, met een waarschijnlijk geografische variatie in deze normale CD4 reeksen.

Patiënten ≥ 50 jaar hadden een kleinere stijging van het aantal CD4 cellen, zoals al eerder beschreven en aangetoond in andere onderzoeken. Dit kon niet worden toegeschreven aan verschillen in adhesie. De toename van het aantal CD4 cellen was vooral minder bij mensen die met cART begonnen op het moment dat ze ouder waren dan 50 jaar en bij patiënten die met cART begonnen met een CD4 cel aantal minder dan 50 CD4 cellen/mm³. Bij niet met HIV besmette oudere mensen is het aantal CD4 cellen lager, waarschijnlijk door een verminderde werking van de thymus. Oudere geïnfecteerde personen zullen dus mogelijk het meest profiteren van een behandelingrichtlijn, die er van uitgaat dat met antiretrovirale therapie moeten worden gestart voordat het aantal CD4 cellen onder de 350 cellen/mm³ is gedaald. Om dit te bereiken is het noodzakelijk dat de HIV infectie in een vroeger stadium wordt gediagnosticeerd.

Resistentie

Sinds 2001 zijn in het reverse transcriptase (RT) gen of het protease gen van HIV, met resistentie geassocieerde

mutaties gevonden in 5,8% (CI 4,0-8,0) van de recent in Nederland geïnfecteerde patiënten. Het ging daarbij om een kwalitatief matig tot hoog niveau van resistentie tegen tenminste één protease remmer (PI) bij 0,7%, één nucleos(t)ide RT remmer (NRTI) bij 2,5% en één non-nucleoside RT remmers (NNRTI) bij 0,9%. De prevalentie van matige of hoge resistentie tegen tenminste één antiretroviraal middel was 3,2%. Matige tot hoge resistentie tegen de drie meestgebruikte klassen van antiretrovirale middelen werd bij slechts twee patiënten geregistreerd: één was geïnfecteerd eind 2004 of begin 2005 en de andere eind 2007.

Onder de patiënten, die vanaf 2001 in een vroege fase van de infectie werden gediagnosticeerd, werd in 8,1% resistentie aangetroffen. Matige tot hoge resistentie tegen PI's werd gevonden bij 0,5%, tegen NRTI's bij 2,4% en tegen NNRTI's bij 2,3% van de patiënten met resistent HIV. In totaal had 4,5% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten een matig tot hoge resistentie tegen een antiretroviraal middel.

Falen van cART nam af van 60% in 1997 tot 10% in 2008 bij die patiënten die, voordat ze met cART begonnen, al met één of twee antiretrovirale middelen waren behandeld. In dezelfde periode nam therapie falen langzaam toe van 6% tot 9% onder therapie-naïeve patiënten. Wanneer cART faalde, dan werd bij 88,1% van de voorbehandelde patiënten en 61,3% van de therapie-naïeve patiënten resistentie gevonden.

In de afgelopen jaren bleek dat de aard van HIV-resistentie zich parallel ontwikkelde aan de introductie van nieuwe antiretrovirale middelen. En hoewel het aandeel patiënten met resistentie tijdens het falen van de behandeling licht is gedaald, neemt het absolute aantal toe.

Het stabiele en lage niveau van transmissie van resistent virus is enigszins verrassend, gezien het sinds 1996

toenemend aantal patiënten dat met cART wordt behandeld. Een verklaring kan zijn, dat een dalend aandeel van patiënten waarbij de therapie faalt resulteert in een dalend aantal besmettelijke patiënten (met een RNA concentratie van >500 kopieën/ml plasma). Een andere verklaring en tevens bevestiging van eerdere studies is, dat in de meeste gevallen HIV wordt overgedragen door onbehandelde personen die nog niet weten dat ze besmet zijn.

Het effect van cART bij de behandeling van zwangere vrouwen

Voor een studie naar het virologische effect van cART gestart voor en tijdens de zwangerschap, werden gegevens van 754 HIV-geïnfecteerde, zwangere vrouwen gebruikt. Selectie van deze groep was gebaseerd op registratie tussen 1 januari 1998 en 1 juni 2008 van de eerste zwangerschap nadat bij de moeder de diagnose HIV was gesteld.

In totaal bracht 82% van de vrouwen een kind ter wereld. De meeste vrouwen bevielen terwijl de HIV RNA plasmaspiegel onmeetbaar was. Vrouwen die tijdens hun zwangerschap met cART begonnen, hadden significant hogere HIV RNA plasmaspiegels tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap, dan vrouwen die met cART begonnen voordat zij zwanger werden, maar de HIV RNA plasmaspiegels bij beide groepen bereikte hetzelfde niveau ten tijde van de bevalling. cART combinaties van de vrouwen bevatten nelfinavir of nevirapine en lopinavir/ ritonavir in het afgelopen jaar en deze werden goed verdragen tijdens de zwangerschap.

Conform de geldende richtlijnen wordt met cART begonnen tussen de 20e en 28e week van de zwangerschap en de daling van de HIV RNA plasmaspiegels bleek in die periode dan ook het sterkst. Ook bij vrouwen, die al met cART werden behandeld voor de zwangerschap,

werd tussen de 20e en 28e week een daling gezien, maar minder dan bij vrouwen die met cART waren begonnen tijdens de zwangerschap. De afname bij vrouwen die voor de zwangerschap al met cART waren behandeld, is waarschijnlijk het gevolg van een verandering van de samenstelling van het cART regime naar een effectievere of een aan de zwangerschap aangepaste combinatie.

Ondanks de sterke afname van HIV RNA plasma niveaus onder zwangere vrouwen die met cART werden behandeld, had 30 tot 36% nog steeds een meetbare virale load tijdens de bevalling. Het is interessant te zien dat dit percentage lager was onder vrouwen die cART tijdens de zwangerschap zijn gestart. Van de vrouwen met een meetbare virale load beviel 11% vaginaal.

Doodsoorzaken

Sinds 1996 neemt de mortaliteit onder de HIV-geïnfecteerde populatie in Nederland licht af tot aan het huidige niveau van iets meer dan 1 sterfgeval per 100 persoonsjaren van follow-up. Dit lijkt tegenstrijdig met de sterke daling die we in de populatie die met cART wordt behandeld hebben gezien. De daling in mortaliteit was echter alleen maar duidelijk te zien in de voorbehandelde populatie en dat is 16% van de totale HIV-geïnfecteerde populatie. We moeten bovendien voorzichtig zijn met de interpretatie van de daling in mortaliteit in de populatie die met cART wordt behandeld; het kan gedeeltelijk worden verklaard door het overlevingseffect, waarbij patiënten die niet sterven bijdragen aan het totaal aantal persoonsjaren in elk kalenderjaar, terwijl patiënten die dood gaan alleen bijdragen aan het aantal doden in een kalenderjaar.

De AIDS incidentie was ongeveer 1 per 100 persoonsjaren follow-up. De daling in de AIDS incidentie na 2000 is waarschijnlijk eerder een gevolg van achterstanden in de registratie van AIDS en niet een reële daling.

In 61% van alle 979 sterfgevallen na de start met cART bleek de oorzaak niet gerelateerd te zijn aan AIDS. Deze niet aan AIDS gerelateerde doodsoorzaken (voornamelijk dood door niet-AIDS gerelateerde kanker) kwamen het vaakst voor bij patiënten die al gedurende langere tijd (langer dan 4 jaar) met cART werden behandeld. Sinds de HIV-infectie door cART chronisch is geworden, komen doodsoorzaken in de ouderwordende HIV-geïnfecteerde populatie steeds meer overeen met de doodsoorzaken die in de algemene populatie voorkomen; dit wordt weerspiegeld in de stijgende incidentie van dood door niet-AIDS gerelateerde kanker en door hart- en vaatziekten naarmate men langer onder behandeling is. En we zien het ook terug in het hogere percentage sterfgevallen vanwege maligniteiten en hart- en vaatziekten die na 1 januari 2004 zijn gevonden in zowel ons cohort als ook in andere cohorten van behandelde patiënten. Maar, onze analyse laat ook zien, dat de incidentie van niet-AIDS gerelateerde kanker en hart- en vaatziekten in HIV geïnfecteerde patiënten na de start met cART hoger is dan in de algemene bevolking.

Een lager aantal CD4 cellen bleek geassocieerd met een verhoogd risico op niet-AIDS gerelateerde doodsoorzaken, wat zou kunnen betekenen dat immuundeficiëntie een rol speelt bij het risico voor niet-AIDS gerelateerde dood, hoewel die rol kleiner dan die voor dood door AIDS. Behalve de associatie met een laag CD4 cel aantal, is er een trend voor een hogere niet-AIDS gerelateerde mortaliteit in patiënten met een hogere plasmavirale load. Samen met een groot aantal observationele cohorten in Europa, de USA en Canada, proberen we gegevens over grote aantallen patiënten in follow-up samen te brengen om analyses te doen, die de associatie tussen lage CD4 cel aantallen en de trend voor hogere virale load waarden met niet AIDS gerelateerde dood te bevestigen en om vast te stellen of deze trend onafhankelijk is van het

verhoogd risico op niet-AIDS gerelateerde dood bij een hoger aantal CD4 cellen. Uit nog niet gepubliceerde gegevens van de SMART studie (Strategieën voor Management van Antiretrovirale Therapie) zou blijken dat, wat betreft dood door hart- en vaatziekten, lever- of nierfalen, het effect van de laatst gemeten virale load onafhankelijk zou zijn van het laatst gemeten aantal CD4 cellen.

Alles bij elkaar wijzen deze resultaten erop dat het beter is om vroeger in de infectie, bij voorkeur wanneer het aantal CD4 cellen ≥ 350 CD4/mm³ is, met cART te beginnen, en zo de mortaliteit onder de met HIV besmette patiënten te verminderen.

Behalve de HIV-infectie zelf en de immuundeficiëntie, kunnen levensstijl, ouderdom, blootstelling aan verschillende antiretrovirale middelen of geneesmiddelen-categorieën ook een rol spelen in voortijdige dood. Zij hebben, elk afzonderlijk, effect de incidentie van ernstige ziekten. Het is een uitdaging voor toekomstig onderzoek om ze van elkaar te onderscheiden en zo een beter inzicht te krijgen in de ziektemechanismes.

Verschillen in morbiditeit en mortaliteit en in het bijzonder doodsoorzaken binnen 10 jaar volgend op het starten met cART werden bestudeerd. Hiervoor werden antiretrovirale therapie naïeve groepen patiënten vergeleken aan de hand van het aantal CD4 cellen bij het starten met cART. De algehele mortaliteit na 10 jaar behandeling met cART was 10,6%; bij 3,7% was de doodsoorzaak HIV-gerelateerd, bij 5,5% was de doodsoorzaak niet aan HIV gerelateerd, bij 1,3% was de doodsoorzaak onbekend en bij 0,1% was de doodsoorzaak gerelateerd aan de behandeling met antiretrovirale therapie. De belangrijkste doodsoorzaak tijdens de eerste 7 jaren na het starten met cART was HIV-gerelateerd; na die periode was de niet-HIV-gerelateerde mortaliteit het belangrijkste. Er was geen significant

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

Wanneer het aantal CD4 cellen voor de start van de cART behandeling lager was dan 100 cellen/mm³, nam, naarmate het aantal CD4 cellen verder daalde, het overlijdensrisico snel toe. Wanneer het aantal hoger was dan 100 CD4 cellen/mm³, nam de overlijdenskans lineair af naarmate het aantal CD4 cellen steeg. Er was geen effect van de HIV RNA plasmaspiegel bij aanvang van cART op de overlijdenskans binnen 3 jaar. Patiënten met symptomatische HIV hadden een tweemaal hogere kans op overlijden en degenen met AIDS hadden een 4 keer zo hoge kans. Patiënten met progressieve multifocale leukoencefalopathie of non-Hodgkin's lymfoom (met inbegrip van primair hersenlymfoom) hadden het hoogste risico om te overlijden, vergeleken met patiënten met andere AIDS diagnoses.

Immuunrespons van met HIV-1 geïnfecteerde kinderen op cART

De levensverwachting van met HIV geïnfecteerde kinderen is, net als bij volwassenen, dramatisch verbeterd sinds cART algemeen beschikbaar kwam. Kinderen zijn beter in staat om nieuwe CD4 cellen aan te maken, wat in verband is gebracht met een hogere thymusfunctie. Bij toenemende leeftijd nemen de absolute aantallen CD4 cellen af en verandert de immuunrespons. Gezamenlijk bemoeilijken deze factoren de evaluatie van de immuunrespons van met HIV-1 geïnfecteerde kinderen op cART. Jonge kinderen (<2 jaar) hadden een significant hoger aantal CD4

cellen in vergelijking met oudere kinderen (tussen de 2 en 13 jaar). Bij jongere kinderen nam het aantal CD4 cellen na de start van cART sneller toe.

Het percentage CD4 cellen is waarschijnlijk een betere maat voor de immunologische respons na cART bij kinderen van verschillende leeftijden. Wanneer het percentage CD4 cellen als maat wordt genomen voor de immunologische respons, dan zien we bij aanvang bij oudere kinderen een significant hoger percentage en een sterkere toename na de start met cART dan bij jongere kinderen. Bij kinderen die ouder dan 2 jaar waren toen ze startten met cART, bleek de virale load sneller tot niet detecteerbare waarden te dalen dan bij jongere kinderen. Oudere kinderen hadden lagere HIV RNA spiegels bij de start van cART en 24 weken daarna. De hogere CD4 percentages bij aanvang en gedurende het eerste jaar van behandeling met cART komen waarschijnlijk door een betere onderdrukking van HIV replicatie in de groep oudere kinderen.

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

De invloed van HBV en HCV co-infecties op AIDS en dood

In totaal stierven 25% van de patiënten met HIV-HCV en 11% van de patiënten met HIV-HBV tijdens de follow-up. Vergeleken met patiënten zonder co-infectie, was het risico op overlijden ongeacht de oorzaak (all-cause mortality) het hoogst onder patiënten die een co-infectie hadden met HCV. Er bleek geen verhoogd sterfterisico te zijn voor de co-infectie HBV. Noch HBV noch HCV wordt geassocieerd met een verhoogd risico op AIDS. Het hoger aandeel doden in het Athena

cohort is de laatste jaren gerelateerd aan leverfalen, wat impliceert dat het hoger risico op all-cause mortaliteit verklaard zou kunnen worden door het verhoogde risico van dood door leverziekte bij patiënten met een co-infectie. De HBV co-infectie bracht geen verhoogd risico op dood met zich mee. Dit zou verklaard kunnen worden door het gebruik van lamivudine om naast HIV ook HBV te onderdrukken.

Dood en AIDS

De overlevingskansen van patiënten die zijn gediagnosticeerd met HIV werden geüpdatet door het analyseren van de jaarlijkse mortaliteitscijfers en de incidentie van AIDS. Dit is gedaan in zowel de totale HIV-geïnfecteerde populatie als in de met cART behandelde populatie in Nederland sinds 1996.

De algemene mortaliteitsratio in de met HIV-geïnfecteerde populatie is sinds 1996 licht gedaald tot 1,17 (95% CI 0,84-1,58) per 100 persoonsjaren follow-up. Mortaliteitsratio's in de met cART behandelde populatie zijn in de tijd ook afgenomen tot een niveau dat vergelijkbaar is met die in de totale geïnfecteerde populatie.

De mortaliteitsratio in de therapie-naïeve populatie was lager dan in de voorbehandelde populatie, namelijk 1,18 (1,08-1,30) vergeleken met 2,31 (2,06-2,59) per 100 persoonsjaren follow-up na 2000.

De gemiddelde AIDS-incidentie in de totale groep was vanaf 1996 2,5 (2,39-2,61) per 100 persoonsjaren follow-up. Dat is een daling van 9,1 (8,0-10,2) in 1996 naar 1,4 (1,1-1,6) in 2007. De AIDS-incidentie onder nieuw gediagnosticeerde patiënten na de start met cART daalde van 14,7 (11,9-18,1) in 1996 naar 1,25 (0,93-1,42) in 2007.

Invloed van cART op de HIV-1 epidemie in Nederland

Met behulp van een mathematische model dat we in samenwerking met het Department of Infectious

Disease Epidemiology van Imperial College in Londen hebben ontwikkeld, hebben we onze analyses wat betreft de afzonderlijke invloed van risicogedrag, HIV-testgedrag en de invloed van behandeling met cART op de HIV epidemie bij homoseksuele mannen in Nederland geüpdatet. Daarnaast is een eerste analyse gedaan van de bijdrage van deze factoren op de epidemie onder mensen in Nederland die een verhoogd risico lopen op HIV door heteroseksueel contact.

De resultaten tonen aan dat de HIV-epidemie zich verder uitbreidt onder mannen die seks hebben met mannen. Scenario analyses laten zien dat een afname van het risicogedrag tot het niveau zoals we dat hebben gezien net na het begin van de HIV-epidemie rond 1980, een aanzienlijk effect zou hebben op het afremmen van de epidemie. Het sneller testen op HIV na infectie zou voor de heteroseksuele risicogroep een afname van verspreiding betekenen. In deze groep is op dit moment geen sprake van een epidemie.

Kwaliteit van de HIV zorg in Nederland

Om de kwaliteit van de HIV zorg in Nederland te meten is een enquête gehouden onder AIDS behandelaren. Dit was een initiatief van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren (NVAB), de Nederlandse Internisten Vereniging (de NIV) en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Het onderzoek is uitgevoerd door de Stichting HIV Monitoring en de gegevens zijn verzameld gedurende de laatste 2 tot 3 maanden van 2008.

Alle behandelaren en HIV verpleegkundigen die zich bezig houden met de zorg voor HIV-geïnfecteerde patiënten zijn uitgenodigd om mee te werken aan het onderzoek, door het invullen van een online vragenlijst. Deze vragenlijst is onderverdeeld in aparte secties speciaal voor AIDS behandelaren, medische microbiologen, apothekers en HIV verpleegkundigen.

De hoofdbehandelaren van elk HIV behandelcentrum hebben specifieke vragen gekregen over de manier waarop de HIV zorg is georganiseerd. In totaal heeft 76% van alle genodigde deelnemers meegewerkt en 100% van de hoofdbehandelaren.

Op dit moment worden de gegevens die via deze vragenlijsten zijn verkregen geanalyseerd en we verwachten de resultaten te krijgen tegen het eind van 2009.

Aanbevelingen

Een uitgebreide bespreking van de resultaten van het registratie programma van 2008 kunt u vinden in het wetenschappelijk rapport van 2008 (www.hiv-monitoring.nl). Op basis van de beschreven resultaten zijn er aanbevelingen gedaan om de data verzameling te verbeteren, vooral op het gebied van voorspellende factoren die duiden op een vertraging bij het testen op HIV en bij het starten met zorg. Ook werden er aanbevelingen gedaan ter verbetering van het monitoren van de heteroseksuele epidemie in Nederland, de tijdige start van behandeling met cART en het monitoren van resistentie.

Het is bovendien aanbevolen dat de SHM het belang van de gegevensverzameling van niet-AIDS gerelateerde morbiditeit en mortaliteit moet benadrukken, aangezien de geïnfecteerde populatie ouder wordt en dus gedurende langere tijd onder antiretrovirale behandeling staat.

De trend om eerder met cART te beginnen benadrukt de noodzaak om een beter inzicht te krijgen in HIV comorbiditeit en comortaliteit. De SHM is actief betrokken bij een aantal grote internationale onderzoeken, waarbij de focus ligt op een mogelijke relatie tussen een chronische HIV infectie en de ontwikkeling van niet-AIDS gerelateerde ziekten en de toename van niet-AIDS gerelateerde doodsoorzaken.

Bestuurlijke ontwikkelingen

Sinds oktober 2008 hebben twee bestuursleden hun functie neergelegd.

- Drs. M.A.J.M. Bos penningmeester van de Stichting HIV Monitoring en lid van Zorgverzekeraars Nederland.
- Drs. M.I. Verstappen, vertegenwoordiger van de GGD Nederland.

Er zijn ook twee nieuwe leden aangewezen in 2008.

- Dhr. H.G.P.M. van Rooij, arts, lid van de HIV Vereniging Nederland
- Drs. A.J. Lamping, lid van Zorgverzekeraars Nederland. Drs. Lamping volgde Drs. Bos op als penningmeester van de SHM.

Samenwerkingen

Nationale samenwerking

Het Centrum voor Infectieziektebestrijding (Cib, met als hoofd Roel A. Coutinho), onderdeel van het RIVM, heeft de gegevens over nieuwe HIV-infecties weer van de SHM doorgekregen en gecoördineerd in het kader van het nationale HIV registratie en surveillance programma.

Het ligt voor de hand dat de activiteiten van de SHM nauw verbonden zijn met de activiteiten van het Cib, niet alleen op het gebied van HIV, maar ook op het gebied van HBV, HCV, SOA's en -bijvoorbeeld- tuberculose. Het Cib-RIVM en de SHM hebben afspraken gemaakt over uitwisseling van gegevens die via het netwerk van de SHM worden verzameld in het kader van de surveillance doelstellingen die door de Cib-RIVM worden uitgevoerd. Begin 2009 is het contract getekend.

Internationale samenwerking

WHO-Europa

De SHM is in 2008 verder gegaan met internationale activiteiten die de ontwikkeling van monitoring systemen moeten ondersteunen. Op verzoek van het WHO-kantoor in Georgië heeft de SHM een werknemer van het nationale AIDS centrum van Georgië een training gegeven over de logistiek van het HIV monitoren.

DIDE

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

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

Binnen deze samenwerking werd het onderzoek naar het beloop van de HIV epidemie onder homoseksuele mannen voortgezet in 2008. De studies over HIV transmissie, de impact van de HIV superinfectie en van viremie op het beloop van de HIV infectie zijn vrijwel afgerond.

ART-CC

De Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration (gecoördineerd door prof. Matthias Egger, Afdeling Social and Preventive Medicine, Universiteit van Bern, Zwitserland) is een internationale samenwerking tussen op dit moment 15 cohortstudies uit Europa en Noord-Amerika. ART-CC werd begonnen om de prognose te kunnen schatten van therapienaïeve patiënten die met cART begonnen. Frank de Wolf is hoofdonderzoeker vanuit de SHM voor deze samenwerking. ART-CC wordt gefinancierd door de Medical Research Council van het Verenigd Koninkrijk.

D:A:D

Deze samenwerking tussen een aantal observationele klinische cohorten richt zich op de vroege herkenning van nadelige bijwerkingen, zoals cardiovasculaire-lever- en nierproblemen, die het gevolg zouden kunnen zijn van de behandeling van HIV met antiretrovirale middelen. Professor D.J. Lundgren (Afdeling Infectious Diseases, Hvidovre Ziekenhuis, Kopenhagen, Denemarken) coördineert de studie en Prof. Dr. Peter Reiss (Afdeling Inwendige Geneeskunde, AMC, Amsterdam) is hoofdonderzoeker voor ATHENA/SHM bij deze studie.

EuroSIDA

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

COHERE

COHERE is een unieke samenwerking van cohorten in West- en Oost-Europa die voorziet in het beantwoorden van wetenschappelijke vragen waarvoor een grote steekproef nodig is. COHERE's missie is om

epidemiologisch onderzoek te doen naar de prognose en het behandelresultaat van HIV geïnfecteerden van alle leeftijden over heel Europa. Belangrijk basisprincipe voor COHERE is dat het onderzoek coördineert en uitvoert dat niet door individuele cohorten of bestaande cohort samenwerkingsverbanden kan worden gedaan.

In totaal 33 cohorten vanuit 30 verschillende Europese landen dragen bij door het leveren van longitudinaal verzamelde gegevens van 6.500 kinderen, 250.000 volwassenen en 28.000 moeder en kind paren. Er zijn twee regionale coördinatiecentra ingericht: één in Bordeaux en één in Kopenhagen.

De activiteiten van COHERE werden in 2008 gefinancierd door het Franse Nationale Agentschap voor onderzoek naar AIDS (ANRS), het Deense Augustinas fonds en de Stichting HIV Monitoring.

Behalve de in 2008 afgeronde studie naar het effect van leeftijd op de werking van cART, zijn er verschillende studies voortgezet. De onderzoeken hebben de volgende onderwerpen:

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

- Het effect van een HCV co-infectie op het resultaat van HIV behandeling.

Het is duidelijk geworden dat een modulaire aanpak voor de financiering van projecten in COHERE mogelijk is. Ook voor een aantal andere projecten in de COHERE agenda wordt nu naar een dergelijke vorm van financiering gezocht.

Voorwaarde voor een financiële bijdrage van de Stichting HIV Monitoring en het Franse ANRS aan COHERE was dat het uitvoerend comité en de stuurgroep financiële hulp zouden proberen te verkrijgen via de Europese Unie. Een belangrijke stap in dat verband is dat COHERE onderdeel is geworden van het Europese coördinatie comité voor de integratie van lopende Coördinatie Activiteiten (CAs), gerelateerd aan klinisch, virologisch en epidemiologisch HIV onderzoek: EUROCoord.

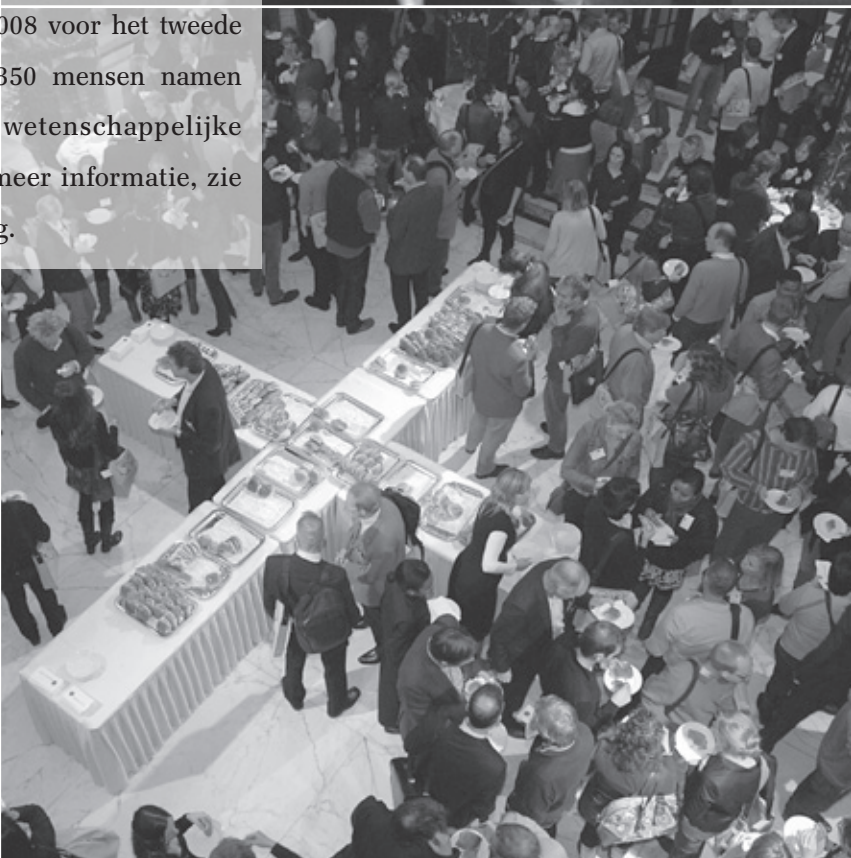
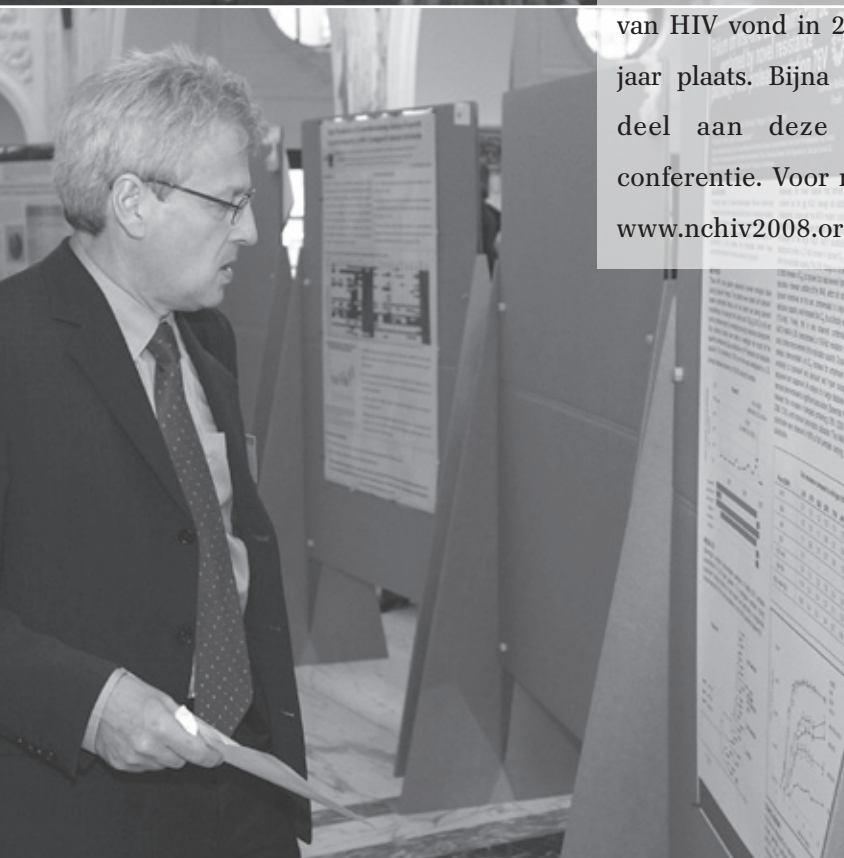
EUROCoord bestaat uit vier Coördinatie Activiteiten die via het 6e Framework van de EU vanaf maart 2006 worden gefinancierd voor een periode van 4 jaar: CASCADE, EuroHIV resistance, EuroSIDA en PENTA/ECS. De hoofdonderzoekers van deze vier CAs hebben samen met de voorzitter van COHERE een commissie gevormd met als taken:

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



nchiv08

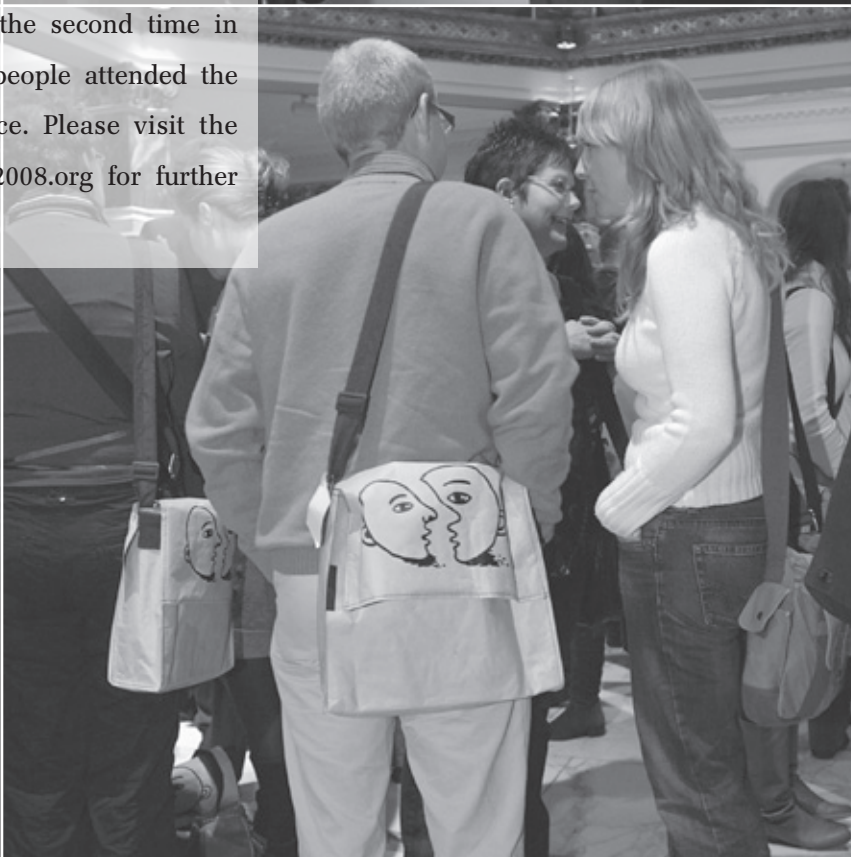
De Nederlandse Conferentie over de pathogenese, preventie en behandeling van HIV vond in 2008 voor het tweede jaar plaats. Bijna 350 mensen namen deel aan deze wetenschappelijke conferentie. Voor meer informatie, zie www.nchiv2008.org.





nchiv08

The Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment was organised for the second time in 2008. Almost 350 people attended the scientific conference. Please visit the website www.nchiv2008.org for further information.



Introdu

unction

As of 31 December 2008, the Stichting HIV Monitoring (SHM), or the Dutch HIV Monitoring Foundation, registered in the national HIV registration and monitoring database or the ATHENA cohort, a total of 15,781 persons living with HIV in the Netherlands. This accounts for an additional 1,369 persons registered in 2008. Of the new registrations, 809 persons were diagnosed with HIV in 2008, 312 were diagnosed before 2008, and for 248, the date of diagnosis was unknown or not registered yet. The increase in the number of persons diagnosed in 2008 was higher than that in 2007, although this could change after the entry of the diagnosis date for patients recently included in the database.

The current age of 181 patients in 2008 was less than 18 years; during 2008 15 diagnoses were made in this age group. Mortality rates and AIDS incidence rates have dropped since 1996, compared to the period before the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), but mortality rates are still higher as compared to the gender and age-matched general population.

The distribution of men and women did not change substantially in comparison to 2008, with males comprising 78% of the HIV-infected population. Given the distribution of transmission risk groups, we conclude that the HIV epidemic in 2008 still mainly involved men having sex with men (MSM). There was a smaller, albeit slowly growing, proportion of patients infected through heterosexual contact. More than half of the heterosexually infected patients were women. Intravenous drug use was registered less frequently as the mode of HIV transmission (3.3%).

The majority of men were diagnosed with HIV between 25 and 44 years of age, and women were between the ages of 18 and 34 years. Women were on average

6 years younger than men when first diagnosed with HIV. The majority of men originated from the Netherlands and was infected with a subtype B virus, whereas most of the women originated from sub-Saharan Africa and were infected with a non-B subtype of HIV.

Seventy-eight percent of the HIV-infected treated adults in 2008 were on combination antiretroviral therapy (cART), and 19% were not being treated. The treatment status could not be classified as cART or was unknown in 2.3%; for most of these cases, “unknown” meant that the treatment status was not yet registered. Most of the untreated patients did not meet the criteria for starting cART. The most frequent combination of drugs used at the start of HIV treatment included tenofovir, emtricitabine, and efavirenz.

A chronic infection with hepatitis B virus (HBV) was found in 9% of HIV-infected patients who were tested, and 11% had a chronic infection with hepatitis C virus (HCV). Co-infection with HBV and HCV was diagnosed in 1.3%. Almost 11.0% of the patients who tested positive were diagnosed with liver fibrosis, 5.4% with liver cirrhosis, and 0.1% with hepatocellular carcinoma. The risk of liver disease in HIV-positive patients with a co-infection was higher than in a comparable group without a co-infection.

In the scientific report for 2008, published by the Stichting HIV Monitoring on World AIDS Day, 1 December 2008, major developments in the course of HIV epidemic in the Netherlands were presented. We confirmed previous findings of an ongoing epidemic amongst homosexual men and reported the decline in the number of new infections acquired heterosexually. Recent reports of the Municipal Health Service of Amsterdam on the increase in the number of diagnosed sexually transmitted infections (STI's), including HIV, especially amongst homosexual men, show that there

is an urgent need for new strategies to change sexual risk behaviour. Transmission risk behaviour seems of less importance in the heterosexual group at risk for HIV. In this group, earlier testing for HIV, i.e. shortening the time between infection and diagnosis, is most relevant in containing the epidemic at a low level. In both risk groups, cART can help limit HIV spread, but without early HIV diagnosis and a decrease in risk behaviour, it cannot halt the epidemic spread.

Of all deaths after the start of cART, 61% had non-AIDS-defining causes. Non-AIDS-defining causes of death (in particular, death following a non-AIDS-defining malignancy) comprised the largest category in patients who had been on cART for more than 4 years. As treatment has turned HIV infection into a chronic disease, causes of death in the aging HIV-infected population have come to resemble more closely those seen in the general population; this is reflected in the increasing incidence of death due to non-AIDS-defining malignancies and cardiovascular complications with longer time on cART, as well as the higher proportion of deaths due to malignancy and cardiovascular complications that we have found after 1 January 2004. However, we also found that the incidence of non-AIDS-defining cancer and cardiovascular disease in HIV-infected patients after starting cART is higher than it is in the general population.

In addition to the higher risk of non-AIDS-defining causes of death in HIV-infected patients compared to that in the general population, the association of a lower latest CD4 count and a higher incidence of non-AIDS-defining causes of death indicates that immunodeficiency may play a role in the risk of fatal non-AIDS events. We found that the rate of death due to non-AIDS causes decreased with higher latest CD4 counts, although to a lesser extent than the rate of death due to AIDS. Even with high CD4 counts

(≥ 350 cells/mm³), evidence holds that the higher the count, the lower the risk of fatal and non-fatal events. Moreover, we have shown previously that restoration of CD4 counts to levels seen in the uninfected population is possible, but it involves long, continuous use of cART. We also found a trend toward a higher incidence of death due to non-AIDS causes with a higher plasma viral load. Large collaborative studies are needed to confirm this association and to determine whether this trend is independent of that of an increased risk of non-AIDS death with higher CD4 counts.

Taken together, our results suggest that to further reduce mortality in HIV-infected patients, it would be beneficial to start cART at an earlier stage, e.g., above 350 cells/mm³. Some improvement is then needed. For the entire population that started cART, CD4 counts at HIV diagnosis are median 320 cells/mm³ (IQR 130-530), and the median is 203 cells/mm³ (IQR 90-310) at start of therapy. These figures are not substantially different for the population diagnosed in later calendar years.

The yearly report on the HIV epidemic in the Netherlands is based on the prospective collection of data on HIV-infected persons being followed in the 25 HIV treatment centres and sub-centres or in the 4 paediatric HIV centres.

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

The backlog in the data entry in the database of more than a year has decreased from 5% in 2007 to 3% in 2008.

The short-term backlog (less than a year) has increased from 21% in 2007 to 23% in 2008. A few centres contribute substantially to either the long-term or short-term backlog, mainly because of shortage of data-entry staff. Measures have been taken to improve the data entry efficiency in these centres, largely by appointing specifically trained and dedicated staff from the office of the SHM.

The mission of the SHM is to study the natural history of HIV and the effects of treatment, as well as to further knowledge and understanding of the HIV epidemic and the course of HIV infection in both treated and untreated patients. In addition, the SHM monitors and contributes to the quality of HIV care. One primary way the SHM seeks to accomplish its mission is through making data available for HIV/AIDS-related research. To support this use, an accurate and periodically updated description of the HIV-infected population from which the SHM draws its data is of great importance. This annual scientific report provides such description.

We have recently signed a contract with the Centres for Infectious Disease Control (CIb) of the RIVM, confirming the contribution of the SHM to the HIV surveillance efforts of the CIb.

The SHM continues to participate in studies performed within the framework of the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), which encompasses 16 cohorts from various European countries, the United States, and Canada. For ART-CC, the only data used are those obtained from patients starting cART without previous experience with antiretroviral drugs. Studies have been performed on the changing life expectancy and on different mortality rates after various AIDS-defining events, as well as on the prognostic importance of the CD4 cell count at start of cART.

Besides ART-CC, the SHM participates in the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE). COHERE was started 3 years ago and involves several European cohorts. Within COHERE, epidemiologic research is conducted on the prognosis and outcome of HIV in the infected population, with a focus on scientific questions that require large sample sizes of patients for the answers.

SHM participates in the DAD (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) study, a highly successful collaboration between cohorts with the aim of early detection and study of side effects and toxicity of antiretroviral treatment. In addition, the SHM supports participation in EuroSIDA, a long-standing collaboration in which the AMC in Amsterdam participates. Finally, substantial contributions are made through the Amsterdam Cohort Studies to CASCADE (Cardiovascular Determinants of Dementia), a collaborative study funded by the EU that uses data and materials of HIV seroconverters.

The long-standing collaboration with the Department of Infectious Disease Epidemiology of the Medical Faculty of Imperial College London has resulted in a model analysing the impact of large-scale administration of cART on the epidemic in the Netherlands and, recently, in a model comparing quality of care in the Netherlands. Another study is examining the variation in HIV-1 plasma RNA set-points, the clustering around those set-points that maximise the transmission potential, and the changes in viral set-point over time. The project on transient viraemia and the impact of superinfection on the course of HIV is in its final stage.

The SHM is structurally supported by the Netherlands Ministry of Health, Welfare and Sport. The acknowledgement by the Dutch Government of the importance of a national monitoring system for HIV and AIDS contri-

butes substantially to the knowledge of the effect of life-long treatment of HIV on survival and morbidity and on the course of the HIV/AIDS epidemic, not only in the Netherlands, but also in other countries in the EU. As a result, the SHM has become involved in HIV/AIDS care and prevention policy discussions within the EU.

By specifically appointing the 8 Academic Medical Centres and 17 general hospitals as HIV Treatment Centres with the condition, amongst others, to provide patient data anonymously to the SHM as part of patient care, the Dutch Government has built a unique framework to systematically collect data for the long-term prognostic follow-up of all registered HIV-infected patients in the country.

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

In addition to its yearly scientific report, the SHM's contribution to the understanding of the HIV/AIDS epidemic and the effect of antiretroviral treatment on the course of the HIV infection is also visible in its scientific output. In 2008 the SHM was involved in 23 publications in peer-reviewed international scientific journals and 25 presentations at international peer-reviewed conferences, workshops and meetings.

The SHM's work was also presented at the 2008 national conference on HIV pathogenesis, prevention and treatment (NCHIV). This yearly conference is organised by the SHM in collaboration with the Centre for Poverty-related and Communicable Diseases (CPCD) of the AMC in Amsterdam, the Sanquin Blood Supply Foundation, the Netherlands Association of AIDS Treating Physicians (NVAB), The AIDS Fund, and the National Institute for Health and the Environment (RIVM).

*Amsterdam, 8 April 2009,
Dr. Frank de Wolf, director*

Financia

Annual report

Income

Income for regular HIV monitoring activities in the Netherlands

The Board of Trustees established the 2008 budget on 27 June 2007 at €2,467,932. On 7 September 2007, the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport approved the budget and requested the Dutch Health Care Authority (NZa) to adopt the relevant policy for HIV monitoring for the year 2007.

The total budget for registration and monitoring of HIV-infected patients in the Netherlands increased by 3.4% compared to 2007. The increase is due to the indexation of the cost of materials and personnel expenses. The material costs were indexed at 2.47%. This equals the 2006 indexing of the Dutch Health Care Authority (NZa). The Stichting HIV Monitoring has always followed the indexing of the NZa from two years previously. In accordance with the academic hospital collective labour agreement, the personnel expenses were indexed at 1.5%, which was the same as last year.

Since 2006, the increase in the number of newly registered HIV patients has been budget-neutral. In 2008, a total of 11,687 patients (11,541 adults and 146 children) were in active follow-up, which represents an increase of 10.29% compared to the number of patients in active follow-up in 2006 (10,597).

Additional income through HIV-related projects

Additional income of €786,567 was obtained from the following four collaboration projects.

1. Amsterdam Cohort Studies (ACS)

The SHM has been responsible for governing and administering the Amsterdam Cohort Studies since 2005. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) contributes substantially to the

maintenance and collection of data and material of patients. Data collection from HIV patients started in 1984. The RIVM was invoiced €506,539 in compliance with the 2008 budget for the ACS. The SHM received 80% of this budget, and the remaining 20% will be paid after approval of the final invoice for this specific project. The SHM invoiced the Academic Medical Centre Utrecht (UMCU) in the amount of €50,000 in accordance with the ACS budget.

The RIVM and UMCU contributions are transferred to the Municipal Health Service (GGD) of Amsterdam and the Academic Medical Centre (AMC) of the University of Amsterdam, consistent with the budget. The AMC of the University of Amsterdam contributes to the Sanquin Blood Supply Foundation for the storage of data.

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

The Stichting HIV Monitoring collects additional data on registered patients for the benefit of the DAD study. These data are 100% quality-controlled. In 2008 the SHM received compensation of €205,925 from the Hvidovre University Hospital for the ninth data merge. The SHM was also granted €14,521 from the Hvidovre University Hospital for the registration of DAD-related events. This grant is reserved for those HIV treatment centres that report DAD-related events and will be paid in full in 2009.

3. Euro SIDA

The SHM received compensation of €1,850 for its participation in the Euro SIDA Study Group.

4. HIV-CAUSAL Collaboration

The SHM received a contribution of €7,732 for its participation in the HIV CAUSAL Collaboration of the Harvard School of Medicine. The HIV-CAUSAL collaboration is a multinational collaboration of prospective

studies of HIV-infected individuals from five European countries and the United States. HIV-CAUSAL stands for HIV Cohorts Analyzed Using Structural Approaches to Longitudinal data.

Expenditure

The three different types of expenses are outlined below.

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

In accordance with the approved budget, the SHM compensated the HIV treatment centers in the amount of €73.07 per patient. The compensation to the HIV treatment centres is based on the number of patients who were in active follow-up on 31 December 2007. Therefore, HIV treatment centres with a backlog in data collection receive less of the budgeted amount than hospitals without a backlog. On request, the SHM will assist a hospital with making up the backlog in data collection. The personnel costs that the SHM incurs will be charged to the hospital in question.

The compensation of €73.07 per patient was cut back by 9% compared to last year (€79.60 in 2007). This cutback is counterbalanced by the automation of part of the data entry. The centres that outsourced data collection and data entry to the SHM did not receive a contribution for data collection (AMC-UvA, OLVG, UMCL, Ziekenhuis Walcheren, Rijnstate ziekenhuis, Flevoziekenhuis and the VU Medisch Centrum since 1 July 2008).

The SHM paid the HIV treatment centres €149,587 to cover the costs for sampling and storing patients' plasma.

2. Personnel costs

Personnel costs were the largest expenditure for the SHM. The costs were slightly higher than budgeted.

3. Material costs

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

Reservations

In 2006 money was set aside for the Host Genetics project. The project was developed in collaboration with the AMC of the University of Amsterdam (Prof. H. Schuitemaker and Prof. J.M.A. Lange). No expenses were incurred in 2008.

In 2007 money was put aside for the Netherlands Conference on HIV Pathogenesis and Prevention (NCHIV). The conference was organised for the first time in 2007. The NCHIV is organised by the Stichting HIV Monitoring in collaboration with the Netherlands Association of AIDS Treating Physicians (NVAB), the Centre for Infectious Disease Control of the National Institute of Health and Environment (RIVM), Sanquin Blood Supply Foundation, the Centre for Poverty-related Communicable Diseases (CPCD) and the Dutch AIDS Fund. The earmarked sum of €2,000 was maintained in 2008.

Results

The operating result shows that the total SHM income covers the expenditure. The HIV-related projects account entirely for the positive result of €148,908. This sum was transferred to the general SHM reserves. The operating result of the regular HIV monitoring activities shows a deficit of €14,700. This is due to increasing personnel costs that the SHM is not compensated for.

Reserve

By the end of 2008, the total financial reserves of the SHM amounted to €1,071,433. An amount of €382,204 was earmarked to guarantee six months of salary payments for personnel involved in the regular HIV

registration and monitoring activities. This amount has decreased since 2006, as it is used to compensate cutbacks. A total of €689,230 has been earmarked for activities involving the DAD study, the Host Genetics project and the NCHIV conference.

Continuity risks

The SHM applies the rule that 25% of the annual turnover is to be kept as reserve to cover continuity risks for the HIV registration and monitoring. At present, the reserve for the regular HIV registration and monitoring activities equals in 2009 approximately 13% of the SHM budget. Continuity reserves for projects that are related to HIV registration and monitoring are sufficient for making up the deficit in the reserves for regular HIV monitoring activities.

Balance sheet as of 31 December 2008 after allocation of results

ASSETS	<u>2008 (€)</u>	<u>2007 (€)</u>	LIABILITIES	<u>2008 (€)</u>	<u>2007 (€)</u>
Fixed assets			Capital and reserves		
Tangible fixed assets	47,822	52,669	General reserves:		
			* regular HIV monitoring activities	382,204	396,908
			* HIV related projects	689,230	525,621
Total fixed assets	<u>47,822</u>	<u>52,669</u>	Total reserves	<u>1,071,434</u>	<u>922,529</u>
Current assets			Short-term liabilities		
Debtors and accrued assets	195,018	138,458	Creditors, short term liabilities		
Cash	<u>1,622,714</u>	<u>1,744,854</u>	and accrued expenses	<u>794,120</u>	<u>1,013,452</u>
Total current assets	<u>1,817,732</u>	<u>1,883,312</u>	Total short-term liabilities	<u>794,120</u>	<u>1,013,452</u>
TOTAL ASSETS	<u>1,865,554</u>	<u>1,935,981</u>	TOTAL LIABILITIES	<u>1,865,554</u>	<u>1,935,981</u>

Profit and loss account 2008

	<u>2008 (€)</u>	<u>2007 (€)</u>
Profits		
* regular HIV monitoring activities	2,467,932	2,386,060
* HIV related projects	786,567	789,941
Total subsidies	3,254,499	3,171,001
Other profits	13,311	11,974
Total net revenue	<u>3,267,810</u>	<u>3,182,975</u>
Operation costs		
Personnel expenses	1,610,208	1,467,107
Expenses event registration DAD study	14,521	25,095
Expenses Amsterdam Cohort Studies	556,539	543,316
Expenses EuroSIDA events	0	2,695
Expenses NCHIV 2008	3,000	8,000
Expenses Cohere	0	75,000
Depreciation on tangible fixed assets	25,833	20,409
Other operation charges	957,178	1,032,380
Total operation costs	<u>3,167,279</u>	<u>3,174,002</u>
Operating result	100,531	8,973
Financial income and expenses	48,377	45,723
Total result	<u>148,908</u>	<u>54,696</u>
Result	<u>148,908</u>	<u>54,696</u>

Organisatio

Annual report

Database & data management	52
Monitoring report	54
Amsterdam Cohort Studies	57
Registration programme	57
Managerial developments	63
Collaborations	64

HIV Treatment Centres

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

In 2008 the following health institutes were involved as (sub)centres for adult HIV care: (in alphabetical order of town)

- Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar
- Flevoziekenhuis, Almere
- Academisch Medisch Centrum at the University of Amsterdam, Amsterdam
- Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen, Amsterdam
- Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (location Oosterpark and location Prinsengracht), Amsterdam
- Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam
- Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam
- VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- HagaZiekenhuis, location Leyenburg, Den Haag
- Medisch Centrum Haaglanden, location Westeinde, Den Haag
- Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Kennemer Gasthuis, Haarlem
- Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden
- Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

- St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg
- Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen
- Isala Klinieken, location Sophia, Zwolle

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

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

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



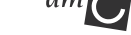














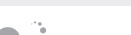
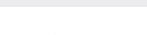





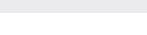
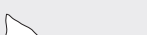

Besides the SHM's work in the Netherlands, in collaboration with the Red Cross Blood Bank in Willemstad, Curaçao, it also collects data for HIV-infected persons who are seen by HIV/AIDS doctors at the St. Elisabeth Hospital in Curaçao.

Internal organisation of the Stichting HIV Monitoring

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

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

HIV treatment centres

 medisch centrum alkmaar	 flevoziekenhuis	 am Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam
Medisch Centrum Alkmaar	Flevoziekenhuis Almere	Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam
 SICHTING MEDISCH CENTRUM JAN VAN GOYEN	 olvg	 slotervaartziekenhuis
Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen, Amsterdam	Onze Lieve Vrouw Gasthuis (locatie Oosterpark en locatie Prinsengracht), Amsterdam	Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam
 Sint Lucas Andreas Ziekenhuis	 VU medisch centrum	 ZIEKENHUIS Rijnstate
Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam	VU Medisch Centrum, Amsterdam	Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
 HagaZiekenhuis	 MCH	 CATHARINA-ZIEKENHUIS
HagaZiekenhuis, locatie Leyenburg, Den Haag	Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, Den Haag	Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
 Medisch Spectrum Twente	 umcg	 Kennemer Gasthuis
Medisch Spectrum Twente, Enschede	Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen	Kennemer Gasthuis, Haarlem
 mcl medisch centrum leeuwarden	 LUMC LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM	 aZM academisch ziekenhuis Maastricht
Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden	Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden	Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
 UMC St Radboud	 Erasmus MC Erasmus	 MAASSTAD ZIEKENHUIS
Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam	Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
 St. Elisabeth Ziekenhuis	 Universitair Medisch Centrum Utrecht	 Ziekenhuis Walcheren
St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg	Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht	Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen
 Isala klinieken	 Sint Elisabeth Hospital	 Willemstad Curaçao
Isala Klinieken, locatie Sophia, Zwolle		



Paediatric HIV treatment centres

 emma kinderziekenhuis AMC	 umcg	 Erasmus MC Erasmus	 Universitair Medisch Centrum Utrecht
Emma Kinderziekenhuis, AMC-Uva, Amsterdam	Beatrix Kliniek, UMCG, Groningen	Sophia Kinderziekenhuis, EMC, Rotterdam	Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU, Utrecht

The patient data and quality control unit coordinates the data management. This function is outsourced to Data Management Support (DMS), which is part of the Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics of the Academic Medical Centre of the University of Amsterdam. At least twice a year, in February/March and in June/July, data from the database are merged into a dataset to be used for data processing and analysis.

The patient data and quality control unit is managed by Sima Zaheri. During 2008, an average number of 14.08 fte's was assigned.

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

In addition to the three senior researchers, in 2008 the unit had four assistant researchers in four Ph.D. programmes. Three of the programmes focus on the study of HIV transmission during the cART era, the study of immune reconstitution and co-morbidity during antiretroviral therapy, and the prevalence of episodes of HIV production under cART and its effect on the course of the infection. The fourth programme involves mathematical modelling of the dynamics of superinfection in close collaboration with

the Department of Infectious Disease Epidemiology of the Medical Faculty of Imperial College London, UK. In addition, the unit supports a fifth Ph.D. programme on the effect of cART on HIV-infected individuals treated in Curaçao compared to that on infected patients from the Netherlands Antilles treated in the Netherlands.

An average number of 6.91 fte's was assigned in 2008 to the data processing and analysis unit. This unit is led by Frank de Wolf, Director of the Stichting HIV Monitoring.

The primary activities of the Stichting HIV Monitoring are supported by the members of the office. The office includes the secretariat, financial and personnel administration and control, and communication. It is supervised by the Foundation's controller, Daniëlle de Boer, and an average of 3.66 fte's was assigned to it in 2008. This number has remained constant over the past years.

As of 31 December 2008, the average total number of personnel was 25.67 fte's. Compared to the 26.7 budgeted fte positions, a staffing of 96.1% was reached. In addition, the SHM covers the costs for a total of 6.98 fte's who are appointed in the HIV treatment centres to handle data collection and entry, but who are not staff of the SHM. The average sick leave percentage during 2008 was 1.73.

Database & data management

In 2008 we started collecting data on substance abuse and sexually transmitted infections (STI's). Also, quantitative data on HBV and HCV infections were added to the items that are part of the regular data collection. For the first time, data from children without HIV infection who were born of HIV-infected mothers were added to the data collection.

To be able to enter the new data-items into the SHM database, new data-entry screens were developed. In addition, we improved patients' summaries, graphs and reports, which are generated to benefit the work of treating physicians and data collectors.

The automatic link that allows computerised laboratory data from the hospital information system to be entered directly and anonymously into the SHM database is now operational at the LUMC Leiden, MST Enschede, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam, Slotervaart ziekenhuis Amsterdam and the Isala Klinieken Zwolle. The so-called 'lab link' is in a pilot phase in the St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg and the UMC St. Radboud Nijmegen. Further implementation of lab link at the remaining HIV treatment centres is planned. Procedures have been developed that are instrumental in controlling and validating lab link entered data.

Volume of the data collection

The results of the data collection are summarised in Table 1. The total volume of data collected manually did not increase in 2008. However, a substantial increase of the total data points collected through lab link was achieved. The volume of automated data collection using lab link increased by 86% compared to last year. Lab link data represents 11% of the total volume of lab data, which is 5% more than in 2007.

In 2008 the number of patients registered and monitored increased by 14%. The rise of 3% in the total data collection was slightly lower than last year (4%). This could be explained by the increasing short-term backlog in entry of data. It could, however, also be due to a decrease in available patient data. Less frequent visits to the outpatient clinics and the better health of a large group of HIV-infected persons, thanks to antiretroviral therapy, could account for the slower increase in collected data.

Table 2 shows the backlog in data collection in each HIV treatment centre as the percentage of patients of whom no data were entered in the database for more than 365 days and less than 365. A patients' average number of visits to the treatment centre is used to calculate the date for the expected next visit, taking the average period of time between two visits as a reference. The number of days between the registered and the predicted date of the last visit indicates the data-collection backlog.

In 2008 the long-term backlog in data collection dropped. The short-term backlog increased by 2%. This might be the result of the new approach in data collection and data entry: preference is given to entering follow-up data from patients with the largest backlog of collected data. The long-term backlog found at the VUMC Amsterdam has resulted in a new arrangement with SHM staff recently starting to collect and enter data. The Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam, VUMC Amsterdam, Kennemer Gasthuis Haarlem, MCL Leeuwarden, AZM Maastricht and the UMCU Utrecht were responsible for the short-term backlog. This is related to the limited availability of the data collectors.

Quality control of the data collection

The quality of the collected data was assessed in various ways. Instead of the routine random checks, priority was given to controlling the consistency of data of individual patients. Procedures were developed to ensure that the data with a large impact on end-point analyses was given special attention. Causes of death and comorbidities defined as endpoints were all checked and classified.

As part of the individual coaching programme of the 43 data collectors, at least five patient files of each data collector were selected for quality control. The results

of the checks were discussed with the responsible data collectors and item-specific training was given.

In table 3 the number of verified patient files per selection procedure is summarised. In 2008 the files of 2,149 different patients were checked by the SHM data monitors. Within the framework of the DAD study, 55 patient files were checked for cardiovascular accidents. The causes of death of all 108 patients who died in 2008 were verified and classified. On average, each HIV treatment centre was visited once a month by the SHM data monitor.

The number of patients with files verified increased by 66% in 2008, due to a higher efficiency of quality control procedures and involvement of data collectors next to data monitors.

Training and education

In April 2008 a review day was organised for the data collectors, during which new items of data collecting were discussed and clarified. In the same month a group of data collectors, HIV-consultants, physicians, virologists and other interested parties in the various HIV treatment centres were given a training to learn how to better analyse data in the SHM registration and monitoring database. In December 2008, the SHM's data monitors were trained to recognise descriptions of various infectious diseases.

Monitoring report

Development in the number of registered and monitored persons with HIV

By the end of 2008, a cumulative total of 15,781 patients with HIV infection were registered through the HIV treatment centres (Table 4), an increase of 1,369 (8.7%) in comparison to 2007. AIDS developed in a

cumulative number of 4,344 (27.5%) patients, and 1,394 (8.8%) died; of those, 1,275 died before 2008, 197 in 2008, and 2 in 2009.

In total, 2,132 (13.5%) patients were recorded as lost-to follow-up, as no data were obtained from these patients in 2008. However, given the distribution over the participating HIV treatment centres, it is expected that backlogs in data-entry play a substantial role in the lack of data. Figures for the treatment centres in the VUMC, MCL and AZM are of concern, especially. The number of patients actively monitored up to the end of 2008 rose to 12,374, an increase of 6% in comparison to 2007.

Of the 1,352 patients included in the monitoring of HIV between 1 January 2008 and 1 January 2009, 133 (8.9%) were diagnosed with AIDS, and 13 (1%) died in 2008 (Table 5).

As of 31 December 2008, data from a total of 527 HIV-infected persons, including 15 children, monitored at the Sint Elisabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao, Netherlands Antilles, were included in the SHM database. This is an increase of 223 persons compared to the number in 2007.

As of 31 December 2008, data from a total of 14,149 persons (10,961 [78%] men and 3,188 [23%] women) in the registered HIV population were included in this annual report.

Amongst those newly registered in 2008, 61% also received the diagnosis of HIV in 2008, whereas 14% received the diagnosis in 2007 (Figure 1). At HIV diagnosis, 62% of the women were between 18 and 35 years of age; 6% were younger than 18 years, and 29.5% were older than 35 years. Within the group of men, 42% were between 18 and 35 years of age; 1.4% was younger, and 54.5% were older than 35 years (Figures 2 and 3).

Registration of HIV infected adults

In 2008, out of a total of 15,538 registered persons, 12,139 (78.1%) were men, currently alive and aged 18 years or older. There were 3,399 (21.8%) women. Amongst men, homosexual contact was by far the greatest risk factor (70%), whereas heterosexual transmission was the greatest risk factor for women (88%). The median age at diagnosis was 36.3 (IQR, 30.2-43.3) for men and 30.4 (25.1-36.8) for women. Five percent of the total population had known their HIV status for less than a year. In 27% the infection state had been known for 1 to 5 years, in 27% for 5 to 10 years, and in 30% for more than 10 years.

Of the 1,299 adults who were registered in 2008, 1,085 (84%) were men and 214 (17%) were women. Homosexual contact was still the most frequent risk factor (68%) amongst men and heterosexual contact was the most frequent amongst women (90%). In 2008, the median age at diagnosis was 38.1 (IQR, 30-44.8) in men and 34 (27-40.7) in women. Of the registered persons, 61% had known their HIV status for less than a year, 18.7% for 1 to 5 years, 2.1% for 5 to 10 years, and only 3.1% for more than 10 years.

Registration of HIV-infected children

As of 31 December 2008, 181 children aged 17 years or younger were registered as HIV-positive. Amongst that group, 100 (55.3%) were boys, and 81 (44.7%) were girls. The age at diagnosis was median 2.2 years (IQR 0.6-5.1) for boys and 1.8 years for girls (0.4-4.1). The number of children per year of diagnosis is depicted in Figure 4; most of them were diagnosed with HIV between 1997 and 2005. In 2008, 2 diagnoses were recorded in this age group. Vertical mother-to-child transmission was the route of infection in almost all (85%); apart from that, there were a few cases recorded as sexual transmission. In total, 53% of the infected children were of Dutch origin, and 39.7% were born in sub-Saharan Africa.

Registration of infected pregnant women

In 2008, the total of registered pregnancies increased to 1,622 in 1093 women. In 51% of the cases, HIV was diagnosed before the start of the pregnancy, and it was diagnosed in 46% during the pregnancy. The transmission route of HIV amongst the pregnant women was mostly through heterosexual contact (93%). A majority (60%) of the women originated from sub-Saharan Africa. The median age at the first pregnancy was 29 years (IQR, 24-33). cART was started before the onset of the first pregnancy in 30%, and it was started during the pregnancy in 64%. In 22% of the patients, the duration of the pregnancy was less than 16 weeks; in 75% the duration of pregnancy was between 30 and 43 weeks.

Monitoring of HIV infected adults

The median follow-up of the population of infected adults was 6 years (IQR, 2.6-11.1); for men it was 6.1 years, and for women it was 5.8 years. For children the median follow-up was 6.1 years (IQR, 2.6-11.1). The total follow-up in 2008 in the adult population was 103,510 person years, and for children 922 person years.

Monitoring of treatment

The majority of HIV-infected patients in 2008 lived in the western part of the country; 74% of the patients were being monitored in one of the centres in the Randstad, which comprises the large cities of Amsterdam, The Hague, Rotterdam, and Utrecht.

In 2008, 78.5% percent of the registered infected adults were being treated with cART; 18.9% were not being treated, and in 2.3% this information was unknown (in most cases, this was because the patients were not yet registered).

The median CD4-cell count at the time of HIV diagnosis was 320 cells/mm³ (IQR, 130-530) for the adult population. This number decreased to 203/mm³ (IQR, 90-310)

at the start of cART and then rose again. The course of the median CD4-cell count per treatment category is depicted in Figure 5. The HIV-RNA plasma concentration had a median of 4.8 log₁₀ copies/ml (4.1-5.2) at diagnosis and 4.9 (IQR, 4.3-5.3) at the initiation of cART. Subsequently, the median HIV-RNA load decreased to 1.7 (IQR, 1.7-2.6) and 1.7 (1.7-2.6) at 24 and 48 weeks after the start of treatment, respectively. In Figure 6, the percentage of patients in whom the HIV-RNA load was less than 500 copies/ml is depicted by treatment category. After the start of cART, levels of HIV-RNA in plasma fell to <500 copies/ml in 80 to 90% of the antiretroviral therapy-naïve patients. In 87.0% of the treated population, the most recent measured HIV-RNA plasma concentration was lower than 500 copies/ml; in 8.6% the concentration was higher, and in 4.4% the concentration of HIV-RNA in the blood was not known.

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

The AIDS incidence in the cART-treated population has decreased since the introduction of cART in 1996 from 14.7 (95% CI, 11.9-18.1) per 100 person-years of follow-up to 1.25 (1.08-1.63) in 2007. The overall mortality rate in the treated group also decreased from 4.6 (95% CI, 3.0-6.5) in 1996 to 1.15 (0.94-1.40) in 2007.

Monitoring of resistance

Data were obtained regarding the results of genotyping of the HIV reverse transcriptase and protease gene from

four out of six virology laboratories involved in the monitoring of resistance. A total of 7,347 sequences were collected (Table 7); 629 of those were collected in 2008.

In 44 (6.5%) of the 675 patients with a recent infection in or after 2002, one or more resistance-associated mutations was found. Similarly, 127 (8.0%) of the 1,592 patients with a recent diagnosis had at least one mutation. In 2008, of the 185 newly diagnosed patients, 14 (8%) were resistant, whereas 8 (10%) of the 81 recently infected patients were resistant.

In total, 629 sequences obtained in 2008 were available for analysis. Of these sequences, 142 (23%) harboured at least one resistance-associated mutation. Of these 142 sequences with resistance, 100 (70%) harboured mutations associated with resistance to NRTIs, 33 (23%) had mutations against PIs, and 80 (56%) had mutations against nNRTIs.

Monitoring of HBV and HCV co-infections

Infection with HBV or HCV can cause hepatic cirrhosis, hepatic fibrosis, and hepatocellular carcinoma. In combination with HIV, the course of such diseases is probably accelerated. Therefore, HBV and HCV are monitored in the HIV-infected population over time. In 2007, a chronic co-infection with HCV was found in 11.4% of patients with HIV, and 8.7% had a co-infection with HBV; 1.3% had a co-infection with both HCV and HBV. Of the patients with HBV co-infection, hepatic fibrosis developed in 9.9%, and hepatic cirrhosis developed in 4.8%; hepatocellular carcinoma was found in 0.2%. For patients co-infected with HCV, figures were 12.5%, 6.1% and 0%, respectively.

Registration and monitoring in Curaçao

The registration and monitoring of HIV-infected persons being followed in the St. Elisabeth Hospital in Willemstad, Curaçao, was continued during the past year. Data on

2008 were entered in the database in February 2009 and results from the monitoring in the Netherlands Antilles will be presented in 2009. In total, 527 patients, 512 adults and 12 children are registered; 167 were included in 2008.

Sample collection

Since the start of the ATHENA project in 1996, a total of 307,127 plasma samples from patients in follow-up have been stored in the microbiological laboratories at or associated with the HIV treatment centres. This sample collection is exceptionally valuable for clinical epidemiologic research, especially that involving resistance development over the course of time and that involving the response of subtypes of HIV-1, other than the most common subtype B, to antiviral therapy. Results of such research is meaningful both for the quality of care of individual patients and for public health.

Amsterdam Cohort Studies

The Amsterdam Cohort Studies (ACS) on HIV and AIDS were started amongst homosexual men in 1984 and amongst drug users in 1985. The ACS were started with the purpose of making epidemiologic, pathogenetic, and clinical research on HIV and AIDS possible, thereby contributing to the worldwide fight against HIV/AIDS. The realization of these studies has been a collaboration involving the Sanquin Blood Supply Foundation, the Municipal Health Service of Amsterdam, the Academic Medical Hospital of the University of Amsterdam, and the University of Utrecht. For 2 years, the SHM has been responsible for governing and administering the ACS. The financing of the ACS is accomplished through a combination of contributions of the participating institutes and the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). The ACS is unique, because it allows

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

Registration programme

Changes in effectiveness of first-line cART over time

Short-term immunologic and virologic outcomes were studied for first-line cART, and differences in time to change of the initial regimen were analysed. It appeared that the short-term virologic outcome improved over calendar years; the plasma HIV-1 RNA concentration after 36 weeks of cART was below 1000 copies/ml in 80% in patients starting in 1996 compared to 89% in patients starting in 2002 and 95% in 2007.

Over time, a higher percentage of patients managed to suppress plasma HIV RNA concentration to <50 copies/ml. In 83% of patients starting cART in 2007, plasma HIV-1 RNA concentration at 36 weeks was below 50 copies/ml. These results might be because of improved HIV care in more recent calendar years, e.g., the introduction of new, more virologically effective, and less toxic drugs with a low pill burden, therapeutic drug monitoring, and genotypic resistance-guided HIV treatment decisions for patients with >1000 copies/ml. If patients stayed continuously on cART, the percentage of patients with a plasma viral load <50 copies/ml was high (approximately 93%), whilst the percentage

of patients with a load ≥ 500 copies/ml after more than 48 weeks of cART was low, fluctuating between 1% and 2% of patients. Keeping HIV RNA levels at low levels is important, since levels higher than 1000 copies/ml are strongly associated with less restoration of CD4 cells in patients on uninterrupted cART, in selection of resistant virus strains, and in progression of disease. The evidence from other studies that patients with lower viral loads are less likely to transmit HIV infection to others, together with the low percentage of patients on cART with a high level of viraemia as mentioned in this chapter, may partly explain the low level of resistant transmitted virus. The percentage of patients ≥ 50 years of age who maintained viral suppression < 50 copies/ml was higher compared to patients < 50 years, indicating that older patients are more adherent to cART, as has been shown by other studies.

Toxicity is the most frequently registered reason for interrupting or stopping treatment with certain anti-retroviral drugs in a cART regimen. The incidence of toxicity-driven changes is highest in the first 3 months after the start of cART and was significantly less amongst patients starting cART between 2002 and 2007 compared to those starting before 2002. As in other studies, women were more likely to discontinue antiretroviral drugs because of toxicity than were men. Apart from toxicity leading to therapy changes, a number of comorbidities and adverse events is also routinely collected, independent of whether therapy is stopped. The incidence of all routinely collected comorbidities and adverse events such as hepatic steatosis, lipodystrophy, myocardial infarction, osteoporosis, diabetes mellitus, cerebrovascular accident, non-AIDS malignancy, hypertension peripheral neuropathy, renal insufficiency and sexual problems, but not rash, increased with older age.

The increasing number of older patients living with HIV-1 might explain the increasing trend with more

recent calendar years of comorbidities such as non-AIDS malignancy, osteoporosis, renal insufficiency, and hepatic steatosis. Serious adverse events like cardiovascular disease, osteoporosis, malignancies, and renal disease are traditionally associated with older age in the general population. However, the higher number of patients of older age living with HIV alone does not completely explain the trend of certain adverse events to increase during more recent calendar years. In comparison to HIV-negative individuals, HIV-infected patients have a higher rate of fatal and non-fatal non-AIDS events when adjusted for age and other risk factors. This has led to the hypothesis that HIV is associated with an accelerated aging process, further supported by a study showing an increased frailty amongst HIV-infected patients compared to uninfected individuals. Frailty has not been clearly defined, but it describes a state of increased functional impairment (such as exhaustion, low activity level, weakness, slowed walking speed, and weight loss) associated with an increased risk of morbidity and mortality. Chronic activation of inflammatory pathways through HIV infection and drug toxicities may lead to increased levels of D-dimer (anti-coagulant marker) and IL-6 (inflammation marker), which are associated with frailty in older HIV-negative people and with cardiovascular disease. Finally, the incidence of serious fatal and non-fatal non-AIDS events is higher when CD4 cell counts are lower. To reduce the incidence of serious non-AIDS events, it is therefore important to start cART in a timely manner to suppress plasma viral load to undetectable levels, to allow patients to have low CD4 cell counts for as little time as possible, and to identify patients at risk for specific comorbidities.

In cases where cART was started when CD4 counts were still high (≥ 350 cells/mm³), CD4 counts after 5 years of continuous cART approximated the levels seen in an uninfected population. Normal CD4 levels were

reported to be 1050, 840, and 800 cells/mm³ for women, heterosexual men, and MSM, respectively, with likely geographic variation in normal CD4 ranges. Patients ≥50 years of age experienced smaller increases in CD4 count, as shown previously and in other studies. This could not be attributed to differences in adherence. The increase in CD4 cell count was especially limited in patients ≥50 years starting cART with <50 CD4 cells/mm³. Normal CD4 ranges in older individuals are reported to decrease with older age, possibly due to reduced thymic output. Therefore, older individuals might benefit most from the recent change in treatment guidelines that recommends starting antiretroviral therapy before CD4 cell numbers have dropped below 350 cells/mm³. To achieve this, it is necessary to diagnose HIV infection at an earlier stage of infection.

Resistance

Our 2008 update shows that since 2001 in 5.8% (CI 4.0-8.0) of the recently infected patients in the Netherlands, drug resistance-associated mutations in the HIV reverse transcriptase and protease genes have been found. Intermediate or high-level resistance was found against at least one protease inhibitor in 0.7%, one NRT inhibitor in 2.5%, and one NNRT inhibitor in 0.9%. Overall, the prevalence of intermediate or high-level resistance to at least one antiretroviral drug was 3.2%. Intermediate or high-level resistance to all three drug classes has been registered in only two patients, one infected in late 2004 or early 2005 and the other at the end of 2007.

Amongst patients newly diagnosed since 2001, 8.1% resistance was found. Intermediate or high-level resistance to protease inhibitors was found in 0.5%, to NRT inhibitors in 2.4%, and to NNRT inhibitors in 2.3%. Overall, 4.3% of the newly diagnosed patients had intermediate or high-level resistance to one antiretroviral drug. Again, two patients had high-level resistance to drugs from all three classes. The annual proportion of

pre-treated patients who failed on cART declined from 49% in 1997 to 10% in 2008 and increased in therapy-naïve patients from 6 to 9%. Resistance was found in 88.1% of the pre-treated patients and in 61.3% of those who were therapy-naïve. The nature of resistance observed per calendar year followed the introduction and prescription of antiretroviral drugs over time. Although the proportion of patients with resistance when experiencing therapy failure has decreased slightly, the absolute number is increasing.

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

cART and treatment response in pregnant women

The virologic efficacy of cART started before and during pregnancy was studied in 754 HIV-infected pregnant women. Only first-time pregnancies between 1 January 1998 and 1 June 2008 occurring after the mother was diagnosed with HIV were included in the analyses.

Overall, 82% of the women delivered a baby. Most women delivered with undetectable HIV RNA plasma levels. Women who initiated cART during their pregnancy had significantly higher HIV RNA plasma levels in the first two trimesters of the pregnancy than women who initiated cART before they became pregnant, but the HIV RNA plasma levels in both groups reached the same level at the time of delivery. cART drug combinations included nelfinavir or nevirapine and

lopinavir/ritonavir in the most recent year and were well tolerated during pregnancy.

Since current guidelines recommend the start of cART between weeks 20 and 28, the decline in HIV RNA levels was strongest during that period. A decline in HIV RNA levels was also seen amongst women who were already on cART, but this decline was not as strong relative to that seen in women who initiated cART during their pregnancy. This decline among women who were already using cART probably reflects a change in cART regimen to a more effective or a more preferable combination in pregnancy. Despite the strong decline in HIV RNA plasma levels among pregnant women receiving cART, 30% to 36% still had a detectable viral load during delivery. Interestingly, this percentage was lower among women who initiated cART during their pregnancy. Of the women with a detectable viral load at time of delivery, 11% delivered vaginally.

Causes of death

Since 1996, the overall mortality in the HIV-infected population in the Netherlands has declined slightly to the present level of just above 1 death per 100 person-years of follow-up. This seemingly contradicts the sharp decline observed in the cART-treated population. However, this decline in mortality was only apparent in the pre-treated population, which constituted a mere 16% of the total HIV-infected population. Also, the decline in mortality in the cART-treated population should be interpreted with care; it is partly due to a survival effect in which patients who do not die contribute to the total number of person-years in each calendar year, whereas patients who die contribute only to the number of deaths in one year.

Also, the incidence of AIDS was approximately 1 case per 100 person-years of follow-up. There appeared to be a decline in incidence of AIDS after 2000, but this might,

in part, have been due to a backlog in registration of AIDS-defining events.

Of all 979 deaths after the start of cART, 61% had non-AIDS-defining causes. Non-AIDS-defining causes of death (in particular, death following a non-AIDS-defining malignancy) comprised the largest category in patients who had been on cART for a longer period of time (more than 4 years). As treatment has turned HIV infection into a chronic disease, causes of death in the aging HIV-infected population have come to resemble more closely those seen in the general population; this is reflected in an increasing incidence of death due to non-AIDS-defining malignancies and cardiovascular complications with longer time on cART, as well as the higher proportion of deaths due to malignancy and cardiovascular complications found after 1 January 2004 in our cohort of treated patients and in other cohorts. However, we also found that the incidence of non-AIDS-defining cancer and cardiovascular disease in HIV-infected patients after starting cART is higher than in the general population.

There is an association of a lower latest CD4 count with an increased risk of a non-AIDS-defining cause of death indicating that immunodeficiency may play a role in the risk of fatal non-AIDS events, albeit to a lesser extent than in death due to AIDS. A trend toward a higher incidence of death due to non-AIDS causes was found in patients with a higher plasma viral load. We are currently collaborating with a large number of observational cohorts in Europe, as well as in the USA and Canada, to reach sufficiently large numbers of patients in follow-up that are needed to confirm this association and to determine whether this trend is independent of that of an increased risk of non-AIDS death with higher CD4 counts. Unpublished data from the SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) study suggest that, in deaths due

to cardiovascular, hepatic, and renal disease, the effect of latest viral load might be independent of latest CD4 count. Taken together, these results suggest that to reduce mortality in HIV-infected patients further it would be beneficial to start cART at an earlier stage, e.g. 350 cells/mm³. We and others have shown that restoration of CD4 counts to levels seen in the uninfected population can be achieved, but it involves long continuous use of cART.

Apart from immunodeficiency and HIV infection itself, lifestyle, older age, exposure to certain antiretroviral drugs or drug classes, and co-infection may also play a role in premature deaths. These are each separate effects on the incidence of serious diseases, and it will be a challenge for future studies to disentangle them to gain a better understanding of the mechanisms of the diseases.

Differences in morbidity and mortality and, especially, causes of death within the time frame of 10 years following the start of cART were evaluated by comparing antiretroviral therapy-naïve groups of patients according to their CD4 cell count at start of cART. All-cause mortality 10 years after starting cART was 10.6%, with 3.7% for HIV-related causes, 5.5% for non-HIV-related causes, 1.3% for deaths of unknown cause, and 0.1% for antiretroviral (ARV) therapy-related causes. The major cause of death during the first 7 years after starting cART was HIV-related; after that period, non-HIV-related mortality was the major cause. There was no significant difference in the proportion of specific causes of death before and after 1 January 2004, except for deaths related to cardiovascular complications and suicide, both of which were more frequent in or after 2004. The overall incidence of cancer-related death after starting cART was five times higher than the age- and gender-standardized incidence in the general Dutch population, and the incidence of non-

AIDS-defining cancers was two times higher amongst the HIV-infected population.

When CD4 counts before start of cART were less than 100 cells/mm³, the hazard ratios for death increased rapidly with lower counts. When the counts were higher than 100 cells/mm³, a monotone trend was observed for a lower hazard of death, with increasing counts at the start of cART. There was no effect of baseline HIV RNA levels on the hazard of death within 3 years of starting cART. Patients with symptomatic HIV had a hazard two times higher for death than those without AIDS, and those with AIDS had a hazard four times higher. Patients with progressive multifocal leucoencephalopathy or non-Hodgkin's lymphoma (including primary brain lymphoma) were at the highest risk of death compared to patients with other AIDS-related events.

Immune response of HIV-1 infected children on cART

The life expectancy of HIV-infected children, as of adults, has been dramatically improved since cART became generally available. Children have a better capacity for CD4 cell reconstitution than adults, which has been linked to a higher thymus function. With age, the absolute CD4 cell count decreases, and the immune response varies. Together, these variables complicate evaluation of the immune response amongst HIV-1-infected children on cART. Young children (<2 years of age) had significantly higher CD4 cell counts compared to older children (aged 2 through 13 years). Younger children showed a faster increase in CD4 cells after cART initiation.

The CD4 cell percentages are probably a better marker for comparing the immunologic response after cART between children of different ages. When CD4 percentages were taken as a marker for immune response, older children had significantly higher baseline per-

centages and a stronger increase after cART initiation compared to younger children.

The children who were older than 2 years when starting cART were more likely to achieve an undetectable viral load than the younger children. Older children had lower HIV RNA levels at start of cART initiation and also at 24 weeks after the start of cART. Higher CD4 percentage at baseline and during the first year on cART is likely to be a result of the higher virologic suppression in the group of older children.

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

Impact of HBV and HCV co-infection on the progression to AIDS and death

In total, 25% of the HIV-HCV and 11% of the HIV-HBV co-infected patients died during follow up. Compared to HIV mono-infected patients, the risk of dying from all-causes was highest amongst patients who were co-infected with HCV, whereas HBV was not associated with an increased risk of dying. Both HBV and HCV co-infection were not associated with progression to AIDS. A higher proportion of the deaths reported in Athena has been liver-related in recent years, implying that the higher risk of all-cause mortality could be explained by the increased risk of dying from liver disease in co-infected patients.

HBV co-infection did not increase the risk of dying. This might be explained by the use of lamivudine to suppress HBV, which is also effective in suppressing HIV.

Death and AIDS

Using a prognostic model for predicting survival

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

The overall mortality rate in the HIV-infected population in the Netherlands has slightly declined since 1996 to 1.17 (95% CI 0.84-1.58) deaths per 100 person-years of follow-up. Mortality rates in the cART-treated population have declined over time to a level similar to those in the total infected population. In the therapy-naïve population, mortality was lower than in the therapy-experienced population, that is, 1.18 (1.08-1.30) compared to 2.31 (2.06-2.59) per 100 person years of follow-up after 2000.

The average AIDS incidence in the total group since 1996 was 2.5 (2.39-2.61) per 100 person years of follow-up, declining from 9.1 (8.0-10.2) in 1996 to 1.4 (1.1-1.6) in 2007. The incidence of new AIDS diagnoses after start of cART declined from 14.7 (11.9-18.1) in 1996 to 1.25 (0.93-1.42) in 2007.

Impact of cART on the HIV-1 epidemic in the Netherlands

Based on the mathematical model we developed in close collaboration with the department of Infectious Disease Epidemiology of Imperial College (London, UK), we updated our analysis on the separate impact of risk behaviour, HIV testing behaviour, and cART on the HIV epidemic in MSM in the Netherlands and investigated the contribution of these factors on the epidemic amongst those in the Netherlands who are at risk for acquiring HIV through heterosexual contact.

Results confirm the ongoing expansion of the HIV epidemic amongst MSM, and scenario analyses show

that reducing risk behaviour especially to levels seen just after the HIV epidemic started in the 1980s would have a major effect in containing the epidemic amongst MSM again. Testing for HIV antibodies within a shorter period after infection would have the greatest effect on decreasing the spread of HIV amongst the heterosexual risk group, where presently no epidemic spread is found.

Quality of HIV care in the Netherlands

To measure the quality of HIV care in the Netherlands, a survey among AIDS-treating physicians was initiated by the Netherlands Association of AIDS Treating Physicians (Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren, NVAB), the Netherlands Associations for Internal Medicine (Nederlandse Internisten Vereniging, NIV) and the Netherlands Association for Paediatrics (Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, NVK). This survey is carried out by the Stichting HIV Monitoring, and data were collected during the last 2 to 3 months of 2008.

All physicians and HIV nurses who contribute to health care of HIV-infected patients were invited to participate in an internet-based questionnaire with sections specifically aimed at AIDS-treating physicians, medical microbiologists, pharmacologists, and HIV nurses. The site coordinating physicians of each separate HIV treatment centre were asked specific questions about the way HIV care is organised. Overall, a response rate of 76% of the invited participants was achieved, with a 100% response rate for these site coordinating physicians. Currently, the data collected through these questionnaires are being prepared for further analyses, and results are expected by the end of 2009.

Recommendations

A comprehensive description of the results of the 2008 registration programme can be found in the 2008 scientific report of the SHM (www.hiv-monitoring.nl).

On the basis of the reported results, recommendations were made in December 2008 for improved data collection, especially with respect to factors that are predictive of delaying HIV testing and entry into care, the monitoring of the heterosexual epidemic in the Netherlands, the timely start of cART, and the monitoring of resistance.

In addition, it is recommended that the SHM should stress the collection of data regarding non-AIDS-related morbidity and mortality, since the infected population is getting older and will experience chronic antiretroviral treatment for long periods of time.

Moreover, the trend to start cART earlier in infection emphasises the need to achieve better insight into HIV co-morbidity and co-mortality. The SHM is actively involved in a number of large international collaborations focusing on studies of possible relationships between chronic HIV infection and development of non-AIDS-related diseases and the increase in non-AIDS-related causes of death.

Managerial developments

Changes in the composition of the SHM Governing Board

As from October 2008, two members of the Board stepped down:

- Drs. M.A.J.M. Bos treasurer of the Stichting HIV Monitoring and member from the Zorgverzekeraars Nederland (Dutch Health Insurers).
- Drs. M.I. Verstappen, member from GGD Nederland (regional health authority).

Two new members were appointed in 2008:

- Dhr. H.G.P.M. van Rooij, arts, member from the HIV Vereniging Nederland

- Drs. A.J. Lamping, member from Zorgverzekeraars Nederland. Drs. Lamping succeeded Drs. Bos as the treasurer of the Stichting HIV Monitoring.

Collaborations

National collaboration

Data on registration of new HIV infections within the framework of the national HIV registration and surveillance programme were received and coordinated by the Centre of Disease Control (CIb, head Professor Roel A. Coutinho) of the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM).

The activities of the SHM are obviously associated with the activities of the CIb in regard not only to HIV but also to other sexually transmitted diseases, HBC and HCV, and infectious diseases such as tuberculosis. CIb-RIVM and SHM have reached an agreement for the exchange of data collected through the SHM framework for surveillance purposes carried out by the CIb-RIVM, and a contract was signed at the beginning of 2009.

International collaboration

WHO-European Regional Office

In 2008, the SHM continued international activities to support the implementation of monitoring systems. At the request of the Georgian office of the WHO, the SHM trained one of the staff members of the National AIDS Centre of Georgia especially with regard to the logistics of HIV monitoring.

DIDE

DIDE stands for Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE) and is part of the Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK (Professor Brian Spratt, Professor Sir Roy Anderson, Professor Geoffrey Garnett and Dr Christophe Fraser). The DIDE and the SHM have had an agreement regarding

scientific collaboration since 2002; the focus is the DIDE's statistical and mathematical support of the SHM for analysis of observational cohort data and execution of the HIV registration programme. An important goal of the DIDE research programme is to gain more insight into the interplay of variables that determine the typical progress of infection in a host, as well as into those variables that determine the progress of infection in a particular population. To provide answers to such questions, necessary techniques include the study of the qualities of nonlinear differential equations, organisation and management of large-scale field studies into transmission and control of an infection in populations, and analysis of large data sets. During 2008, work on the influence of cART on the course of the HIV epidemic amongst the heterosexual risk group continued. Studies on HIV transmission networks continued, and studies on the impact of super-infection and episodes of viraemia on the course of the HIV infection were largely finalised.

ART CC

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

DAD

This collaboration with several different observational clinical cohorts focuses on the early recognition of adverse events, amongst which cardiovascular problems, liver and renal diseases that could result from HIV treatment with antiretroviral agents. Professor D.J. Lundgren (Department of Infectious Diseases, Hvidovre

Hospital, Copenhagen, Denmark) coordinates the study, and Prof Dr Peter Reiss (Department of Internal Medicine, AMC, Amsterdam) is the principal investigator for ATHENA/SHM.

EuroSIDA

EuroSIDA is a long-standing collaboration involving a few European HIV hospitals, including the AMC for the Netherlands. By request of the principal investigator of EuroSIDA, Prof Dr Peter Reiss, the SHM performs data collection on behalf of the AMC for EuroSIDA.

COHERE

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

A total of 33 cohorts representing 30 different European countries have agreed to contribute data collected over a period of many years from 6,500 paediatric and 250,000 adult patients, plus 28,000 mother-infant pairs. Two Regional Co-ordinating Centres have been established; one is located in Bordeaux and one in Copenhagen. The French Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS), the Danish fund Augustinas, and the SHM funded COHERE's activities in 2008.

In addition to the paper on the effect of age on the response to cART, published in 2008, a number of studies has been set-up:

- a. The development of HIV-related lymphomas since the introduction of cART. This project won a Swiss Bridge Award of €156,000 in October 2006, and it analysed the changes in the incidence

of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and Hodgkin's disease (HD).

- b. The risk of triple-class virologic failure in therapy-naïve patients starting cART (PLATO 2). The project's aim was to study patients with extensive triple class virological failure (ETCF) with a description of the incidence and prevalence of ETCF, the changes in viral load, and drug history.
- c. The impact of HCV co-infection on HIV treatment outcomes.

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

A pre-condition for a financial contribution from the Stichting HIV Monitoring and the ANRS to COHERE was that the Executive and Steering Committees would seek financing from the European Union. An important step toward that goal was COHERE's acceptance as part of the European Coordinating Committee for the Integration of Ongoing Coordination Actions (CAs) Related to Clinical, Virologic and Epidemiologic HIV Research: EUROCoord.

EUROCoord consists of four Coordination Actions that are financed for a four-year period through the sixth framework of the European Union: CASCADE, EuroHIV resistance, EuroSIDA, and PENTA/ECS. The principal investigators of those four CAs formed a committee, together with the chairman of COHERE, with the following tasks:

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

SHM samen.

Composition

stelling

n of the SHM

Bestuur Stichting HIV Monitoring / Governing Board of the SHM

Name	Position	Affiliation
Prof. S.A. Danner	Chairman	NVAB
Drs. M.A.J.M. Bos	Treasurer	Zorgverzekeraars Nederland (until October 2008)
Prof. R.A. Coutinho	Observer	RIVM
Prof. J. Goudsmit	Member	AMC-UvA
Prof. L.J. Gunning-Schepers	Member	NFU
Dr. D.J. Hemrika	Secretary	NVZ
Drs. A.J. Lamping	Treasurer	Zorgverzekeraars Nederland (from October 2008)
Dhr. H.G.P.M. van Rooij, arts	Member	HIV Vereniging Nederland
Drs. M.I. Verstappen	Member	GGD Nederland (Until October 2008)

Adviesraad / Advisory Board

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

Werkgroep Stichting HIV Monitoring / Working group Stichting HIV Monitoring

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

Reviewers / Reviewers

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

Personeel Stichting HIV Monitoring / Personnel SHM

Position	Name
Director Stichting HIV Monitoring	Dr. F. de Wolf
Research - seniors	Drs. L.A.J. Gras Dr. A.I. van Sighem Dr. Ir. C. Smit
Research - PhD students	Drs. D.O. Bezemer Drs. A.M. Kesselring Drs. S.Zhang
Patient Data & Quality Control - Manager	Drs. S. Zaheri
Patient Data & Quality Control - Registration	R.F. Beard
Patient Data & Quality Control - Data collectors	M. van den Akker (from April 2008) Y.M. Bakker M. Broekhoven-van Kruijne 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
Patient Data & Quality Control - Datamonitors	Drs. S. Grivell Drs. M.M.J. Hillebregt Drs. B. Slieker Ing. E.C.M. Verkerk (until September 1, 2008) V. Kimmel Msc. (from October 15, 2008) Drs. J.M. van der Heijden (from October 1, 2008)
Patient Data & Quality Control - Monitor assistants	R.A. van den Berg (from August 11, 2008) C.A.H. Welling (from March 1, 2008) M.A. Wiewel (from August 4, 2008)
Office, Administration, Communication - Manager	D. de Boer
Office	M.M.T. Koenen (from June 9, 2008) Drs. G.E. Scholte
Administration- personnel & administration	I.H.M. de Boer Drs. H.J.M. van Noort
Communication	Drs. D.N. de Gouw (until June 1, 2008) Drs. S.M.H. Huiberts (from June 5, 2008)

Tabellen e

Tables and

en figuren

d figures

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

Table 1: Data collection results 2004-2008

HIV treatment centre	>365 days		<365 days	
	2008	2007	2008	2007
MC Alkmaar	4%	1%	13%	7%
Flevoziekenhuis Almere*	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
AMC Amsterdam	2%	2%	13%	19%
OLVG Amsterdam	1%	2%	7%	8%
Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam	2%	2%	32%	26%
St. Lucas Andreas Ziekenhuis Amsterdam	1%	0%	4%	39%
Stichting MC Jan van Goyen Amsterdam	2%	0%	16%	20%
VUMC Amsterdam	30%	59%	35%	31%
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	3%	0%	27%	19%
HagaZiekenhuis (Leyenburg) Den Haag	2%	0%	9%	11%
MC Haaglanden (Westeinde) Den Haag	1%	24%	29%	22%
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	5%	6%	16%	8%
Medisch Spectrum Twente Enschede	0%	1%	20%	7%
UMCG Groningen	3%	0%	30%	28%
Kennemer Gasthuis (EG) Haarlem	1%	0%	58%	28%
Medisch Centrum Leeuwarden	3%	23%	41%	23%
LUMC Leiden	0%	0%	6%	5%
AZM Maastricht	8%	3%	38%	39%
UMC St. Radboud Nijmegen	5%	1%	27%	17%
Erasmus MC Rotterdam	2%	1%	21%	58%
Maasstad Ziekenhuis Rotterdam	1%	1%	30%	17%
St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	2%	1%	6%	22%
UMCU Utrecht	2%	0%	51%	12%
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	1%	2%	9%	14%
Isala klinieken (Sophia) Zwolle	1%	2%	16%	20%

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

* data collection has not yet started

Selection criteria for quality checks	2008	2007	2006	2005	2004
inconsistencies adverse events data	1,056	30	69	1	0
inconsistencies in antiretroviral data	209	1	18	3	0
inconsistencies in baseline data	116	362	97	161	0
priority analyses baseline data	0	207	0	0	0
inconsistencies in CDC events data	257	122	289	0	0
inconsistencies in co-medication data	2	7	17	0	0
inconsistencies in laboratory data	93	18	5	0	0
Subtotal consistency checks	1,733	747	495	165	0
Random selection					
random selection of adverse events data	0	2	1	0	0
random selection of antiretroviral data	8	3	13	6	0
random selection of baseline data	0	52	17	7	1
random selection of CDC events data	1	2	11	0	0
random selection of co-medication data	0	0	2	0	0
random selection of all patient data	2	1	17	87	118
random selection of data from last year of follow-up	0	0	38	126	203
Subtotal random selection	11	60	99	226	322
Checks morbidity and causes of death					
pregnancies	1	0	129	10	0
total cardiovascular accidents:	55	92	151	108	45
myocardial infarction	16	17	31	33	14
coronary angioplasty/stenting	13	10	35	12	5
coronary artery by-pass grafting	1	0	5	4	5
diabetes mellitus	19	40	55	37	16
stroke	6	25	25	22	5
causes of death 100% of cases	108	128	164	27	1
Subtotal checks morbidity and causes of death	164	220	444	145	46
Subtotal personal coaching of data collectors	241	268	216	0	0
Total number of patients' files checked	2,149	1,295	1,254	536	368
Increase	66%	3%	179%	19%	

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

Hospital		Total		Alive		Dead		AIDS		Follow-up 2008		Lost to follow-up		Dead before 2008	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Adults</i>															
MCA	Alkmaar	209	1.3	192	91.9	17	8.1	56	26.8	162	77.5	32	15.3	15	7.2
AMC	Amsterdam	2,306	14.6	2,090	90.6	216	9.4	689	29.9	1,875	81.3	228	9.9	203	8.8
VUMC	Amsterdam	414	2.6	363	87.7	51	12.3	132	31.9	142	34.3	223	53.9	49	11.8
OLVG Oosterpark	Amsterdam	2,194	13.9	1,997	91	197	9	621	28.3	1,815	82.7	199	9.1	180	8.2
OLVG Prinsengracht	Amsterdam	41	0.3	9	22	32	78	30	73.2	0	0	9	22	32	78
Slotervaart Zkh	Amsterdam	770	4.9	672	87.3	98	12.7	244	31.7	609	79.1	68	8.8	93	12.1
St MC Jan van Gooyen	Amsterdam	462	2.9	439	95	23	5	75	16.2	417	90.3	26	5.6	19	4.1
Sint Lucas Andreas Zkh	Amsterdam	223	1.4	199	89.2	24	10.8	83	37.2	185	83	16	7.2	22	9.9
Rijnstate Zkh	Arnhem	455	2.9	410	90.1	45	9.9	114	25.1	369	81.1	43	9.5	43	9.5
MCH Westeinde	Den Haag	613	3.9	568	92.7	45	7.3	156	25.4	487	79.4	84	13.7	42	6.9
Haga Zkh Leyenburg	Den Haag	557	3.5	514	92.3	43	7.7	173	31.1	410	73.6	106	19	41	7.4
Catharina Zkh	Eindhoven	359	2.3	346	96.4	13	3.6	66	18.4	304	84.7	45	12.5	10	2.8
MST	Enschede	336	2.1	298	88.7	38	11.3	95	28.3	264	78.6	40	11.9	32	9.5
UMCG	Groningen	600	3.8	557	92.8	43	7.2	179	29.8	490	81.7	72	12	38	6.3
Kennemer Gh	Haarlem	296	1.9	262	88.5	34	11.5	81	27.4	239	80.7	26	8.8	31	10.5
MCL	Leeuwarden	191	1.2	173	90.6	18	9.4	44	23	121	63.4	55	28.8	15	7.9
LUMC	Leiden	455	2.9	422	92.7	33	7.3	123	27	379	83.3	46	10.1	30	6.6
AZM	Maastricht	567	3.6	491	86.6	76	13.4	136	24	305	53.8	191	33.7	71	12.5
UMC Sint Radboud	Nijmegen	467	3	417	89.3	50	10.7	142	30.4	384	82.2	40	8.6	43	9.2
Erasmus MC	Rotterdam	1,630	10.3	1,492	91.5	138	8.5	437	26.8	1,292	79.3	210	12.9	128	7.9
Maasstad Zkh	Rotterdam	318	2	303	95.3	15	4.7	76	23.9	288	90.6	19	6	11	3.5
Sint Elisabeth Zkh	Tilburg	671	4.3	638	95.1	33	4.9	155	23.1	553	82.4	89	13.3	29	4.3
UMCU	Utrecht	1,119	7.1	1,024	91.5	95	8.5	320	28.6	871	77.8	164	14.7	84	7.5
Zkh Walcheren	Viissingen	90	0.6	82	91.1	8	8.9	27	30	67	74.4	15	16.7	8	8.9
Isala Klinieken locatie Sophia	Zwolle	248	1.6	240	96.8	8	3.2	41	16.5	224	90.3	19	7.7	5	2
Total adults		15,591	98.8	14,198	91.1	1,393	8.9	4,295	27.5	12,252	78.6	2,065	13.2	1,274	8.2

Table 4: Total number of HIV-infected patients followed at the HIV treatment centres in the Netherlands and the Netherlands Antilles and registered and monitored on 31 December 2008 by SHM

Hospital	Total		Alive		Dead		AIDS		Follow-up 2008		Lost to follow-up		Dead before 2008		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>Children/adolescents</i>															
Emma Kinderziekenhuis AMC	Amsterdam	57	0.4	57	100	0	0	16	28.1	54	94.7	3	5.3	0	0
Beatrix kliniek	Groningen	9	0.1	9	100	0	0	2	22.2	3	33.3	6	66.7	0	0
Erasmus MC Sophia	Rotterdam	65	0.4	64	98.5	1	1.5	20	30.8	43	66.2	21	32.3	1	1.5
<i>Wilhelmina Kinderziekenhuis</i>															
UMCU	Utrecht	59	0.4	59	100	0	0	11	18.6	22	37.3	37	62.7	0	0
Total children and adolescents		190	1.2	189	99.5	1	0.5	49	25.8	122	64.2	67	35.3	1	0.5
<hr/>															
Total adults, children, adolescents		15,781	100	14,387	91.2	1,394	8.8	4,344	27.5	12,374	78.4	2,132	13.5	1,275	8.1
<hr/>															
<i>Curaçao</i>															
SEHOS	Willemstad	512	97.2	428	83.6	84	16.4	118	23	342	66.8	93	18.2	77	15
SEHOS kinderkliniek	Willemstad	15	2.8	7	46.7	8	53.3	5	33.3	13	86.7	1	6.7	1	6.7
Total SEHOS		527	100	435	82.5	92	17.5	123	23.3	355	67.4	94	17.8	78	14.8

Table 4 continued: Total number of HIV-infected patients followed at the HIV treatment centres in the Netherlands and the Netherlands Antilles and registered and monitored on 31 December 2008 by SHM

HIV Treatment Centre		Total		Alive		Dead		AIDS		Follow-up 2008	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Adults</i>											
MCA	Alkmaar	30	2.2	29	96.7	1	3.3	4	13.3	29	96.7
AMC	Amsterdam	138	10.2	138	100	0	0	12	8.7	138	100
VUMC	Amsterdam	37	2.7	36	97.3	1	2.7	1	2.7	37	100
OLVG Oosterpark	Amsterdam	173	12.8	170	98.3	3	1.7	18	10.4	173	100
Slotervaart Zkh	Amsterdam	35	2.6	35	100	0	0	1	2.9	35	100
Stichting MC Jan van Goyen	Amsterdam	30	2.2	30	100	0	0	2	6.7	30	100
Sint Lucas Andreas Zkh	Amsterdam	35	2.6	34	97.1	1	2.9	7	20	35	100
Rijnstate Zkh	Arnhem	55	4.1	55	100	0	0	3	5.5	55	100
MCH Westeinde	Den Haag	66	4.9	65	98.5	1	1.5	6	9.1	66	100
Haga Zkh Leyenburg	Den Haag	43	3.2	43	100	0	0	10	23.3	43	100
Catharina Zkh	Eindhoven	60	4.4	59	98.3	1	1.7	5	8.3	60	100
MST	Enschede	26	1.9	25	96.2	1	3.8	3	11.5	26	100
UMCG	Groningen	42	3.1	42	100	0	0	2	4.8	42	100
Kennemer Gasthuis	Haarlem	24	1.8	24	100	0	0	0	0	24	100
MCL	Leeuwarden	16	1.2	16	100	0	0	1	6.3	16	100
LUMC	Leiden	29	2.1	28	96.6	1	3.4	8	27.6	29	100
AZM	Maastricht	56	4.1	56	100	0	0	5	8.9	56	100
UMC Sint Radboud	Nijmegen	48	3.6	48	100	0	0	4	8.3	48	100
Erasmus MC	Rotterdam	149	11	146	98	3	2	23	15.4	149	100
Maasstad Zkh	Rotterdam	46	3.4	46	100	0	0	2	4.3	46	100
Sint Elisabeth Zkh	Tilburg	66	4.9	66	100	0	0	4	6.1	66	100
UMCU	Utrecht	96	7.1	96	100	0	0	7	7.3	96	100
Zkh Walcheren	Vlissingen	5	0.4	5	100	0	0	2	40	5	100
Isala klinieken locatie Sophia	Zwolle	30	2.2	30	100	0	0	3	10	30	100
Total adults		1,335	98.7	1,322	99	13	1	133	10	1,334	99.9
<i>Children and adolescents</i>											
Emma Kinderziekenhuis AMC	Amsterdam	3	0.2	3	100	0	0	0	0	3	100
Beatrix Kinderkliniek	Groningen	2	0.1	2	100	0	0	0	0	2	100
Erasmus MC Sophia	Rotterdam	4	0.3	4	100	0	0	0	0	4	100
Wilhelmina Kinderziekenhuis											
UMCU	Utrecht	8	0.6	8	100	0	0	0	0	8	100
Total children and adolescents		17	1.3	17	100	0	0	0	0	17	100
Total adults, children, adolescents		1,352	100	1,339	99	13	1	133	9.8	1,351	99.9

Table 5: New HIV-infected patients registered in 2008 and followed at the HIV treatment centres in the Netherlands and the Netherlands Antilles

HIV Treatment Centre	Total		Alive		Dead		AIDS		Follow-up 2008		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>Curaçao</i>											
SEHOS	Willemstad	161	92.5	158	98.1	3	1.9	23	14.3	160	99.4
SEHOS Kinderkliniek	Willemstad	13	7.5	6	46.2	7	53.8	4	30.8	7	53.8
Total Curaçao		174	100	164	94.3	10	5.7	27	15.5	167	96

Table 5 continued: New HIV-infected patients registered in 2008 and followed at the HIV treatment centres in the Netherlands and the Netherlands Antilles

	Year of first cART regimen								Total
	2006		2007		2008		N	%	
	N	%	N	%	N	%			
Total number of patients commencing first cART regimen	800	100	941	100	887	100	2628	100	
TDF/FTC/EFV	192	24	421	44.7	465	52.4	1078	41	
TDF/FTC/NVP	25	3.1	82	8.7	128	14.4	235	8.9	
AZT/3TC/LOP/r	76	9.5	77	8.2	38	4.3	191	7.3	
TDF/FTC/LOP/r	31	3.9	78	8.3	56	6.3	165	6.3	
3TC/TDF/EFV	109	13.6	18	1.9	6	0.7	133	5.1	
TDF/FTC/ATV/r	31	3.9	53	5.6	34	3.8	118	4.5	
3TC/ABC/EFV	47	5.9	45	4.8	26	2.9	118	4.5	
TDF/FTC/EFV/LOP/r	7	0.9	17	1.8	30	3.4	54	2.1	
AZT/3TC/NFV	36	4.5	11	1.2	1	0.1	48	1.8	
ABC/3TC/LOP/r	16	2	19	2	12	1.4	47	1.8	
AZT/3TC/NVP	15	1.9	22	2.3	7	0.8	44	1.7	
3TC/TDF/NVP	35	4.4	4	0.4	3	0.3	42	1.6	
AZT/3TC/EFV	27	3.4	7	0.7	6	0.7	40	1.5	
AZT/3TC/LOP/r/EFV	20	2.5	16	1.7	4	0.5	40	1.5	
3TC/ABC/NVP	8	1	8	0.9	17	1.9	33	1.3	
AZT/3TC/SAQ/r	12	1.5	7	0.7	10	1.1	29	1.1	
3TC/TDF/ATV/r	24	3			1	0.1	25	1	
3TC/TDF/LOP/r	12	1.5	6	0.6			18	0.7	
AZT/3TC/ABC/EFV	10	1.3	1	0.1			11	0.4	
3TC/ABC/ATV/r	3	0.4	5	0.5	3	0.3	11	0.4	
AZT/3TC/ABC/LOP/r	5	0.6	4	0.4	1	0.1	10	0.4	
3TC/ABC/ATV	6	0.8	2	0.2	2	0.2	10	0.4	
TDF/FTC/SAQ/r	3	0.4	4	0.4	3	0.3	10	0.4	
other	47	5.9	31	3.3	32	3.6	117	4.5	

Table 6: Most frequently used initial cART combination 2006-2008 (cART=combination antiretroviral therapy, TDF=tenofovir, FTC=emtricitabine, AZT=zidovudine, 3TC=lamivudine, ABC=abacavir, EFV=efavirenz, NVP=nevirapine, LOP/r=lopinavir/ritonavir, ATV/r=atazanavir/ritonavir, NFV=nelfinavir, SAQ/r=saquinavir/ritonavir)

Laboratory	Number of sequences obtained		
	before 2008	in 2008	total
AMC, Amsterdam	2,740	365	3,105
UMCU, Utrecht	2,269	0	2,269
LUMC, Leiden	738	128	866
EMC, Rotterdam	428	82	510
VUMC, Amsterdam	254	54	308
CLB, Amsterdam	289	0	289
Total	6,718	629	7,347

Table 7: Number of HIV-1 RT and protease sequences generated by virological laboratory and registered as per 31 December 2008 with the Stichting HIV Monitoring

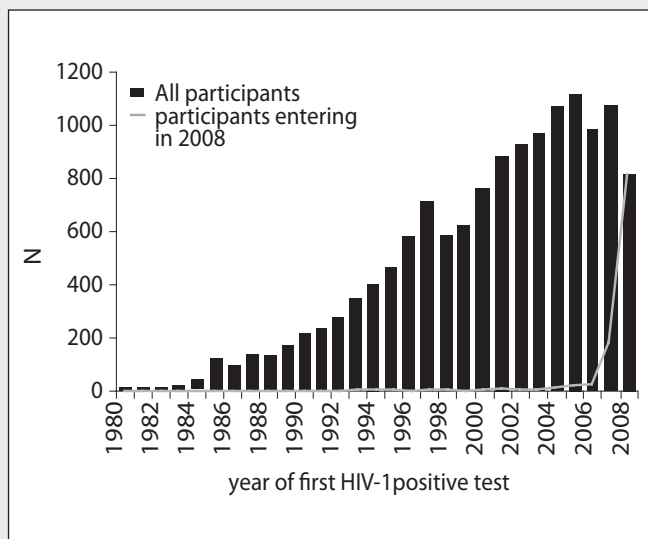


Figure 1: Absolute number of patients registered and monitored per year of diagnosis (bars) and the number of patients registered and monitored for the first time in 2008 (line)

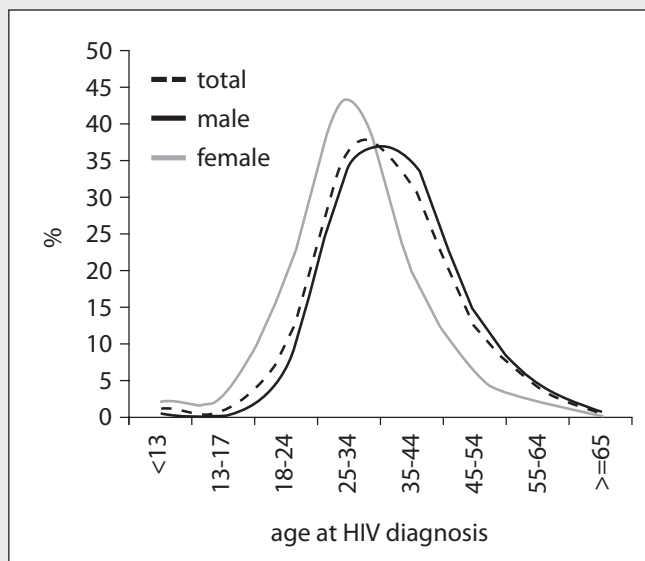


Figure 2: Age distribution of the registered and monitored population at HIV diagnosis

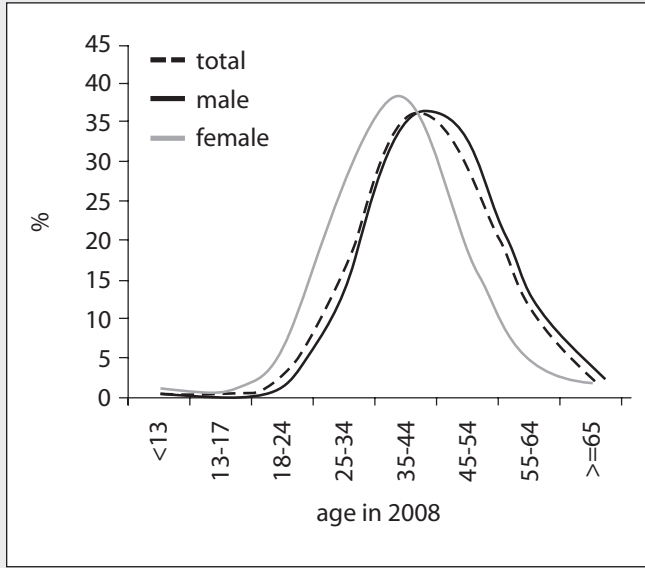


Figure 3: Age distribution of the registered and monitored population in 2008

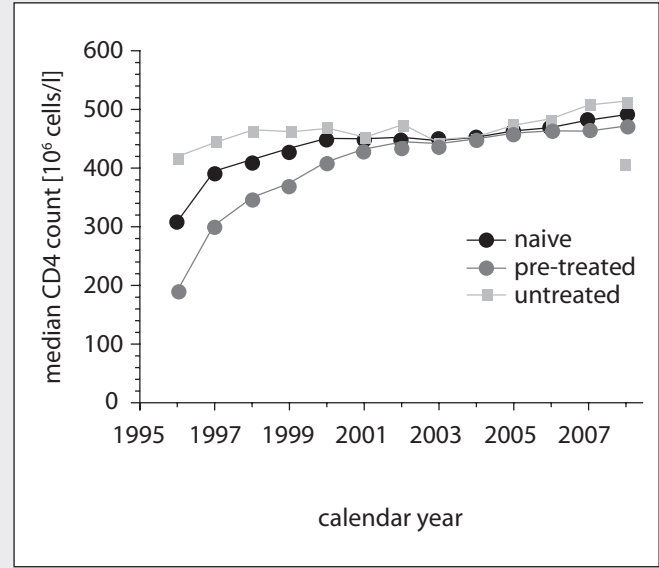


Figure 5: Median CD4 cell counts per calendar year in antiretroviral therapy-naïve and pre-treated patients on cART and in untreated patients.

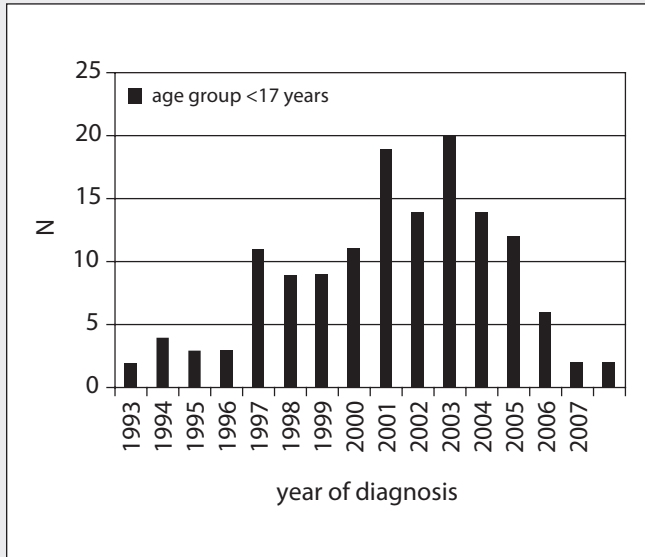


Figure 4: Absolute number of children registered and monitored per year of HIV diagnosis

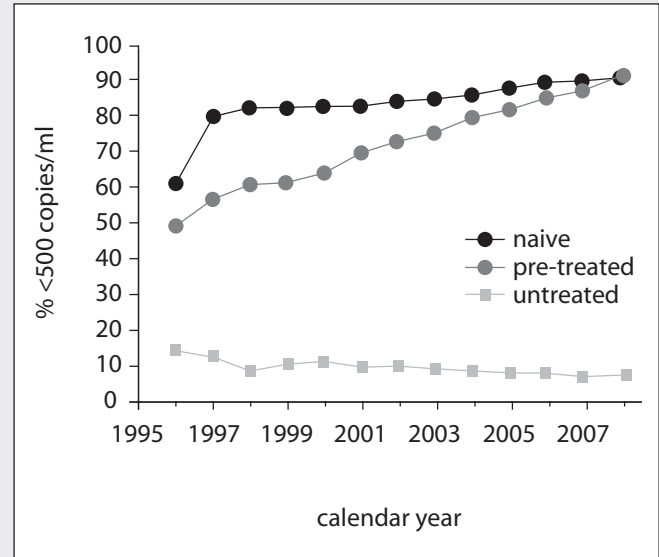


Figure 6: Percentage of antiretroviral therapy-naïve, pre-treated and untreated patients with HIV-RNA plasma concentrations less than 500 copies/ml

**Onderzoek
en publicat**

Scientific o

**sprojecten
ties 2008**

***utput* 2008**

In 2008 zijn er 7 aanvragen geweest voor gebruik van gegevens uit de nationale HIV monitoring database. Er zijn 23 artikelen gepubliceerd in gerenommeerde (internationale) vakbladen, waarvoor gegevens van de SHM zijn gebruikt. 25 abstracts van de SHM waren geaccepteerd voor presentaties op 7 verschillende bijeenkomsten en conferenties (16 posters en 9 mondelinge presentaties).

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

In 2008 7 requests were made for access to the national HIV monitoring data. In 2008, 23 papers for which HIV monitoring data were used were published in peer-reviewed journals. 25 abstracts of the Stichting HIV Monitoring were accepted for presentation at 7 meetings and conferences (16 posters and 9 oral presentations).

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

Overzicht afgeronde onderzoeksprojecten / Overview of completed research projects

I05011 Atazanavir switch study

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

Date of Approval: October 10, 2004

Paper: Baseline lipid levels rather than the presence of reported body shape changes determine the degree of improvement in lipid levels after switching to atazanavir. Accepted for publication in HIV Clinical Trials

I07020 A longitudinal inter-cohort study on antiretroviral combinations including nevirapine

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

Date of Approval: January 23th, 2007

Paper: Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients: the ATHENA cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 46(6): 933-40.

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

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

Date of Approval: July 08th, 2004

Paper: submitted.

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

D.M. Burger, Rafaëlla L'homme.

Date of Approval: March 23th, 2007

Paper: Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. Rafaëlla F.A. L'homme, Hanneke M.J. Nijland, Luuk Gras, Rob E. Aarnouts, Reinout van Crevel, Martin Boere, Kees Brinkman, Jan M. Prins, Job R. Juttman and David M. Burger. *AIDS* 2009, 23:863-867

Voortgezette onderzoeksprojecten / Ongoing research projects

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

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

Date of Approval: January 22th, 2007.

Objective: To establish whether efavirenz dose reduction in patients with high plasma concentrations prevents toxicity-induced efavirenz discontinuations.

Methods: HIV-infected patients with a high efavirenz plasma concentration (≥ 4.0 mg/L) while using efavirenz 600mg once-daily as part of their HAART regimen were selected from the ATHENA cohort study. These patients were classified into two groups. The reduced dose group contained all patients who underwent dose reduction following the

high plasma concentration measurement; the standard dose group consisted of patients who had no dose reduction. Kaplan-Meier and Cox proportional hazards analysis were used to assess the impact of dose reduction on toxicity-induced efavirenz discontinuations.

Results: 180 Patients with high plasma efavirenz levels were included, 47 of which subsequently had their efavirenz dose reduced from 600mg to 400mg once-daily, which resulted in a 41% decrease in the median efavirenz plasma concentration. At week 48, the Kaplan-Meier estimated cumulative incidence of toxicity-induced efavirenz discontinuations was 11.5% in patients who continued the standard dose versus 2.3% in patients who had a dose reduction; $p=0.066$ (log-rank test). Dose reduction was not associated with loss of virological suppression.

Conclusion: Dose reduction prevented toxicity-induced discontinuations in patients with high efavirenz plasma concentrations, while not compromising virological efficacy.

The manuscript has been submitted to the Journal of AIDS.

Part of the data were presented at the 11th European AIDS conference/EACS, October 24-27, 2007, Madrid Spain

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

M.A.G. Sprangers, PT. Nieuwkerk

Date of Approval: December 12th, 2006.

De Boer IM, Nieuwkerk PT, Smit C, de Wolf F, Sprangers MAG. Quality of life predicts survival among HIV patients on HAART in the ATHENA-cohort. 17th International AIDS Conference [abstract THPE0107], Mexico City, 3-8 August 2008.

Boer-van der Kolk IM, Nieuwkerk PT, Smit C, de Wolf F, Sprangers MAG. Quality of Life predicts survival among HIV infected patients on HAART in the ATHENA-cohort. 2nd Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Prevention and Treatment [abstract 51], The Royal Tropical Institute (KIT), Amsterdam, 25 November 2008.

I0000 Role of host genetics in the clinical course of HIV infection

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

Date of Approval: February 14th, 2006.

We designed the study to progress through consecutive steps: (i) identification by association of candidate markers associated with disease progression in homosexual participants of the Amsterdam Cohort Studies (ACS), (ii) verification of the most signi-

ficantly associated candidate markers in the intravenous drug users of the ACS, and (iii), further validation of candidate markers in HIV infected patients registered at the Netherlands HIV monitoring foundation.

As reported last year, steps (i) and (ii) were already completed by the end of 2007. DNA from 335 homosexual cohort participants was subjected to genome-wide single nucleotide polymorphism (SNP) analysis using Infinium HumanHap300 BeadChip (Illumina). After quality control approximately 215,000 SNPs were analyzed for association with HIV-1 disease course. Of the top 10 most associated SNPs, 3 remained significantly associated in 121 participants of the intravenous drug user cohort. However, only 1 SNP was also significantly associated after permutation analysis.

To further validate these findings, we queried the SHM database for patients with known viral load and/or CD4 set point at approximately 18 months post seroconversion, as these measures are known to be associated with disease course. The database contained 659 patients of 18 years or older with at least one of the 2 set points available. All HIV treatment centers were approached for collaboration to enter their patients into this SHM set point cohort. After obtaining the necessary central and local approvals, sample collection for DNA isolation in the first participating centers commenced in September 2007. To date, 20 treatment centers are actively recruiting patients and DNA has been isolated from 462 patients.

The three SNPs that we found in the Amsterdam Cohort Studies to be associated with time to AIDS related death were not associated with viral load at set point in the SHM-host genetic cohort which may obviously relate to the phenotype (disease progression or VL set-point) used for analysis. However, 2 SNPs that were genome-wide associated with VL at set-point in another study (HCP5 and HLA-C) could also not be replicated in the SHM-host genetics cohort. We are currently investigating if we need to put a stronger filter on our patient selection criteria to be able to find these published associations also in this cohort. Alternatively, these host genetic markers are truly not associated with VL and CD4 count at set-point in this cohort.

I07252 Study on sexual behaviour among HIV infected homosexual men

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

Date of Approval: December 13th, 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. Because of various reasons we were not able to start the inclusion of participants yet. We have planned to do this as from March 2009. Methods: After giving informed consent, participants will be 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: We finished the questionnaire and the accompanying forms (IC form, information letter).

Conclusion: we aim to start the inclusion of participants in March 2009.

I07267 Novel HIV Protease Inhibitor resistance mechanisms explaining failure of ritonavir-boosted PI-containing HAART

W.F.W. Bierman, M.A. van Agtmael, C. A. B. Boucher, M. Nijhuis.

Date of Approval: December, 13th, 2007

Objective: Analyzing the prevalence of protease inhibitor (PI) failure outside clinical trials in clinical practice of first-line (ritonavir-boosted) PI-based HAART. Exploring (novel) PI resistance patterns.

Background: Two different approaches are being used to overcome protease inhibitor cross-resistance. The first approach is to improve the pharmacokinetic profile through co-formulation with a low dose ritonavir. The second approach is to develop novel HIV protease inhibitors with high potency not only against wild-type HIV, but especially against known PI-resistant HIV protease variants. Both approaches have in common that multiple amino acid changes in the target gene of the drug are required to give initial resistance and that is why these drugs are also called high genetic barrier protease inhibitors. Nevertheless, one can hypothesize that HIV, like other microorganisms could exploit alternative resistance mechanisms.

Prevalence of failure of boosted PI-containing HAART outside trials is not well studied. Trials with boosted PI-containing HAART have shown a low failure rate with an almost complete lack of protease mutations that are associated with PI failure. Instead, drug non-adherence, drug level issues or alternative drug resistance mechanisms may cause this failure.

During in vitro selection experiments we have identified novel viruses, which are resistant against protease inhibitors and display no single amino acid change in the viral protease, but amino acid changes in the gag area. These mutations were associated with virological failure during PI therapy in a trial investigating the use of HIV genotyping to choose a new antiviral regimen after therapy failure.

Furthermore, we just presented a novel genetic pathway to failure of boosted lopinavir in naive patients involving only two protease mutations. This newly found protease

mutational pattern leading to boosted-PI failure stresses the fact that not every genetic pathway via altered protease leading to PI resistance is yet known.

Methods: We have selected a cohort of patients that have failed on their first ritonavir-boosted PI-containing HAART and will retrospectively analyze:

1. prevalence and risk factors for failure
2. available HIV genotypic resistance results

Prospectively we will analyze:

3. stored blood samples drawn after failure and sequence HIV-RNA for additional PI-resistance related mutations

Study design: We will study a cohort of patients that have failed on their first ritonavir-boosted PI-containing HAART and retrospectively analyze:

1. prevalence and risk factors for failure (documented compliance issues, drug concentrations)
2. available HIV genotypic resistance results

Prospectively we will analyze:

3. stored blood samples drawn after failure and sequence HIV-RNA for additional PI-resistance related mutations

Definitions: Definition of failure:

- two consecutive HIV-RNA >400 copies/ml
- one HIV-RNA >1000 copies/ml

The date of failure is the date of the first of the two measurements.

Only consider HIV-RNA measurements that were taken

- during the same treatment.
- after 24 weeks after starting HAART
- after 24 weeks after a treatment interruption longer than 4 weeks
- after at least 24 weeks of continued boosted PI treatment

First ritonavir-boosted regimen defined as the first regimen containing

- Kaletra, tablets or capsules, or
- ritonavir plus atazanavir, saquinavir (hard or soft), tipranavir (?), nelfinavir (?), indinavir, amprenavir, fosamprenavir, or darunavir.
- atazanavir without ritonavir

Study population for the three different stages of the study:

1. Patients that are treated with ritonavir-boosted PI-containing HAART as first PI-regimen (patients may have failed a NNRTI-regimen before).
2. Patients that failed ritonavir-boosted PI-containing HAART as first PI-regimen with a HIV genotypic resistance analysis available.
3. Patients from group 2 with a genotypic resistance pattern that does not explain failure; a pre-therapy (ritonavir-boosted PI) and a therapy failure sample should be stored and available at the patient's hospital.

Analyses:

1. Descriptive statistics will be used to assess prevalence of ritonavir-boosted PI-containing HAART as first PI-regimen failure; risk factors will be studied using logistic regression. If available, plasma concentrations of protease inhibitors will be included in this analysis as a surrogate for adherence; if not available in the SHM database plasma concentration will be requested from the specific pharmacology departments. If possible, stored samples will be used for determining plasma concentrations of protease inhibitors.
2. Descriptive statistics will be used; protease mutation analysis will be performed using available pol sequences; if not available in the SHM database sequences will be requested from the specific virology departments.
3. Samples from patients failing ritonavir-boosted PI-containing HAART, which cannot be explained by traditional genotypic resistance analysis will be collected for extra genotypic analysis

Results: We identified 2356 patients with the first PI regimen being one containing a boosted PI as previously defined. Of these patients 194 (8%) failed a boosted PI regimen. In order to estimate the prevalence and risk factors for failure and analyze available HIV genotypic resistance results we will create a database bringing together the relevant variables.

Conclusions: Proposed analyses (1 and 2) are planned for the coming months.

10513 HIV Resistance Response Database Initiative (RDI)

A. Revell

Date of Approval: October 27th, 2005

During 2008, the RDI made the following progress.

Clinical pilot study - 1: In 2008, The RDI conducted a small open clinical pilot study of its computational models used as an on-line treatment decision-making aid by clinics in Canada and Italy. Ten patients completed the study when it was terminated because of the availability in the clinics of new drugs not included in the system. The models accurately predicted the virological responses of the patients to the regimens actually prescribed with a correlation between predicted and actual changes in viral load of 0.8. In five cases the physician changed the treatment decision based on the RDI report, with an overall saving in the number of drugs used. Physician evaluation indicated that the web-based interface was 'very easy' to use and the report 'very easy' to understand. The physicians indicated that the system would be used either 'quite frequently' or 'sometimes' if freely available.

Data collection: In addition to the above, the RDI embarked on an intense programme of data collection in readiness for the development of new computational models during 2009. By the end of 2008, data from more than 50,000 patients had been collected.

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

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

Date of Approval: January 1th, 2005.

Background: In 2006 we analyzed the registration of Hepatitis B (HBV) and C (HCV) in the Dutch SHM system. It was shown that insufficient numbers of data were registered resulting in underreporting of the actual prevalence of HBV and HCV. Furthermore, inaccurate data were available for thorough research in this field. Following our report the SHM started a program to correct this problem. Currently, a more solid registration of HBV and HCV coinfection is registered in the SHM database.

Methods: Data were collected of all patients known to be tested for HBV and HCV and being treated with HAART according to the SHM database. Kaplan Meier method and Cox proportional hazard model were used to compare the time from HAART initiation until death between HIV-infected, HBV/HIV-, HCV/HIV-co-infected and the triple infected patients.

Results: 112 of the 11181 patients were triple infected with HIV/HBV/HCV. During a median follow-up of 5.8 year, Triple infected patients and HCV/HIV-co-infected patients died significantly faster compared to HIV-infected patients (p logrank test<0.001). Compared to HIV-mono-infected patients, the adjusted risk of dying was significantly higher in triple-infected patients (Hazard ratio (HR): 1.86 (1.08-3.21)) and in HCV/HIV-co-infected patients (HR; 1.50(CI: 1.11-2.04)).

Conclusion: Although HAART increased the life expectancy in HIV infected patients, those with a chronic triple infection of hepatitis B, C and HIV as well as HCV/HIV-co-infected patients still have an increased mortality risk. Therefore, HCV treatment should receive priority in the treatment of HCV/HIV-infected patients.

107058 Nevirapine, nelfinavir and other protease inhibitor side effects during pregnancy

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

10511 Influence of HIV-1 co-receptor usage on the clinical course of infection under HAART and the outcome of antiretroviral therapy

H. Schuitemaker, K. Brinkman

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

M.E. van der Ende, E. Snoek

I08103 ART Cohort 2

F. de Wolf

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

P. Reiss

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

M. E. van der Ende, R. van Aalsburg, M. Bakker, S. de Marie, P.P. Koopmans, L.A. Gras

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

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

I07803 Virologic and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in In Clinical, Immunological and virological parameters in a cohort of HIV-2 infected patients in the Netherlands on or off therapy with different antiretroviral regimens

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

I04014 Rol van 3-NRTI therapie tijdens initiële- en vervolghandeling

K. Brinkman, F. Jeurissen, R. Vriesendorp, C. Richter, M.E.E. van Kasteren, G. Schreij.

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

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

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

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

I08044 Primo-SHM - A randomized, triple-arm study to compare the viral and immunological outcome of HAART during 6 versus 15 months versus no therapy in patients with primary HIV 1 infection

J. M. Prins, R. Steingrover, J. M. A. Lange, F. de Wolf, S. Jurriaans, G. Pollakis, H. Schuitemaker, F. de Wolf, F. Miedema *

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

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

I08109 Tenofovir-related renal toxicity in daily clinical practice: incidence and risk factors

M.E. Hillebrand, M.A. Agtmael

Publicaties 2008 / Publications 2008

Rise in seroprevalence of herpes simplex virus type 1 among highly sexual active homosexual men and an increasing association between herpes simplex virus type 2 and HIV over time (1984-2003).

Smit C, Pfrommer C, Mindel A, Taylor J, Spaargaren J, Berkhout B, Coutinho R, Dukers NH. Eur J Epidemiol. 2007;22(12):937-44. Epub 2007 Oct 10.

Impact of HIV-1 reverse transcriptase polymorphism F214L on virological response to thymidine analogue-based regimens in antiretroviral therapy (ART)-naive and ART-experienced patients.

Ceccherini-Silberstein F, Cozzi-Lepri A, Ruiz L, Mocroft A, Phillips AN, Olsen CH, Gatell JM, Gunthard HF, Reiss P, Perno CF, Clotet B, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. J Infect Dis. 2007 Oct 15;196(8):1180-90. Epub 2007 Sep 19.

Combination antiretroviral therapy failure and HIV super-infection.

Bezemer D, van Sighem A, de Wolf F, Cornelissen M, van der Kuyl AC, Jurriaans S, van der Hoek L, Prins M, Coutinho RA, Lukashov VV.

AIDS. 2008 Jan 11;22(2):309-11.

Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfected drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study.

Smit C, van den Berg C, Geskus R, Berkhout B, Coutinho R, Prins M.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Feb 1;47(2):221-5.

Lymphogranuloma venereum proctitis in men who have sex with men is associated with anal enema use and high-risk behavior.

de Vries HJ, van der Bij AK, Fennema JS, Smit C, de Wolf F, Prins M, Coutinho RA, Morré SA.

Sex Transm Dis. 2008 Feb;35(2):203-8.

Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients: the ATHENA cohort study.

Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Brinkman K, Lange JM,

de Wolf F, Reiss P

Clin Infect Dis. 2008 Mar 15;46(6):933-40.

Changes over time in risk factors for cardiovascular disease and use of lipid-lowering drugs in HIV-infected individuals and impact on myocardial infarction.

Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Weber R, El-Sadr WM, Reiss P, Kirk O, Mercie P,

Law MG, De Wit S, Pradier C, Phillips AN, Lundgren JD.

Clin Infect Dis. 2008 Apr 1;46(7):1101-10.

Steady-state nevirapine plasma concentrations are influenced by pregnancy.

Nellen JF, Damming M, Godfried MH, Boer K, van der Ende ME, Burger DM, de Wolf F, Wit FW, Prins JM.

HIV Med. 2008 Apr;9(4):234-8.

Late entry to HIV care limits the impact of anti-retroviral therapy in The Netherlands.

Smit C, Hallett TB, Lange J, Garnett G, de Wolf F.

PLoS ONE. 2008 Apr 9;3(4):e1949.

Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration.

D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F,

De Wit S, Law M, D'Arminio Monforte A, Friis-Møller N, Kirk O, Pradier C, Weller I,

Phillips AN, Lundgren JD.

Lancet. 2008 Apr 26;371(9622):1417-26. Epub 2008 Apr 2. Erratum in: Lancet. 2008

Jul 26;372(9635):292.

A resurgent HIV-1 epidemic among men who have sex with men in the era of potent antiretroviral therapy.

Bezemer D, de Wolf F, Boerlijst MC, van Sighem A, Hollingsworth TD, Prins M,

Geskus RB, Gras L, Coutinho RA, Fraser C.

AIDS. 22(9):1071-1077, May 31, 2008.

Immunologic, Virologic, and Clinical Consequences of Episodes of Transient Viremia During Suppressive Combination Antiretroviral Therapy.

van Sighem A, Zhang S, Reiss P, Gras L, van der Ende M, Kroon F, Prins J, de Wolf F.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 May 1;48(1):104-8.

Fungal infection as a risk factor for HIV disease progression among patients with a CD4 count above 200/microl in the era of cART.

Podlekareva D, Mocroft A, Kirk O, Reiss P, Aldins P, Katlama C, Kovari H, Stellbrink HJ,

D'Arminio Monforte A, Lundgren JD.

Scand J Infect Dis. 2008 Jun 18;1-6.

Quality control assessment of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) viral load quantification assays: results from an international collaboration on HIV-2 infection in 2006.

Damond F, Benard A, Ruelle J, Alabi A, Kupfer B, Gomes P, Rodes B, Albert J, Böni J, Garson J, Ferns B, Matheron S, Chene G, Brun-Vezinet F; ACHIEV2E Collaboration on HIV-2 Infection Study Group.
J Clin Microbiol. 2008 Jun;46(6):2088-91. Epub 2008 Apr 23.

Transmitted drug resistant HIV-1 and association with virologic and CD4 cell count response to combination antiretroviral therapy in the EuroSIDA Study.

Bannister WP, Cozzi-Lepri A, Clotet B, Mocroft A, Kjaer J, Reiss P, von Wyl V, Lazzarin A, Katlama C, Phillips AN, Ruiz L, Lundgren JD; EuroSIDA study group.
J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Jul 1;48(3):324-33.

Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies.

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.
Lancet. 2008 Jul 26;372(9635):293-9.

Response to combination antiretroviral therapy: variation by age.

Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group.
AIDS. 2008 Jul 31;22(12):1463-73.

Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients.

Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups.
AIDS. 2008 Sep 12;22(14):F17-24.

HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies.

Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, Kirk O, Law M, De Wit S, Friis-Møller N, Phillips AN, Sabin CA, Lundgren JD; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study Group.
AIDS. 2008 Oct 18;22(16):2143-53.

Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2007.

Van den Broek IVF et al.
National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, 2008, RIVM report number 210261004/2008.

Mortaliteit en morbiditeit in het HAART tijdperk.

Gras L.
HIV Aids Nieuwsbulletin. Special CROI 2008.

Does short-term virologic failure translate to clinical events in antiretroviral-naïve patients initiating antiretroviral therapy in clinical practice?

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Mugavero MJ, May M, Harris R, Saag MS, Costagliola D, Egger M, Phillips A, Günthard HF, Dabis F, Hogg R, de Wolf F, Fatkenheuer G, Gill MJ, Justice A, D'Arminio Monforte A, Lampe F, Miró JM, Staszewski S, Sterne JA.
AIDS. 2008 Nov 30;22(18):2481-92.

Lower perceived necessity of HAART predicts lower treatment adherence and worse virological response in the ATHENA cohort.

de Boer-van der Kolk IM, Sprangers MA, van der Ende M, Schreij G, de Wolf F, Nieuwkerk PT.
J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Dec 1;49(4):460-2

Prognostic importance of anaemia in HIV type-1-infected patients starting antiretroviral therapy: collaborative analysis of prospective cohort studies.

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. (ART-CC), Harris RJ, Sterne JA, Abgrall S, Dabis F, Reiss P, Saag M, Phillips AN, Chêne G, Gill JM, Justice AC, Rockstroh J, Sabin CA, Mocroft A, Bucher HC, Hogg RS, Monforte AD, May M, Egger M;
Antivir Ther. 2008;13(8):959-67.

**Geaccepteerd maar nog niet gepubliceerd /
Accepted but not yet published**

I05011 Atazanavir switch study

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

Article submitted and accepted for publication in HIV Clinical Trials

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

Rebecca Lodwick (statistician), Dominique Costagliola (ANRS C04 FHDH), Peter Reiss (Athena), Carlo Torti (Italian Master), Ramon Teira (VACH), Maria Dorrucchi (CASCADE), Bruno Ledergerber (SHCS), Amanda Mocroft (EuroSIDA), Daniel Podzamczar (PISCIS), Alessandro Cozzi-Lepri (ICONA), Niels Obel (Danish HIV Cohort), Bernard Masquelier (ANRS C03 Aquitaine), Schlomo Staszewski (Frankfurt HIV Cohort), Federico García (Co-RIS), Stephane De Wit (Brussels St Pierre), Antonella Castagna (San Raffaele), Andrea Antinori (ICC), Ali Judd (CHIPS), Jade Ghosn (ANRS C06 PRIMO), Giota Touloumi (AMACS), Cristina Mussini (Modena), Xavier Duval (ANRS C08 COPILOTE), Jose Ramos (Madrid Cohort), Laurence Meyer (ANRS C02 SEROCO), Josiane Warszawski (ANRS C01 EPF), Claire Thorne (ECS), Joan Masip (HIV-MIP), Santiago Perez-Hoyos (GEMES), Pat Tookey (NSHPC), Deenan Pillay (UK CHIC), Ard van Sighem (Athena), Sergio Lo Caputo (Italian Master), Huldrych Günthard (SHCS), Roger Paredes (EuroSIDA), Andrea De Luca (ICONA), Dimitrios Paraskevis (AMACS), Céline Fabre-Colin (Bordeaux RCC), Jesper Kjaer (Copenhagen RCC), Genevieve Chene (Bordeaux RCC), Jens Lundgren (Copenhagen RCC), Andrew Phillips (PLATO II project leader; UK CHIC).

The PLATO II project (2008-2011) will study the incidence, prevalence and outcome of extensive virologic failure among patients within the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE).

Data from participating cohorts on patients who started ART from 1998 onwards was merged during 2008 to form the PLATO II dataset. Data included demographic information, all viral loads and CD4 counts, and treatment information. Patients with triple class virologic failure were identified, and resistance data on these patients was requested from cohorts able to supply this data. The main analyses performed during 2008 were on incidence and predictors of TCF, and on virologic outcomes after TCF.

An abstract on the incidence and predictors of TCF was submitted to CROI 2009, and a manuscript has been submitted to the Lancet.

Mondelinge presentaties / Oral presentations

Costs of HIV care in the Netherlands.

Van Sighem AI et al.

12th International Workshop on HIV Observational Databases, Malaga, Spain, 27-30 March 2008.

*Differences in rates of discontinuation because of
toxicities according to CD4 counts and prior
antiretroviral therapy in patients starting
nevirapine-based cART: Nevirapine toxicity
multicohort collaboration.*

Kesselring A, Reiss P, Sabin C, Lundgren J, Gill J, Gatell J, Rauck A, Montaner J, Mocroft A.

12th International Workshop on HIV Observational Databases, Malaga, Spain, 27-30 March 2008

HIV screening in de zwangerschap.

Smit C, Boer K.

Symposium: HIV: zwangerschap en kinderen, wat valt er te kiezen? AMC, Amsterdam, the Netherlands, 4 April 2008.

*A Resurgent HIV-1 Epidemic Amongst Men
Who Have Sex with Men in the Era of Potent
Antiretroviral Therapy.*

Bezemer D et al.

15th International HIV Dynamics & Evolution, Santa Fe, New Mexico, USA, 27-30 April 2008.

*Late Presentation at entry into HIV Care Limits the
impact of cART in the Netherlands.*

Smit C.

WEON 2008, Groningen, the Netherlands, 19&20 June 2008.

The HIV epidemic in the Netherlands

de Wolf F.

NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

Cause of death in HIV-1 infected patients in the Netherlands with longer time on cART shifts from AIDS to non-AIDS malignancy and other non-AIDS events.

Gras L, van Sighem A, Kesselring A, Kroon F, Brinkman K, Reiss P, de Wolf F.
NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

Seemingly stable HIV-1 epidemic among heterosexual men and women in the Netherlands.

van Sighem A, Fraser C, Bezemer D, Jurriaans S, Garnett G, de Wolf F.
NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

A resurgent HIV-1 epidemic amongst men who have sex with men in the era of potent antiretroviral therapy.

Bezemer D, de Wolf F, Boerlijst MC, van Sighem A, Hollingsworth TD, Prins M, Geskus RB, Gras L, Coutinho RA, Fraser C.
NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

Poster presentaties / Poster presentations

Maximum Capacity of Restoration of CD4 Counts Is Lower in HIV-1-infected Patients from Sub-Saharan Africa during the First Months of cART: the Athena Cohort.

Kesselring A, Gras L, Wit F, Reiss P, de Wolf F.
15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, U.S.A., 3-6 February 2008.

Impact of transient viremia and treatment interruptions on clinical progression.

Zhang S et al.
12th International Workshop on HIV Observational Databases, Malaga, Spain, 27-30 March 2008.

Faster decrease in CD4 cell counts during treatment of hepatitis C among HIV/HCV-co-infected patients with high CD4 cell counts compared to those with low CD4 counts.

Smit C et al.
12th International Workshop on HIV Observational Databases, Malaga, Spain, 27-30 March 2008.

Late presentation at entry into HIV Care limits the impact of cART.

de Wolf F, Smit C, Hallett T, Lange J, Garnett G.
12th International Workshop on HIV observational Databases, Malaga, Spain, 27-30 March 2008.

Virological response and tolerability on a 2nd cART regimen is worse in patients switching initial cART because of early, compared to late toxicity.

Gras L, Smit C, Kesselring A, Reiss P, Prins J, de Wolf F.
12th International Workshop on HIV Observational Databases, Malaga, Spain, 27-30 March 2008.

The impact of cART on HIV-related costs of care in the next decade.

Van Sighem et al.
XVII International AIDS Conference, Mexico City, 3-8 August 2008.

HIV treatment outcome: a comparison between the Netherlands Antilles and the Netherlands.

Duits A et al.
XVII International AIDS Conference, Mexico City, 3-8 August 2008.

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

Kramer M et al.
XVII International AIDS Conference, Mexico City, 3-8 August 2008.

Late presentation at entry into HIV Care limits the impact of cART.

Smit C, Hallett T, Lange J, Garnett G, de Wolf F.

XVII International AIDS Conference, Mexico City, 3-8 august 2008.

Quality of Life predicts survival among HIV infected patients on HAART in the ATHENA-cohort.

Boer-Van Der Kolk IM, Nieuwkerk PT, Smit C, de Wolf F, Sprangers MAG.

NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

Measuring the quality of the HIV Monitoring Foundation Athena database.

Hillebregt M, Smit C, Knol D, de Lange-de Klerk E.

NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

Maximum capacity of restoration of CD4 counts is lower in HIV-1 infected patients from Sub-Saharan Africa during the first 6 months of cART: the Athena cohort.

Kesselring A, Gras L, Wit F, Geerlings S, Reiss P, de Wolf F.

NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

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

Smit C, Arends JE, de Wolf F, Hoepelman AIM.

NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

Side effects of highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-1 positive pregnant and non-pregnant women.

Snijdwind I, Smit C, van der Ende ME.

NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

Data quality: Low CD4 cell counts predict missing CDC event data.

Zaheri S, Slieker B, Hillebregt M, Grivell S.

NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

Clinical significance of transient viremia and treatment interruptions during suppressive antiretroviral treatment.

Zhang S, van Sighem A, Reiss P, Gras L, Smit C, Kroon F, Jurriaans S, Prins J, Lange

J, de Wolf F.

NCHIV 2008, Amsterdam, the Netherlands, 25 November 2008.

**Jaarverslag 2008, vastgesteld door het Bestuur van
de Stichting HIV Monitoring op 28 april 2009**

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

Correspondence to:

Frank de Wolf

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

Requests for copies should be made to:

Stichting HIV Monitoring

Academic Medical Centre of the University of Amsterdam

Meibergdreef 9

NL-1105 AZ Amsterdam, the Netherlands

Voice: +31 20 5664172

Fax: +31 20 5669189

**Annual report 2008, approved by the Board
of Governors of the Stichting HIV Monitoring
on April 28, 2009**

*We would like to thank Rosalind Beard, Daniëlle de
Boer, Irene de Boer, Luuk Gras, Susanne Huiberts,
Mireille Koenen, Henk van Noort, Ellen Scholte,
Ard van Sighem, Colette Smit en Sima Zaheri for
their support.*

©2009 Stichting HIV Monitoring, Amsterdam.
All rights reserved. No permission is given for the
reproduction or publication of the content of this
publication in any form or by any means, or storage
in any retrieval system without prior written approval
by the authors.

Editing: Sally Hebeling, Petra Hollak
Art Direction: Guus Ottens, Aan de Bak BV, Haarlem
DTP: Studio Zest, Amsterdam
Print: Oktoberdruck AG, Berlin

SHM

The Dutch HIV Monitoring Foundation (SHM) was founded on November 11, 2001, and became operational on May 1, 2002. The SHM is based in Amsterdam (Chamber of Commerce # 34160453).

The Dutch Minister of Health has appointed the SHM as the executive organisation for the registration and monitoring of HIV-infected patients in follow-up in the Dutch treatment centres.

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

- Collection and maintenance of anonymous data obtained from HIV-infected patients and of their antiretroviral treatment;
- Processing of data on the course and treatment of HIV infection to report to government and other organisations;
- Making data available to HIV-infected individuals and their treating physicians;
- Providing data for the benefit of scientific research and for consensus formation;
- Making data available to the media and other interested parties for informational purposes.



