

Table of contents

Inleiding	2
Financieel verslag	8
Organisatie verslag	16
Tables and Figures	32
Introduction	42
Financial report	48
Organisational report	58
Scientific output 2006	70
The HIV Monitoring Foundation	82
Colophon	88

Inleiding

Er zijn per 31 december 2006 13.332 HIV positieve personen geregistreerd, een toename van 1.198 personen ten opzichte van 2005. De toename daalt daarmee licht en het aantal nieuwe diagnoses per jaar laat voor 2006 een afname zien, die overigens nog kan veranderen omdat van een aantal recent geïncubeerde patiënten de diagnose datum nog niet is ingevoerd in de registratie en monitoring database. Van deze patiënten zijn er momenteel 164 jonger dan 18 jaar en in 2006 werden 6 diagnoses gesteld in deze leeftijdscategorie. Mortaliteit en morbiditeit als gevolg van HIV zijn in vergelijking met de periode voor de introductie van highly active antiretroviral therapy (HAART) sinds 1996 gedaald.

De overgrote meerderheid van de patiënten is geïnficeerd met HIV type 1 en minder dan 1% met HIV type 2. De man - vrouw verdeling is in vergelijking met 2005 nauwelijks veranderd en mannen vormen meer dan driekwart van de geregistreerde geïnficeerde patiënten. Mannen die seks hebben met mannen zijn met 52,2% de grootste risicogroep en bepalen de HIV epidemie in Nederland. Daarnaast is er een kleinere, maar wel geleidelijk aan groeiende groep mensen die is geïnficeerd via heteroseksuele contacten. Meer dan de helft daarvan is vrouw. Spuiten van drugs neemt als risico voor transmissie in betekenis af: de meeste patiënten, 372 (62,6%), werden besmet voor 1996 en slechts 88 (14,8%) tussen 2000 en 2005.

De leeftijdsverdeling op het moment van de HIV diagnose is niet veranderd: mannen zijn merendeels tussen de 25 en 44 jaar en vrouwen tussen de 18 en 34 jaar. Vrouwen zijn mediaan 7 jaar jonger dan mannen wanneer de HIV diagnose wordt gesteld. Ook andere demografische karakteristieken blijven hetzelfde:

de meerderheid van de mannen is van Nederlandse origine en geïnficeerd met HIV subtype B, terwijl de meerderheid van de vrouwen afkomstig is uit Zuidelijk Afrika en geïnficeerd is met een non-B subtype. In totaal zijn per 31 december 2006 1.190 zwangerschappen bij 864 HIV geïnficeerde vrouwen geregistreerd.

In 2006 wordt 79% van de nog in leven zijnde volwassenen behandeld met HAART; 18,3% wordt niet behandeld van de resterende 2,7% is onbekend of -in de meeste gevallen- nog niet geregistreerd of zij worden behandeld. De patiënten die niet worden behandeld, voldoen in meerderheid nog niet aan de criteria, die volgens de huidige richtlijnen worden gehanteerd om met HAART te beginnen. De combinatie van middelen die als eerste keus wordt gebruikt bij de start van de behandeling van HIV is wel veranderd: de non-nucleoside reverse transcriptase remmers tenofovir en emtricitabine hebben de gedurende een lange tijd gebruikte standaard combinatie van zidovudine en lamivudine vervangen.

Een chronische infectie met hepatitis B (HBV) is bij 7% en met hepatitis C (HCV) is bij 9% van de HIV geïnficeerde patiënten aangetroffen. Bij 0,3% werd een co-infectie met zowel HBV als HCV vastgesteld. Bij 2% van de patiënten met een co-infectie werd leverfibrose, bij 4% levercirrhose en bij 0,3% 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.

Er is een toename sinds 2000 van het aantal recente besmettingen, met name onder mannen met homoseksuele contacten en onder vrouwen die via heteroseksueel verkeer besmet zijn geraakt. Van de

in 2005 gediagnosticeerde mannen was bij meer dan 50% ook een laatste negatief bloedmonster bekend. Bovendien is er een toename van het percentage recente besmettingen: die groep HIV positieven, waarvan het laatste negatieve bloedmonster minder dan 18 maanden voor het eerste positieve monster werd afgenomen. Tussen 2004 en 2006 verviervoudigde het aantal recente besmettingen onder vrouwen. Ook het aantal CD4 cellen bij diagnose steeg, wat bevestigt dat het bij nieuwe infecties in de afgelopen jaren gaat om recente besmettingen.

De effectiviteit van antivirale behandeling is over de afgelopen 10 jaar sinds de introductie van HAART in 1996 toegenomen. Behandeling met HAART wordt in de periode 2000 – 2006 gestart bij relatief lage CD4 cel aantallen (minder dan 200 cellen/mm³) en lager dan in de periode tussen 1996 en 2000. Tegelijkertijd neemt het aantal patiënten waarbij een goede onderdrukking van de virusvermenigvuldiging wordt bereikt toe. Virologisch falen komt relatief vaak voor, maar de kans op falen neemt sinds 2000 af.

Bij 10 tot 15% van de met HAART behandelde patiënten treedt virologisch falen op en bij bijna 80% van de patiënten waarbij dat gebeurt, wordt resistentie tegen één of meer van de gebruikte antivirale middelen gevonden. Resistent virus kan worden overgedragen. Sinds 2000 blijft het percentage resistentie dat bij HIV diagnose wordt gevonden constant op zo'n 9%; bij 5% van de recente infecties blijkt het om een resistente HIV stam te gaan. De voorlopige cijfers van 2006 bevestigen een stabiel beeld: 7% van de nieuwe diagnoses en 2% van de recente infecties betreffen transmissie van resistent virus. Belangrijk is wel, dat nog steeds bij een beperkt aantal van de nieuwe diagnoses en recente infecties resistentie wordt bepaald.

Belangrijk is de verbetering van het toxiciteitsprofiel van de op dit moment in gebruik zijnde antiretrovirale middelen. Combinatietherapie wordt steeds beter verdragen en leidt daarmee ook tot een goede therapietrouw. Deze verbeteringen maken een meer op de individuele patiënt toegesneden behandeling mogelijk, zoals bij voorbeeld het eerder met behandeling starten bij oudere HIV positieven om een beter herstel van de afweer mogelijk te maken.

In het wetenschappelijk verslag over 2006 worden de hierboven kort samengevatte bevindingen van de registratie en monitoring van HIV in Nederland uitvoeriger beschreven. De veranderingen in de epidemie in Nederland worden daarin nader geanalyseerd en er wordt ingegaan op de effecten van antivirale behandeling op zowel individueel als op populatieniveau. De jaarlijkse rapportage over de HIV epidemie in Nederland is gebaseerd op de prospectieve verzameling van gegevens van en over HIV-geïnfecteerde personen die in één van de 24 erkende HIV-behandelcentra en HIV subcentra of één van de 4 kindercentra voor HIV en AIDS worden gevolgd.

De kwaliteitscontrole van de verzamelde monitoringgegevens is in 2006 verder toegespitst op informatie die voor de analyse van gegevens essentieel is. Daartoe worden door middel van het testen op consistentie met andere gegevens eerst gegevens geselecteerd voor kwaliteitscontroles. Een aantal gegevenscategorieën, zoals bijvoorbeeld doodsoorzaken, wordt nu 100% gecontroleerd. Tenslotte wordt nu 1% van de gegevens random geselecteerd voor kwaliteitscontrole.

De in 2005 geconstateerde achterstand in de verzameling en invoer van gegevens in de database bij een aantal HIV-behandelcentra is aanzienlijk teruggedrongen en

de totale omvang van de achterstand is in 2006 met 25% afgenomen. Een combinatie van het continu monitoren van de invoer van gegevens in de behandelcentra met gerichte ondersteuning vanuit het bureau van de stichting aan de centra heeft daaraan bijgedragen.

Die internationaal erkende en unieke gegevensverzameling over HIV is sinds 2002 onderdeel van de HIV zorg in Nederland en in 2006 is een begin gemaakt met het in kaart brengen van de kwaliteit van die zorg. Daarnaast is in 2006 de output van de stichting op goed niveau gebleven. Eigen onderzoeksprogramma's naar het effect van behandeling en de veranderingen in het beloop van de epidemie hebben geresulteerd in een aantal in 2006 voor publicatie aangeboden (en inmiddels geaccepteerde) publicaties. Naast eigen programma's werd succesvol internationaal samengewerkt met andere groepen en cohorten. Uit een studie met het Department of Infectious Disease Epidemiology van Imperial College in Londen blijkt dat ondanks de grootschalige behandeling met HAART van de groep

mannen met homoseksuele contacten, het aantal nieuwe HIV infecties in deze risicogroep toeneemt, voornamelijk als gevolg van toegenomen risicogedrag. Modelstudies laten zien dat, hoewel de epidemie een tijdlang onder controle was, dit nu niet meer het geval is.

Deze en vergelijkbare studies bevestigen de internationale positie van de Nederlandse registratie en monitoring van HIV, die is gebaseerd op een speciale samenwerking tussen 24 HIV-behandelcentra en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Die samenwerking geeft HIV-behandelaars, dataverzamelaars en datamonitors in de centra de mogelijkheid om een gegevensbank in stand te houden, die bijdraagt aan het inzicht in het beloop van de HIV-infectie bij individuele patiënten en van de HIV- en AIDS-epidemie in Nederland.

*Amsterdam, 17 maart 2007,
Dr. Frank de Wolf, directeur*

Financier

el verslag

Financieel verslag

Inkomsten

Reguliere HIV Monitoring in Nederland

De op 18 juli 2005 door het bestuur van de Stichting HIV Monitoring (SHM) vastgestelde begroting voor 2006 werd op 25 augustus 2005 goedgekeurd door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Op dezelfde dag werd het College Tarieven Gezondheidszorg (per 1 oktober 2006 opgegaan in de Nederlandse Zorg autoriteit, NZa) door de Minister verzocht om op basis van de begroting de relevante beleidsregel voor HIV monitoring van 2005 aan te passen voor het jaar 2006.

De begroting 2006 vormde de basis voor het toekennen (via het CTG) van een bedrag van 1/23e deel van € 2.167.035, zijnde € 94.218,91, aan elk van de 23 HIV-behandelcentra. Dit bedrag werd vervolgens door de SHM bij de HIV-behandelcentra gedeclareerd.

Het budget voor 2006 werd in totaal begroot op € 2.167.035,- bestaand uit een variabele en een vaste component. Het variabele deel van het budget voor 2006 was gebaseerd op de 9.625 patiënten (9.507 volwassenen en 118 kinderen), die per 1 juni 2005 bij de SHM werden gemonitord en in actieve follow-up waren. Dat betekent een stijging van 9,8% ten opzichte van het aantal patiënten in actieve follow up per 1 juni 2004 (8.768 patiënten). De stijging van het aantal patiënten is van invloed op het variabele deel van het budget voor 2006. Het vaste deel van het budget, de personeels- en overige lasten, werd geïndexeerd op het niveau van 2004 (respectievelijk 1,65% en 0,78%) vastgesteld door het CTG. Doordat in 2004 en 2005 in opdracht van het ministerie een efficiency verbetering van in totaal 20% werd doorgevoerd, steeg de begroting 2006 met 2,6% ten opzicht van 2005.

HIV-gerelateerde projecten

Andere inkomsten werden verkregen uit de DAD-studie (DATA Collection on Adverse Events of anti-HIV Drugs), de EuroSida studie, en overige projecten (de Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration).

Voor de DAD-studie worden van geregistreerde patiënten extra gegevens verzameld. DAD-events worden voor 100% gemonitord in plaats van de binnen de SHM gebruikelijke 10%. In 2006 heeft de SHM van het Hvidovre University Hospital een vergoeding ontvangen voor de 7e data merge voor een bedrag van € 203.150. Voor het aanmelden van DAD-events werd van hetzelfde Hvidovre University Hospital een bedrag ontvangen van € 36.683. Deze vergoeding is bestemd voor de HIV-behandelcentra die DAD-events hebben gemeld en zal in 2007 in zijn geheel worden uitgekeerd.

In 2005 zijn de Amsterdamse Cohort Studies (ACS) op verzoek van de minister bestuurlijk ondergebracht bij de SHM. Door de SHM werd voor het jaar 2006, conform de begroting voor de ACS, € 482.032,- aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gefactureerd. De SHM heeft 80% van dit budget ontvangen, de resterende 20% zal de SHM ontvangen, nadat de eindafrekening over de ACS voor 2006 door het RIVM is goedgekeurd. De SHM heeft voor 2006, conform de begroting voor de ACS, € 50.000 gefactureerd aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Uitgaven

Er zijn drie onderscheiden uitgavenposten:

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

In 2006 kwam de vergoeding uit op € 78,60 per patiënt. De bijdrage aan de HIV-behandelcentra werd dit jaar

voor het eerst vergoed op basis van het aantal patiënten dat per 31 december 2005 in actieve follow up was. Zodoende kregen HIV-behandelcentra met een achterstand in de dataverzameling minder budget dan ziekenhuizen zonder achterstand. Om deze achterstand weg te werken is aan een aantal ziekenhuizen, op eigen verzoek, assistentie verleend bij de dataverzameling. De personeelskosten die hiervoor door de SHM zijn gemaakt zijn gedeclareerd bij deze ziekenhuizen. Om HIV-behandelcentra een positieve stimulans te geven om de achterstanden weg te werken is in 2006 voor de eerste maal de vergoeding voor het aantal patiënten in actieve follow up (peildatum 31 december 2006) nagecalculeerd. Door de nacalculatie heeft de SHM voor de bijdrage dataverzameling en opslag van plasma van patiënten € 36.397,10 meer betaald dan werd begroot.

Aan die ziekenhuizen die de dataverzameling geheel hebben uitbesteed aan de SHM (AMC-UvA, OLVG, UMCL, Ziekenhuis Walcheren en ziekenhuis Rijnstate) is geen vergoeding voor dataverzameling maar wel voor de opslag van de plasma van patiënten overgemaakt. Ten behoeve van de verzameling en opslag van plasma van patiënten werd in totaal € 115.820 uitgegeven. Dit jaar is voor het eerst geen bijdrage aan het OLVG Oosterpark voor het opslaan van plasma van patiënten betaald omdat het materiaal door dit ziekenhuis is vernietigd. Het inventaris-systeem voor de materiaalopslag is in 2006 verder uitgewerkt en wordt gebruikt in verschillende projecten.

De personeelskosten.

Net als voorgaande jaren, waren de personeelskosten in 2006 de grootste uitgavenpost voor de SHM. In totaal was er over 2006 een gemiddelde bezetting van 20,98 fte voor de HIV Monitoring. Voor 2006 werd 23,10 fte begroot. Daarnaast werd 1 fte bezet ten laste van de

HIV gerelateerde projecten. In 2006 is de data-analyse unit sterk uitgebreid om te kunnen voldoen aan de externe vraag naar data-analyses.

De materiaal kosten.

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

De Amsterdamse Cohort Studies

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

Voorzieningen

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

COHERE is een samenwerkingsverband tussen 26 Europese cohorten. Hiervoor is in 2006 een besteding van € 25.000 gedaan.

Host Genetics is een project met de stichting Sanquin en het Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam (prof. dr. H. Schuitemaker en prof. dr. J.M.A. Lange). Hiervoor zijn in 2006 geen bestedingen gedaan.

Bedrijfsresultaat

Het bedrijfsresultaat laat zien dat het totaal van de uitgaven voor de project gerelateerde activiteiten

binnen de inkomsten zijn gebleven. Het bedrijfsresultaat van de HIV Monitoring gerelateerde activiteiten is € 55.820 negatief. Dit is het gevolg van gestegen personeelskosten door het vergroten van de analyse capaciteit en een kostenstijging van de rapportage van de monitoringgegevens.

Reserve

Het eigen vermogen van de SHM komt per einde 2006 uit op € 867.825,-. Hiervan is € 417.690,- bestemd als reserve aanvaardbare kosten. Dit past in het streven naar een reserve, waarbij de salarissen van het personeel voor een periode van zes maanden kunnen worden gegarandeerd. Daarnaast is er een bestemmingsreserve gecreëerd van € 450.135,-, voor activiteiten in de DAD-studie, COHERE en het Host Genetics project.

Balans per 31 december 2006 na resultaatbestemming

ACTIVA	2006 (€)	2005 (€)	PASSIVA	2006 (€)	2005 (€)
Vaste activa			Eigen vermogen		
Materiele vaste activa	41.880	42.350	Reserve aanvaardbare kosten	417.690	473.512
			Bestemmingsreserves	450.135	325.045
	41.880	42.350		867.825	798.557
Vlottende activa			Voorzieningen		
Vorderingen en overlopende activa	286.237	194.807	Pensioenvoorziening	0	0
Liquide middelen	1.468.819	1.285.829		0	0
			Kortlopende schulden en overlopende passiva		
			Crediteuren	367.179	451.693
			Overige kortlopende schulden en overlopende passiva	561.932	272.735
	1.755.056	1.480.636		929.111	724.429
Totaal	1.796.936	1.522.986	Totaal	1.796.936	1.522.986

Resultatenrekening 2006

	<u>Resultaat 2006 (€)</u>	<u>Begroting 2006 (€)</u>	<u>Resultaat 2005 (€)</u>
Wettelijk budget voor aanvaardbare kosten	2.167.035	2.167.036	2.111.200
Subsidie Amsterdamse Cohort Studies	532.032	532.317	475.000
Subsidie DAD-studie	203.150	242.000	287.983
Subsidie event-registratie DAD-studie	36.683	0	0
Subsidie overige projecten	305	0	2.952
Subsidie Eurosida	3.250	0	1.140
Som der bedrijfsopbrengsten	2.942.455	2.941.353	2.878.275
Vergoeding materiaalopslag	115.820	118.618	107.216
Vergoeding dataverzameling	448.566	420.433	443.965
Vergoeding automatisering/software	26.522	25.332	27.393
Vergoeding officekosten	11.419	10.907	11.416
Vergoedingen Amsterdamse Cohort Studies	532.033	532.317	474.996
Vergoeding event-registratie DAD-studie	36.683	33.020	0
Vergoeding Cohere	25.000	0	
Personeelskosten	1.322.142	1.366.671	1.085.061
Afschrijvingen materiële vaste activa	15.232	0	8.567
Overige bedrijfskosten	372.197	343.871	373.348
Som der bedrijfslasten	2.905.614	2.851.169	2.531.962
Bedrijfsresultaat	36.841	90.184	346.313
Financiële baten en lasten	28.188	0	27.867
Diverse baten en lasten	4.241	0	51.262
Resultaat	69.270	90.184	425.442

Organisat

tierverslag

Organisatieverslag

HIV-behandelcentra

In 2006 waren 24 zorginstellingen door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) erkend als HIV-behandelcentrum of HIV-behandelsubcentrum. Vier instellingen beschikken tevens over de erkenning als HIV-behandelcentrum voor kinderen.

HIV-behandel(sub)centra zijn:

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

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

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

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

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

Interne organisatie SHM

De interne organisatie is ten opzichte van 2005 niet veranderd. Er zijn twee units voor de primaire activiteiten en een ondersteunende unit. Primaire activiteiten van de stichting zijn de verzameling en kwaliteitscontrole van de gegevens van HIV-geïnfekteerde patiënten die in één van de handelcentra worden gevolgd en de bewerking en analyse van en rapportage over deze gegevens. 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. Tenslotte zijn de data-monitors in deze unit ondergebracht. Zij zijn verant-

woordelijk voor de uitvoering van de kwaliteitscontrole van de verzamelde gegevens.

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

De personele bezetting van de unit patiëntgegevens & kwaliteitscontrole was in 2006 gemiddeld 13,7 fte. De unit wordt geleid door mevrouw Sima Zaheri.

In 2006 is een einde gekomen aan de onderbezetting van de unit databewerking & analyse. Drie senior onderzoekers werken op het terrein van de epidemiologie, statistiek en mathematische modellering van HIV. Bovendien wordt vanuit deze unit ondersteuning verleend aan of samengewerkt met onderzoekers in de HIV-behandelcentra en in internationaal verband met onderzoeksgroepen die op het gebied van de epidemie en behandeling van HIV studies doen met vergelijkbare observationele cohorten. Ook de ondersteuning aan onderzoeksaanvragen van de Nederlandse farmaceutische industrie wordt vanuit deze unit geregeld.

Naast de drie senior medewerkers zijn in de unit drie assistent-onderzoekers ondergebracht in het kader van drie promotieprogramma's. Deze programma's richten zich op de bestudering van HIV transmissie in het HAART tijdperk, de bestudering van immuunreconstitutie tijdens het gebruik van antiretrovirale therapie, en het optreden van HIV superinfectie en het effect daarvan op het beloop van de infectie. De studie

naar veranderingen van HIV transmissie in het HAART tijdperk werd ook in 2006 nog mede ondersteund door een subsidie van het AIDS fonds getiteld 'Transmission of antiretroviral drug resistant HIV-1 and HIV-1 subtypes in recently infected and therapy naïve individuals in the Netherlands' (nummer I08203). In het kader van het superinfectie onderzoek is bovendien nog een assistent-onderzoeker werkzaam in het Department of Infectious Disease Epidemiology van de Medische Faculteit van Imperial College in Londen.

De gemiddelde personele bezetting van de unit databewerking & analyse was in 2006 5,3 fte. De unit wordt geleid door de directeur van de SHM, Frank de Wolf.

De primaire activiteiten van de SHM worden ondersteund door de medewerkers van het bureau van de stichting, waarin de financiële en personele controlling van de SHM, het secretariaat en de communicatie zijn ondergebracht. Het bureau wordt geleid door de controller van de SHM, mevrouw Daniëlle de Boer. De gemiddelde personele bezetting van het bureau was in 2006 4,1 fte en blijft al lange tijd constant.

Per 31 december 2006 was de bezette formatie van de SHM in totaal gemiddeld 23 fte. Ten opzichte van de begrote formatie van 24 fte werd daarmee een bezetting van 97% bereikt. De formatie dataverzameling, niet in dienst van, maar wel gefinancierd door de SHM, bedroeg in 2006 in totaal 9,5 fte. Het gemiddelde verzuimpercentage over 2006 bedroeg 2,8%.

Database & datamanagement

In 2006 zijn in de SHM database de invoerschermen voor de dataverzameling van HIV-geïnfecteerde zwangere vrouwen aangepast. Enkele nieuwe invoerschermen zijn gebouwd voor het invoeren van data over intoxicaties. Er zijn patiëntoverzichten, grafieken en rapportages

gegenereerd met data van HIV geïnfecteerde kinderen ten behoeve van de dataverzamelaars en behandelteams in de kinderbehandelcentra.

Om uitkomsten van kwaliteitscontroles te kunnen registreren en analyseren is een database gebouwd, waarin datamonitors van de stichting hun bevindingen invoeren. Tevens is een extra invoerscherm gebouwd waarin de dataverzamelaars kunnen invoeren wanneer data zijn gewijzigd naar aanleiding van kwaliteitscontroles. Daarnaast is er een database gebouwd voor het registreren van verdachte data. In deze database wordt bijgehouden welke data ter controle naar de dataverzamelaars zijn gestuurd en wat de uitkomsten van controles waren.

De automatische link, waarmee de laboratoriumuitslagen direct vanuit het ziekenhuis-informatiesysteem geanonimiseerd in de SHM database worden opgenomen, is in het AMC geoptimaliseerd. Er zijn technische plannen gemaakt voor het realiseren van meer van deze 'lablinks' in LUMC Leiden, AZM Maastricht, AZR Rotterdam en UMCU Utrecht. Deze plannen zijn intern in de desbetreffende centra onder behandeling en zullen voortgezet worden in 2007.

Omvang van data

Tabel 1 geeft het resultaat van handmatig en geautomatiseerde dataverzameling weer. De totale omvang van de handmatige dataverzameling is in 2006 met 11% toegenomen. Deze toename is niet alleen het gevolg van de toename in patiëntenaantallen met 9%, maar ook van de registratie van meer data over doodsoorzaken en cardiovasculaire incidenten. Deze toename van dataverzameling is bereikt met hetzelfde aantal medewerkers, er is dus sprake van een efficiëntieverbetering. Bij de registratie van de doodsoorzaken is het internationaal overeengekomen coderingssysteem in het Coding of Death in

HIV project (CoDe) gehanteerd. Hiervoor zijn patiëntendossiers van de polikliniek en klinische opnamedossiers als bron gebruikt. Daarnaast zijn behandelend artsen geraadpleegd om doodsoorzaken beter in kaart te brengen.

De omvang van de geautomatiseerde dataverzameling - door middel van de hierboven omschreven lablink - is in 2006 niet toegenomen en is zelfs afgenomen ten opzichte van 2005. Dit komt deels doordat in 2005 veel data retrospectief zijn geïmporteerd en deze inhaalslag niet meer nodig was in 2006, en deels doordat het aantal labbepalingen met 13% is afgenomen in 2006.

Frequentie van dataverzameling

Gegevens van patiënten worden verzameld als onderdeel van hun reguliere behandeling en/of follow-up. De dataverzameling in de HIV-behandelcentra is zo georganiseerd, dat de dataverzamelaar de follow-up data direct na elk patiëntbezoek kan invoeren in de SHM database. Aan de hand van het aantal in de database geregistreerde bezoeken kan per patiënt worden uitgerekend of de dataverzameling up-to-date is.

Tabel 2 geeft het percentage van patiënten met achterstand in dataverzameling weer per HIV-behandelcentrum. Er is onderscheid gemaakt tussen achterstand van meer dan 365 dagen en minder dan 365 dagen. Bij de berekening is rekening gehouden met de gemiddelde bezoekfrequentie van de patiënt en aan de hand daarvan is de datum van het meest recente bezoek voorspeld. Het verschil tussen het in de database geregistreerde laatste bezoek en de voorspelde laatste bezoekdatum, geeft aan met hoeveel dagen de dataverzameling is vertraagd. De data zijn gecorrigeerd voor lost to follow-up en overleden patiënten.

De totale omvang van de achterstand bij de dataverzameling en data-invoer is in 2006 met 25%

afgenomen. Dit is het resultaat van een structurele monitoring van achterstand in de behandelcentra en indien nodig het assisteren van de desbetreffende dataverzamelaars door dataverzamelaars van de SHM. Op deze wijze is de achterstand in Ziekenhuis Rijnstate Arnhem en VUMC Amsterdam geheel ingehaald en in Slotervaart Ziekenhuis en UMCG Groningen aanzienlijk afgenomen.

Kwaliteitscontrole (QC)

De kwaliteit van de data is in 2006 op verschillende manieren gecontroleerd. De doodsoorzaken werden voor 100% gecontroleerd. Er is ook gecontroleerd op basis van inconsistentie. Met behulp van consistentiecontroles werden data geselecteerd voor kwaliteitscontrole. In overleg met de analyse unit van de SHM werd bepaald welke data een grote invloed hadden op de uitkomsten van data analyses. Aan de kwaliteitscontroles op deze data werd prioriteit gegeven.

De data van ongeveer 1% van de patiënten werd random geselecteerd. Voor het evalueren van de protocollen met betrekking tot dataverzameling van zwangerschappen werd een random deel van de zwangerschappen gecontroleerd. Voor persoonlijke begeleiding van de dataverzamelaars werden 5 patiënten dossiers 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 2006 werden in totaal data van 1.283 patiënten gecontroleerd door datamonitors van de SHM. Dit is inclusief 151 patiënten die, ook in het kader van de DAD-studie, werden gecontroleerd in verband met een cardiovasculair accident. De doodsoorzaken van 164 overleden patiënten en data van 129 zwangerschappen

werden gecontroleerd. Gemiddeld zijn de centra 12,2 keer bezocht door de vaste SHM datamonitor.

Ten opzichte van 2005 werden in 2006 data van 795 meer patiënten gecontroleerd. Ook werden de centra 7,7 keer vaker bezocht. Deze verbetering is het resultaat van de ingebruikname van opgestelde protocollen in 2005, geautomatiseerde dataselectieprocedures en betere registratie van de uitkomsten van kwaliteitscontroles in de database. Hierdoor verbeterde de communicatie tussen de datamonitors onderling en verliep de administratie van kwaliteitscontroles efficiënter. Een ander deel van de verbetering is te danken aan de assistentie van een aantal ervaren SHM dataverzamelaars bij de kwaliteitscontroles.

Uit de trendanalyse van de analyse unit waren in totaal 781 verdachte labbepalingen geselecteerd die ter controle naar de dataverzamelaars werden gestuurd. 545 daarvan zijn in 2006 door de dataverzamelaars gecontroleerd. 495 bepalingen zijn gecorrigeerd en 50 bleken te kloppen met de brondocumenten (tabel 4).

Onderwijs

Ook gedurende 2006 werden database cursussen aangeboden aan dataverzamelaars, HIV-consulenten, artsen, virologen en andere belangstellenden in de verschillende HIV-behandelcentra. Het doel van deze cursussen was het beter leren analyseren van de eigen data in de SHM datasets.

In oktober 2006 is voor de dataverzamelaars een terugkomdag georganiseerd. Tijdens deze dag werden de uitkomsten van de kwaliteitscontroles teruggekoppeld aan de dataverzamelaars. Bovendien konden problemen bij de dataverzameling en kwaliteitscontroles worden besproken en werden afspraken gemaakt voor de verdere kwaliteitsverbetering van de dataverzameling. Tevens hebben de dataverzamelaars en datamonitors een E-learning cursus in HIV en AIDS aangeboden gekregen, genaamd HIVeDucation. De cursus bestaat

uit 17 modules die ingaan op verschillende aspecten van de behandeling van HIV/AIDS. In 2007 zal de stichting tijdens een terugkomdag de geleerde stof evalueren.

Tenslotte zijn de datamonitors van de SHM in oktober 2006 getraind in SAS® software. Door deze cursus kunnen zij efficiënter zowel random data als inconsistente data selecteren voor datakwaliteitscontroles.

Monitoring verslag

Ontwikkelingen in het aantal geregistreerde en gemonitorde personen met HIV

Tot en met 31 december 2006 zijn er via de HIV-behandelcentra in Nederland cumulatief 13.332 mensen met een HIV infectie bij de SHM geregistreerd. Van 221 personen zijn geen gegevens in de nationale database opgenomen, omdat zij daartegen bezwaar hebben aangetekend. Van 13.101 personen zijn of worden gegevens verzameld (Tabel 5); een toename met 1.198 (10,1%) personen ten opzichte van 2005. Van deze personen zijn er 12.022 (91,8%) geregistreerd als in leven en 1.079 (8,2%) als overleden. In totaal is bij 3.778 (28,8%) patiënten AIDS gediagnosticeerd.

Het aantal patiënten waarvan gegevens wordt gemonitord bedraagt per 31 december 10.429 (79,6%), inclusief de 11 patiënten die in 2006 zijn overleden. Van 1.670 (12,7%) personen zijn na 31 december 2005 geen gegevens meer geregistreerd en er zijn voor 31 december 2004 in totaal 1.002 (7,6%) patiënten overleden. Het aantal personen dat actief wordt gemonitord neemt ten opzichte van 2005 toe met 1.030 (11%).

In de database zijn per 31 december 2006 gegevens van in totaal 200 HIV geïnfecteerde personen uit de Nederlandse Antillen en dan voornamelijk Curaçao

opgenomen. Dat is 5 personen meer dan in 2005, echter, de invoer van gegevens over 2006 moet nog worden afgerond.

Personen waarvan in 2006 geen gegevens werden gemonitord zijn niet allemaal lost to follow-up; het grootste deel wordt veroorzaakt door achterstanden in het invoeren van patiëntgegevens. De variatie tussen de behandelcentra is groot. De aanmerkelijke invoerachterstand bij het UMCG is al geruime tijd bekend, maar is ten opzichte van 2005 met de helft afgenomen, mede door het inzetten van extra capaciteit vanuit dataverzamelaars die in dienst van de SHM zijn. Bij het Medisch Centrum Haaglanden Westeinde in Den Haag loopt de achterstand ten opzichte van 2005 op. Bij het VUMC, Slotervaart Ziekenhuis, Ziekenhuis Rijnstate en het UMCU, waar in 2005 substantiële achterstanden waren geconstateerd, is de situatie aanmerkelijk verbeterd. De gegevensinvoer in het Ziekenhuis Rijnstate is in 2006 voor het grootste deel structureel door de SHM overgenomen.

De grote discrepantie in invoer tussen de behandelcentra voor kinderen wordt geheel veroorzaakt door achterstanden bij het Beatrix kinderziekenhuis en het Sophia kinderziekenhuis. Deze achterstanden zijn een gevolg van de planning, waarbij gegevens van deze kindercentra in 2006 werden ingevoerd.

Van 13.033 personen uit de totale geregistreerde HIV populatie (n= 13.532) waren per 31 december 2006 voldoende gegevens beschikbaar voor nadere rapportage in dit jaarverslag. Van deze totale groep is 10.053 (77,1%) man en 2.980 (22,9%) vrouw. Van de in 2006 geregistreerde groep is 80% man en 20% vrouw.

In 2006 werden 1.216 nieuwe personen geregistreerd; 32 personen tekenden bezwaar aan tegen opname van gegevens in de nationale SHM database. Van de

overblijvende 1.184 personen zijn er 11 (0,9%) overleden in 2006 en bij 158 (13,3%) werd AIDS geconstateerd (Tabel 6).

De diagnose HIV wordt bij 68% van de in 2006 nieuw geregistreerde personen ook in 2006 voor het eerst gesteld, en bij 20% in 2005 (Figuur 1). De diagnose HIV wordt bij 64,1 % van de vrouwen gesteld in de leeftijd tussen 18 en 35 jaar; 7,4% is jonger en 28,5% ouder. Bij de mannen is 69,5 % bij de HIV diagnose tussen de 25 en 45 jaar; 9,8% is jonger en 20,7% ouder (zie figuren 2 en 3).

Registratie van HIV geïnficeerde volwassenen

Binnen de totale groep van 12.869 personen zijn in 2006 9.965 (77,4%) mannen 18 jaar of ouder, en 2.904 (32,6%) vrouwen. Onder mannen vormt homoseksueel contact verreweg de grootste risico (67%), terwijl heteroseksuele transmissie bij vrouwen het grootste (87%) risico is. De mediane leeftijd bij diagnose is 36,3 (IQR 30,4-43,4) voor mannen en 30,3 (25,1-36,6) voor vrouwen. Acht procent van de totale populatie was zich minder dan een jaar bewust met HIV te zijn geïnficeerd. Bij 25,8% was de infectiestatus al 5 tot 10 jaar bekend en bij 22,6% al langer dan 10 jaar.

In 2006 werden 850 (80%) volwassen mannen en 208 (20%) vrouwen geregistreerd. Nog steeds is homoseksueel contact het meeste frequente (68,8%) risico bij mannen en heteroseksueel contact bij vrouwen (90,9%). De mediane leeftijd bij diagnose is in 2006 gestegen tot 38,6 (31,5-45,8) bij mannen en 31,9 (26,7-38,2) bij vrouwen. Van degene die in 2006 werden geregistreerd was 38,8% zich minder dan een jaar bewust met HIV te zijn geïnficeerd, terwijl 1,9% wist 5 tot 10 jaar en 2,5% meer dan 10 jaar geïnficeerd te zijn.

Registratie van HIV geïnficeerde kinderen

Per 31 december 2006 zijn er in de totale groep 164 personen 17 jaar of jonger; 88 (53,7%) jongens en 76

(46,3%) meisjes. De leeftijd bij HIV diagnose van deze groep kinderen is 0-1 jaar bij 9%, 1-13 jaar bij 90,9% en 13-17 jaar bij 3,7% van de kinderen. Het aantal kinderen uit deze groep per diagnosejaar is weergegeven in figuur 4 en laat zien dat tussen 1999 en 2003 de meeste diagnoses zijn gesteld. In 2006 zijn in totaal 6 HIV diagnoses gesteld in deze groep. Verticale transmissie van moeder naar kind is verreweg is de meest frequente besmettingsroute (82,9%); daarnaast zijn er enkele gevallen van seksuele transmissie, met name bij meisjes. In totaal 60,4% van de geïnficeerde kinderen is van Nederlandse herkomst en 27,6% is afkomstig uit Zuidelijk Afrika.

Registratie van zwangere vrouwen

Het totaal aantal geregistreerde zwangerschappen steeg in 2006 tot 1.190 bij in totaal 864 vrouwen. In 49% van de gevallen werd de diagnose HIV voor de zwangerschap al vastgesteld en in 47% gedurende de zwangerschap. Heteroseksuele transmissie was de voornaamste (93%) transmissie route. Een meerderheid (63%) van de zwangere vrouwen was afkomstig uit Zuidelijk Afrika. De mediane leeftijd bij de eerste zwangerschap was 28 jaar (23-33). Highly active antiretroviral therapy (HAART) werd bij 28% van deze vrouwen gestart voor het moment waarop de eerste zwangerschap werd vastgesteld; bij 64% werd HAART gestart gedurende de zwangerschap.

Bij 18,9% van de zwangerschappen was de zwangerschapsduur minder dan 16 weken; bij 70,7% 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 5,8 jaar (2,4 – 10,3); 6,0 jaar voor mannen en 5,0 jaar voor vrouwen. Voor kinderen is de mediane follow-up duur 5,1 jaar (2,7 – 8,6). De totale follow-up in de groep volwassenen

bedraagt in 2006 88.558 persoonsjaren en bij kinderen 897 persoonsjaren. De gemiddelde bezoeksfrequentie van de totale groep volwassenen en kinderen daalt van 4,2 (SD $\pm 2,1$) per jaar in 2000 naar 2,6 ($\pm 1,9$) in 2006. De bezoeksfrequentie verschilt per HIV-behandelcentrum, maar wordt, net als bij het aantal geregistreerde patiënten, beïnvloed door de invoerachterstand bij een aantal centra.

Monitoring van behandeling

De meeste HIV geïnfecteerde personen worden gemonitord in HIV-behandelcentra in het Westen van het land: 74% wordt gezien in een van de HIV-behandelcentra in de Randstad. Die verhouding is in 2006 niet veranderd.

In 2006 wordt 79% van de geregistreerde geïnfecteerde volwassenen behandeld met HAART; 18,3% wordt niet behandeld en van 2,7% is de behandelstatus onbekend (in de meeste gevallen nog niet geregistreerd).

Het mediane CD4 cel aantal in de volwassen populatie is $300/\text{mm}^3$ (110-504) op het moment van de diagnose HIV. Dat aantal daalt vervolgens tot $190/\text{mm}^3$ (80-310) bij de start van HAART om vervolgens weer te stijgen. Het beloop van het mediane CD4 cel aantal per behandelcategorie is weergegeven in figuur 5. HIV-RNA concentraties in het bloed zijn mediaan $4,8 \log_{10} \text{ cp/ml}$ (4,1-5,2) bij diagnose en $4,9$ (4,3-5,3) op het moment van de start van behandeling. Vervolgens daalt de mediane HIV-RNA load na start van behandeling tot 2 (1,7-2,7). Het percentage patiënten waarbij de hoeveelheid HIV-RNA lager is dan 500 cp/ml is per behandelcategorie weergegeven in figuur 6. Bij 59,6% van de behandelde groep is de meest recente gemeten HIV-RNA concentratie in plasma lager dan 500 cp/ml ; bij 23,2% is de concentratie hoger en bij 17,2% is niet bekend wat de hoeveelheid HIV-RNA in bloed is.

De HAART combinatie tenofovir+lamivudine+efavirenz wordt in 2006 het meest gebruikt als initieel regiem (Tabel 7), gevolgd door tenofovir+emtricitabine+efavirenz en zidovudine+lamivudine+lopinavir/ritonavir op respectievelijk de tweede en derde plaats.

De morbiditeit van HIV is sinds 1996 gedaald van 9,6 (95% CI 8,5-10,2) per 100 persoonsjaren follow-up tot 2,0 (1,7-2,3) in 2006. De mortaliteit in de HIV geïnfecteerde populatie daalt eveneens van 1,16 (0,84-1,57) in 1996 naar 0,85 (0,54-1,24) in 2006.

Monitoring van resistentie

Van zes virologische laboratoria zijn gegevens verkregen over resultaten van genotypering van het HIV reverse transcriptase en protease gen. In totaal zijn 5.412 sequenties verzameld (Tabel 8), waarvan 896 in 2006. Daarvan zijn er 4.738 beschikbaar voor analyse; de resterende 674 (236 van voor 2006 en 438 uit 2006) worden in 2007 voor analyse toegevoegd.

In 150 (33%) van de 458 sequenties die in 2006 werden verkregen en beschikbaar waren voor analyse werd tenminste 1 met resistentie geassocieerde mutatie gevonden. Resistentie tegen NRTIs werd gevonden bij 103 (69%); bij 124 (83%) werden mutaties tegen NNRTIs gevonden en bij 42 (28%) tegen PIs.

Sinds 2002 werd bij 14 (5,1%) van de 277 patiënten, waarbij kon worden aangetoond dat sprake was van een recente infectie, resistentie gevonden. Bij 69 (8,6%) van de 734 nieuwe HIV diagnoses werd resistentie aangetroffen. In 2006 werd bij 7 (7%) van de 107 nieuwe diagnoses resistentie aangetoond en bij 1 (2%) van de recent geïnfecteerde patiënten.

Monitoring van HIV co-infecties

Co-infectie van HIV met hepatitis B (HBV) of C virus (HCV) komt bij homoseksuele mannen, respectievelijk druggebruikers vaak voor. Chronische infectie met

HBV en HCV kunnen levercirrhose, leverfibrose en hepatocellulair carcinoom veroorzaken en de combinatie met HIV versnelt mogelijk een dergelijk ziekteproces. HBV en HCV worden om deze reden sinds enige tijd in de met HIV besmette groep gemonitord. Chronische infectie met HBV is bij 7% en HCV bij 9% van de gemonitorde patiënten gevonden. Bij 0,3% van de patiënten werd co-infectie met zowel HBV als HCV vastgesteld. Van de patiënten met een co-infectie ontwikkelde 2% inmiddels leverfibrose, 4% levercirrhose; bij een kleine fractie van 0,3% werd hepatocellulair carcinoom gevonden. HAART werd bij 85% van de patiënten met een co-infectie gestart; 13% is gedurende de follow-up overleden. Het risico op een leverziekte was bij patiënten met een co-infectie significant hoger dan in een vergelijkbare groep HIV positieven zonder een HCV of HBV co-infectie. Patiënten met een HCV co-infectie bleken een hoger risico op overlijden te hebben dan patiënten met een HBV of patiënten zonder co-infectie.

Registratie en monitoring in Curaçao

De registratie en monitoring van personen met HIV die worden gevolgd in het St Elizabeth Hospitaal in Willemstad, Curaçao, is het afgelopen jaar gecontinueerd. Gegevens over 2006 worden in februari 2007 ingevoerd. Uitkomsten van de Antilliaanse monitoring zullen in de loop van 2007 worden gepresenteerd.

Sample collectie

Sinds de start van het ATHENA project in 1996 zijn in totaal 200.006 plasma monsters van patiënten in follow-up opgeslagen in de microbiologische laboratoria van of verbonden met de HIV-behandelcentra (Tabel 9). Deze sample collectie is buitengewoon waardevol voor klinisch epidemiologisch onderzoek naar met name resistentie ontwikkeling over de tijd en naar de respons op antivirale therapie van andere subtypes van HIV-1 dan het meest voorkomende subtype B. Uitkomsten van

dergelijk onderzoek heeft zowel betekenis voor de kwaliteit van de zorg voor individuele patiënten, als voor de volksgezondheid. De collectie is tot nu toe nog heel beperkt gebruikt. Er zal echter in de loop van 2007 een beroep op de collectie worden gedaan in het kader van nadere studies naar de frequentie van het optreden van superinfectie met HIV, en de betekenis daarvan voor zorg, behandeling en de volksgezondheid.

Amsterdamse Cohort Studies

De Amsterdamse Cohort Studies (ACS) naar HIV en AIDS onder homoseksuele mannen begon in 1984 en onder druggebruikers in 1985. De ACS werd opgezet met als doel epidemiologisch, pathogenetisch en klinisch onderzoek naar HIV en AIDS mogelijk te maken om zo een bijdrage te leveren aan de wereldwijde HIV/AIDS bestrijding.

De uitvoering van dat onderzoek werd en wordt gedaan binnen een samenwerkingsverband tussen de GGD Amsterdam, het AMC-UvA, de stichting Sanquin en de Rijksuniversiteit Utrecht. De ACS zijn sinds twee jaar bestuurlijk ondergebracht bij de Stichting HIV Monitoring. De financiering van de ACS bestaat uit een combinatie van eigen bijdragen van de deelnemende instituten en van het RIVM.

De follow-up van twee populaties die risico lopen voor infectie met HIV maakt de ACS uniek. De HIV negatieve populaties van homoseksuele mannen en druggebruikers worden gevolgd bij de GGD. Daarnaast worden de met HIV geïnfecteerde personen uit de ACS nog steeds gevolgd, voor het overgrote deel in het kader van de HIV zorg en via de monitoring van HIV door de SHM. Verschil is dat, in aanvulling op de zorg, nog steeds studiemateriaal wordt afgenomen en bewaard voor specifieke immunologische en virologische studies.

Het gaat daarbij om personen die tijdens de ACS follow-up besmet zijn geraakt, danwel –volgend uit de studieopzet van 1984 en 1985 – om personen die reeds waren geïnfecteerd aan het begin van deelname aan de ACS.

Actief werden in 2006 in totaal 808 homoseksuele mannen gevolgd, waarvan 531 bij de GGD Amsterdam en 277 in het HIV-behandelcentrum Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen. Daarnaast werden bij de GGD 472 druggebruikers gevolgd.

Registratieprogramma

Veroudering van de HIV geïnfecteerde populatie

Uitgaande van de demografische ontwikkelingen in de HIV geïnfecteerde populatie in Nederland sinds het jaar 2000 gaan wij er van uit dat de omvang van de populatie zal groeien naar in totaal 15.114 geïnfecteerde personen in 2015. Bijna 40% van deze groep, en met name de mannen, is dan ouder dan 50 jaar. Onze conclusie is dat veroudering in de komende jaren een steeds belangrijker rol zal gaan spelen bij de HIV zorg, die bovendien alleen al door het toenemende aantal mensen met een HIV infectie minimaal 190 miljoen per jaar (prijsspeil 2003) zal kosten.

Toename van het aantal nieuwe infecties

Omdat de hoeveelheid virus door HAART behandeling van mensen met HIV wordt verminderd en daardoor de kans op overdracht wordt verkleind, hebben we onderzocht of het aantal nieuwe infecties sinds 1996 ook werkelijk omlaag is gegaan. Daarvoor hebben we gegevens gebruikt van de grootste transmissierisicogroep, de groep homoseksuele mannen. Met behulp van een wiskundig model werden de gegevens geïnterpreteerd, waarbij het afzonderlijke effect op

de epidemie van behandeling met HAART, van het testen op HIV en van veranderingen in seksueel risicogedrag werd berekend.

Op grond van de geregistreerde gegevens over de HIV diagnose was de conclusie, dat het aantal nieuwe HIV infecties sinds de introductie van HAART niet was afgenomen, maar toenam. Uit de modelanalyse bleek, dat die toename voornamelijk moet worden verklaard uit toenemend seksueel risicogedrag. Opvallend was ook dat, kort na de het begin van de epidemie in 1980/81, de groei van de epidemie vooral werd afgeremd door een indrukwekkende afname van het risicogedrag. Samen met HAART en het steeds sneller stellen van de HIV diagnose, nam de epidemie onder homoseksuele mannen zelfs af. Het vanaf 2000 toenemende risicogedrag leidt er echter toe dat de epidemie weer groeit, ondanks de grootscheepse HAART behandeling van mensen met HIV.

Optreden van co-infecties met HCV en HBV

Infectie met Hepatitis B (HBV) en C (HCV) is geassocieerd met het optreden van levercirrhose, leverfibrose en met hepatocellulair carcinoom (HCC) en beide infecties komen vaak voor tegelijk met HIV. In de bij de SHM geregistreerde patiënten met een HIV+HBV en/of HCV co-infectie hebben we daarom gekeken naar de prevalentie van leverziekten. Van de 12.257 patiënten waarbij dat kon worden bestudeerd had 9% een co-infectie met HCV en 7% met HBV; slechts 0,3% had een co-infectie met zowel HCV als HBV. Leverfibrose kwam in 2 en levercirrhose in 4% van de enkele co-infecties voor. De prevalentie van HCC bleef beperkt tot 0,3%. HIV positieven die ook met HCV zijn besmet hebben een grotere kans om sneller te overlijden dan mensen zonder HCV co-infectie.

Wanneer starten met HAART

Het optimale moment om met HAART te starten blijft onderwerp van discussie. Het aantal CD4 cellen waarbij,

volgens de in Nederland geldende richtlijnen met HAART behandeling zou moeten worden gestart, werd in 2000 verlaagd van 350-500 naar 200-350 cellen/mm³. Uit een vergelijking tussen antiretrovirale therapie-naïeve patiënten die met behandeling voor 2000 of na 2000 begonnen, blijkt dat de kans op AIDS of overlijden groter is in de periode na 2000, met 200-350 cellen/mm³ als grenswaarde voor de start van HAART. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat een groter aantal patiënten in een (te) laat stadium van de infectie in de zorg komt. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat te laat met behandeling wordt gestart. Nagegaan zou moeten worden of, gegeven het verbeterde toxiciteitsprofiel van de huidige combinatiebehandeling, eerder dan volgens de nu geldende richtlijn met HAART zou moeten worden begonnen.

Klinische implicaties van immuunrestitutie

In het wetenschappelijk verslag over 2006 van de SHM is ingegaan op de verandering in het aantal CD4 cellen gedurende langdurige behandeling met HAART. Belangrijke conclusie is dat herstel tot normale waarden mogelijk is bij de meeste patiënten die met HAART zijn gestart voordat het CD4 cel aantal lager is dan 350 cellen/mm³.

In een vervolgstudie wordt sinds eind 2006 gekeken naar determinanten van de CD4 cel respons bij HIV geïnfekteerde patiënten die met HAART worden behandeld. Daarbij zullen verschillende subgroepen worden onderscheiden op basis van bijvoorbeeld etniciteit, geslacht, leeftijd, maar ook CD4 cel nadir en HIV-RNA plasmaconcentratie. Bovendien zal niet alleen het effect van initiële, maar ook van second-line HAART worden bestudeerd.

Superinfectie

In 2006 zijn studies afgerond naar het voorkomen van en de immunologische, virologische en klinische gevolgen van (kortdurende) viraemieën tijdens

behandeling met HAART. Gedurende 11.190 persoonsjaren follow-up van 4.447 therapie naïeve patiënten die continu met HAART werden behandeld werden in totaal 5.989 periodes met virologisch succes (<50 HIV RNA cps/ml), 1.711 met lage (50-100 cps/ml) en 369 met hoge (>100 cps/ml) viraemie gevonden. Kortdurende hoge viraemie bleek geassocieerd met het optreden van resistentie en met verandering van het behandelregiem. Als vervolg op deze studie wordt thans nagegaan wat de klinische betekenis is van hoge en lage viraemie onder behandeling. Ook wordt in kaart gebracht of en zo ja welk deel van deze viraemieën zou kunnen berusten op superinfectie.

Bestuurlijke ontwikkelingen

Wijziging in de samenstelling van het bestuur

Per 1 juli 2006 is de heer drs J.G.M. Hendriks teruggetreden als lid en penningmeester van het bestuur van de Stichting HIV Monitoring. De heer Hendriks was benoemd als lid vanuit Zorgverzekeraars Nederland. Hij is, ook als penningmeester van de stichting, opgevolgd door de heer drs M.A.J.M. Bos, directeur zorg bij Zorgverzekeraars Nederland.

Veranderingen in de adviesstructuur

Het bestuur van de stichting heeft in 2006 ingestemd met een voorstel tot wijziging van de adviesstructuur van de stichting. Over de goedkeuring van het gebruik van gegevens uit de SHM database wordt voortaan alleen door de werkgroepen Virologie en Kliniek geadviseerd aan de directeur van de SHM, die op grond van dat advies besluit. De adviesraad van de SHM gaat bestuur en directie adviseren over de inhoudelijke richting op korte en middellange termijn.

In verband daarmee zal elk jaar een SHM registratie- en onderzoeksplan voor advies worden voorgelegd.

De nieuwe adviesstructuur wordt in de loop van 2007 verder uitgewerkt en ingevoerd.

Nationale samenwerking

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

Sinds begin 2005 bestaat binnen het RIVM het Centrum voor Infectieziektebestrijding (CIb). Het centrum heeft als missie om vanuit het landelijke niveau bij te dragen aan de versterking van de infectieziektebestrijding. Het nieuwe centrum krijgt een brugfunctie tussen beleid, bestrijding en wetenschap. De activiteiten en werkwijze moeten aansluiten bij de behoeften van de praktijk. Het centrum kiest voor een dienstverlenende opstelling, maar zal ook doortastend optreden bij (dreiging van) uitbraken. De taken en activiteiten van RIVM-laboratoria op het gebied van infectieziekten en van bureau LCI van GGD Nederland worden ondergebracht in het nieuwe centrum.

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

Voor de lopende surveillance activiteiten worden op jaarbasis afspraken gemaakt met het RIVM over

resultaten van monitoring van HIV en de Amsterdamse Cohortstudies, die van belang kunnen zijn voor het CIb.

Internationale samenwerking

WHO-Europa

De SHM is in 2006 verder betrokken geraakt bij internationale activiteiten die de ontwikkeling van monitoring systemen moeten ondersteunen. In dat verband zijn op verzoek van het Europese bureau van de WHO consulten uitgevoerd in de Oekraïne, Kazachstan en Georgië. Dergelijke consulten leiden in een aantal gevallen tot verzoeken om directe ondersteuning van monitoring activiteiten (kennistransfer, gebruik van database systemen, data-analyse capaciteit).

DIDE

Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE), Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK (Professor Brian Spratt, Professor Sir Roy Anderson, Professor Geoffrey Garnett and Dr Christophe Fraser). Tussen DIDE en SHM bestaat sinds 2002 een wetenschappelijke samenwerkingsovereenkomst, die is gericht op enerzijds statistische en mathematische ondersteuning van DIDE aan SHM bij de analyse van observationele cohort data en anderzijds de uitvoering van het HIV-registratieprogramma.

Een belangrijk doel van het onderzoeksprogramma van DIDE is om bij te dragen aan het verkrijgen van meer inzicht, in het samenspel van variabelen die het typische beloop van een infectie in een individuele gastheer en die het beloop van een infectie in een bevolkingsgroep bepalen. Voor het beantwoorden van dergelijke onderzoeksvragen zijn ondermeer technieken nodig, zoals de bestudering van de eigenschappen van non-lineaire differentiaalvergelijkingen, naast de bewerking en analyse van

grote datasets afkomstig uit studies, zoals uitgevoerd door de SHM, naar transmissie en beheersing van een infectie in bevolkingsgroepen. Binnen deze samenwerking is het afgelopen jaar vooral gewerkt aan de bestudering en modellering van de invloed van HAART op het beloop van de HIV epidemie. Voorts zijn studies naar HIV superinfectie in gang gezet.

ART CC

De Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration (gecoördineerd door prof. Matthias Egger, Department of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland) is een internationale samenwerking tussen op dit moment 13 cohortstudies uit Europa en Noord-Amerika. ART werd begonnen om de prognose te kunnen schatten van therapieënieve patiënten die met HAART begonnen. Frank de Wolf is de principal investigator vanuit de SHM voor deze samenwerking. ART-CC wordt gefinancierd door de Medical Research Council van het Verenigd Koninkrijk en het tweede, zeer succesvolle programma is in 2006 afgerond. Een nieuwe subsidie aanvraag is in voorbereiding.

DAD

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

EuroSIDA

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

COHERE

COHERE is een unieke samenwerking van cohorten in Oost en West Europa die voorziet in het beantwoorden van wetenschappelijke vragen waarvoor een grote steekproef nodig is. De missie is om epidemiologisch onderzoek te doen naar de prognose en het behandelresultaat van HIV geïnfecteerden van alle leeftijden over heel Europa. Belangrijk basisprincipe voor COHERE is dat het onderzoek coördineert en uitvoert dat niet door individuele cohorten of bestaande cohort samenwerkingsverbanden kan worden gedaan.

In totaal 33 cohorten vanuit 30 verschillende Europese landen dragen longitudinaal verzamelde gegevens bij van 6.410 kinderen, 246.600 volwassenen en 28.000 moeder en kind paren. Er zijn twee regionale coördinatiecentra ingericht: één in Bordeaux en één in Kopenhagen. Het afgelopen jaar is nagegaan hoe haalbaar deze samenwerking is door de organisatiestructuur en procedures uit te testen en door een inhoudelijk project uit te voeren dat de toegevoegde waarde kon aantonen. Naast het Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) in Frankrijk en het Deense fonds Augustinas, heeft de Stichting HIV Monitoring in 2006 voor € 50.000 aan COHERE bijgedragen.

De COHERE samenwerking heeft geleid tot het uitvoeren van verschillende studies.

- a. Een studie naar de invloed van leeftijd op behandelresultaat. Bij dit proof of concept project ging het om de invloed van leeftijd op de initiële virologische en immunologische respons op

HAART. Voor die studie werden 49.921 therapie naïeve patiënten geselecteerd, die tussen 1998 en 2006 met HAAART begonnen. De response op HAART was over het algemeen goed bij alle leeftijden. De virologische respons bij ouderen was iets beter dan bij jongeren, maar de immunologische respons was minder, wat te maken zou kunnen hebben met leeftijdsgerelateerde achteruitgang van het immuunsysteem. Deze lagere CD4 waarden leken samen te hangen met slechtere klinische resultaten.

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

Met name de studie onder b laat zien dat een modulaire aanpak voor de financiering van projecten in COHERE mogelijk is. Ook voor een aantal andere projecten in de COHERE agenda wordt nu naar een dergelijke vorm van financiering gezocht.

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

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

Tables and

and figures

	Result 2006 (data points)	Result 2005 (data points)	Result 2004 (data points)
HIV infected adults			
Anamneses	56700	64062	126924
Follow up	3615436	3325594	2575088
End of follow up	13043	8691	7799
Laboratory results	7112151	5961439	5760663
Subtotal	10797330	9359786	8470474
HIV infected children			
Anamneses	1750	4148	1425
Follow up	314136	311260	75263
End of follow up	165	75	0
Laboratory results	536153	809088	261036
Subtotal	852204	1124571	337724
Pregnancies			
Anamneses	3876	3648	0
Follow up and end of pregnancies	37216	35540	0
Laboratory results	42905	31332	0
Subtotal	83997	70520	0
Total	11733531	10554877	8808198
Increase in data (%)	11%	20%	
Number of patients in follow up (numbers)	10275	9399	8537
Increase in patients in follow up (%)	9%	10%	
Additional data in 2006			
Causes of death (number of patients)	164	27	1
Cardiovascular accidents (numbers)	151	108	45
Imported laboratory data			
(number of lab results)	107824	845922	130789
Number of lab results per year	95685	110380	122082

Table 1: Results of manual and automated data collection

HIV treatment centre	>365 days		<365 days	
	2006	2005	2006	2005
AMC Amsterdam	0%	1%	1%	3%
UMCG Groningen	9%	27%	12%	37%
LUMC Leiden	0%	1%	0%	1%
AZM Maastricht	1%	1%	0%	2%
UMC St. Radboud Nijmegen	1%	2%	1%	4%
UMCU Utrecht	0%	0%	0%	1%
VUMC Amsterdam	0%	21%	0%	12%
Erasmus MC Rotterdam	1%	3%	2%	8%
St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg	2%	3%	4%	6%
Kennemer Gasthuis (EG) Haarlem	0%	0%	0%	3%
MC Alkmaar	1%	1%	1%	7%
MC Twente Enschede	0%	0%	1%	3%
OLVG Oosterpark Amsterdam	0%	0%	0%	3%
Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam	2%	6%	3%	12%
MC Haaglanden (Westeinde) Den Haag	7%	7%	15%	32%
HAGA ziekenhuis (Leyenburg) Den Haag	0%	2%	1%	3%
Ziekenhuis Rijnstate Arnhem	0%	5%	0%	31%
MCL Leeuwarden	2%	3%	2%	7%
Ziekenhuis Walcheren Vlissingen	1%	0%	1%	4%
Stichting MC Jan van Goyen Amsterdam	0%	0%	0%	1%
Catharina Ziekenhuis Eindhoven	1%	2%	4%	5%
Isala klinieken (Sophia) Zwolle	2%	3%	2%	5%
St. Lucas Andreas Ziekenhuis Amsterdam	0%	0%	0%	2%
MC Rijnmond-Zuid Rotterdam	0%	0%	0%	1%
Total	1%	4%	2%	8%

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

Selection criteria for quality checks in 2006:	Number of patients		
	2006	2005	2004
inconsistencies adverse events data	69	1	0
random selection of adverse events data	1	0	0
inconsistencies in antiretroviral data	18	3	0
random selection of antiretroviral data	13	6	0
random selection of baseline data	17	7	1
inconsistencies in baseline data	97	161	0
inconsistencies in CDC events data	289	0	0
random selection of CDC events data	11	0	0
inconsistencies in co-medication data	17	0	0
random selection of co-medication data	2	0	0
cardiovascular accidents total:	151	108	45
myocardial infarction	31	33	14
coronary angioplasty/stenting	35	12	5
coronary artery by-pass grafting	5	4	5
diabetes mellitus	55	37	16
stroke	25	22	5
causes of death 100% of cases	164	27	1
inconsistencies in laboratory data	5	0	0
personal coaching of data collectors	216	0	0
random selection of all patient's data	17	87	118
random selection of data from the last			
year of follow up	38	126	203
pregnancies	129	10	0
Total	1238	443	358
Increase	179%	19%	

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

Class of lab result	Suspected	Checked	Corrected		
			Total	Date corrected	Value corrected
Blood pressure	39	39	29	0	29
Immunology	55	44	45	4	41
Virology	28	22	10	0	10
Clinical chemistry and haematology	659	440	411	5	406
Total	781	545	495	9	486

Table 4: Number of suspicious lab results selected as a result of trend analysis and sent to data collectors to be checked.

HIV Treatment Centre	Total		Alive		Dead		AIDS		Follow-up (incl. dead)		Lost to follow-up in 2006		Dead before 2006	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AMC Amsterdam	1987	15.2	1811	91.1	176	8.9	620	31.2	1636	82.3	184	9.3	167	8.4
OLVG Amsterdam Oosterpark	1442	11.0	1306	90.6	136	9.4	458	31.8	1199	83.1	115	8.0	128	8.9
Erasmus MC Rotterdam	1359	10.4	1260	92.7	99	7.3	364	26.8	1064	78.3	202	14.9	93	6.8
UMCU Utrecht	924	7.1	858	92.9	66	7.1	264	28.6	787	85.2	75	8.1	62	6.7
Slotervaart Zkh Amsterdam	714	5.4	635	88.9	79	11.1	229	32.1	530	74.2	109	15.3	75	10.5
St Elisabeth Zkh Tilburg	560	4.3	537	95.9	23	4.1	138	24.6	461	82.3	77	13.8	22	3.9
UMCG Groningen	509	3.9	478	93.9	31	6.1	157	30.8	307	60.3	172	33.8	30	5.9
Haga Zkh Leyenburg Den Haag	488	3.7	453	92.8	35	7.2	158	32.4	390	79.9	69	14.1	29	5.9
MC Haaglanden Westeinde Den Haag	472	3.6	436	92.4	36	7.6	114	24.2	266	56.4	176	37.3	30	6.4
AZM Maastricht	459	3.5	395	86.1	64	13.9	113	24.6	351	76.5	51	11.1	57	12.4
LUMC Leiden	404	3.1	379	93.8	25	6.2	108	26.7	357	88.4	24	5.9	23	5.7
St MC Jan van Gooyen Amsterdam	399	3.0	382	95.7	17	4.3	69	17.3	363	91.0	19	4.8	17	4.3
OLVG Prinsengracht Amsterdam	391	3.0	344	88.0	47	12.0	117	29.9	291	74.4	54	13.8	46	11.8
UMC St Radboud Nijmegen	376	2.9	336	89.4	40	10.6	120	31.9	310	82.4	27	7.2	39	10.4
Zkh Rijnstate Arnhem	365	2.8	329	90.1	36	9.9	104	28.5	306	83.8	25	6.8	34	9.3
VUMC Amsterdam	345	2.6	303	87.8	42	12.2	119	34.5	255	73.9	49	14.2	41	11.9
Medisch Spectrum Twente Enschede	293	2.2	262	89.4	31	10.6	85	29.0	232	79.2	34	11.6	27	9.2
Catarina Ziekenhuis Eindhoven	262	2.0	255	97.3	7	2.7	53	20.2	210	80.2	46	17.6	6	2.3
Kennemer Gh Haarlem	240	1.8	212	88.3	28	11.7	73	30.4	196	81.7	16	6.7	28	11.7
MC Rijnmond-Zuid Clara Rotterdam	219	1.7	213	97.3	6	2.7	62	28.3	204	93.2	12	5.5	3	1.4
Isala klinieken Sophia Zwolle	180	1.4	176	97.8	4	2.2	31	17.2	149	82.8	27	15.0	4	2.2
MC Alkmaar	161	1.2	147	91.3	14	8.7	46	28.6	134	83.2	16	9.9	11	6.8
MCL Leeuwarden	155	1.2	146	94.2	9	5.8	38	24.5	117	75.5	30	19.4	8	5.2
Sint Lucas Andreas Zhs Amsterdam	144	1.1	124	86.1	20	13.9	57	39.6	120	83.3	8	5.6	16	11.1
Zkh Walcheren Vlissingen	84	0.6	76	90.5	8	9.5	27	32.1	69	82.1	9	10.7	6	7.1
Erasmus MC Sophia	64	0.5	64	100.0	0	0.0	17	26.6	33	51.6	31	48.4	0	0.0
Emma Kinderziekenhuis AMC	52	0.4	52	100.0	0	0.0	23	44.2	50	96.2	2	3.8	0	0.0
Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU	46	0.4	46	100.0	0	0.0	12	26.1	42	91.3	4	8.7	0	0.0
Beatrix kinderkliniek Groningen	7	0.1	7	100.0	0	0.0	2	28.6	0	0.0	7	100.0	0	0.0
TOTAL	13101	100.0	12022	91.8	1079	8.2	3778	28.8	10429	79.6	1670	12.7	1002	7.6

Table 5: Total number of HIV-infected patients registered and monitored by the HIV Monitoring Foundation as of 31 December 2006.

HIV Treatment Centre	TOTAL		Alive		Dead		AIDS		Follow-up (incl. dead)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
OLVG Amsterdam Oosterpark	175	14.8	174	99.4	1	0.6	19	10.9	175	100
AMC Amsterdam	129	10.9	128	99.2	1	0.8	21	16.3	129	100
Erasmus MC, Rotterdam	101	8.5	100	99.0	1	1.0	13	12.9	101	100
UMCU Utrecht	87	7.3	86	98.9	1	1.1	12	13.8	87	100
MC Rijnmond-Zuid Clara Rotterdam	52	4.4	50	96.2	2	3.8	14	26.9	52	100
UUMCG Groningen	51	4.3	51	100.0	0	0.0	4	7.8	51	100
AZM Maastricht	47	4.0	47	100.0	0	0.0	6	12.8	47	100
St Elisabeth Tilburg	46	3.9	46	100.0	0	0.0	5	10.9	46	100
Haga Zkh Leyenburg Den Haag	43	3.6	43	100.0	0	0.0	14	32.6	43	100
Catarina Zkh Eindhoven	43	3.6	43	100.0	0	0.0	3	7.0	43	100
St MC Jan van Gooyen Amsterdam	39	3.3	39	100.0	0	0.0	2	5.1	39	100
MC Haaglanden Westeinde Den Haag	38	3.2	38	100.0	0	0.0	5	13.2	38	100
LUMC Leiden	35	3.0	35	100.0	0	0.0	4	11.4	35	100
Slotervaart Zkh Amsterdam	35	3.0	35	100.0	0	0.0	4	11.4	35	100
UMC St Radboud Nijmegen	34	2.9	34	100.0	0	0.0	3	8.8	34	100
Zkh Rijnstate Arnhem	29	2.4	27	93.1	2	6.9	2	6.9	29	100
Isala klinieken Sophia Zwolle	29	2.4	29	100.0	0	0.0	3	10.3	29	100
Medisch Spectrum Twente Enschede	28	2.4	28	100.0	0	0.0	4	14.3	28	100
St Lucas Andreas Zkh Amsterdam	28	2.4	25	89.3	3	10.7	6	21.4	28	100
Kennemer Gh Haarlem	27	2.3	27	100.0	0	0.0	4	14.8	27	100
VUMC Amsterdam	24	2.0	24	100.0	0	0.0	2	8.3	24	100
MCL Leeuwarden	23	1.9	23	100.0	0	0.0	2	8.7	23	100
MC Alkmaar	19	1.6	19	100.0	0	0.0	4	21.1	19	100
OLVG Prinsengracht Amsterdam	10	0.8	10	100.0	0	0.0	1	10.0	10	100
Zkh Walcheren Vlissingen	4	0.3	4	100.0	0	0.0	1	25.0	4	100
Erasmus MC Sophia	5	0.4	5	100.0	0	0.0	0	0.0	5	100
Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU	3	0.3	3	100.0	0	0.0	0	0.0	3	100
TOTAL	1184	100	1173	99.1	11	0.9	158	13.3	1184	100

Table 6: Number of new patients registered and monitored by the HIV Monitoring Foundation in 2006.

HIV Treatment Centre	Year of first HAART regimen							
	2004		2005		2006		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Total number of patients commencing first HAART regimen	828	100.0	795	100.0	635	100.0	2258	100.0
TDF/3TC/EFV	163	19.7	145	18.2	135	21.3	443	19.6
AZT/3TC/LOP/r	152	18.4	131	16.5	63	9.9	346	15.3
TDF/FTC/EFV	12	1.4	110	13.8	100	15.7	222	9.8
AZT/3TC/EFV	94	11.4	38	4.8	20	3.1	152	6.7
AZT/3TC/NVP	77	9.3	43	5.4	10	1.6	130	5.8
AZT/3TC/NFV	54	6.5	44	5.5	31	4.9	129	5.7
TDF/3TC/NVP	50	6.0	38	4.8	41	6.5	129	5.7
AZT/3TC/ABC/LOP/r	51	6.2	24	3.0	4	0.6	79	3.5
ABC/3TC/EFV	2	0.2	38	4.8	36	5.7	76	3.4
TDF/3TC/LOP/r	23	2.8	26	3.3	14	2.2	63	2.8
AZT/3TC/LOP/r/EFV	25	3.0	16	2.0	16	2.5	57	2.5
AZT/3TC/ABC/EFV	16	1.9	26	3.3	10	1.6	52	2.3
TDF/3TC/ATV/r	9	1.1	10	1.3	29	4.6	48	2.1
TDF/FTC/LOP/r	2	0.2	19	2.4	21	3.3	42	1.9
TDF/FTC/ATV/r	3	0.4	18	2.3	18	2.8	39	1.7
ABC/3TC/LOP/r	4	0.5	11	1.4	12	1.9	27	1.2
TDF/FTC/NVP	2	0.2	9	1.1	13	2.0	24	1.1
ddl/3TC/EFV	17	2.1	1	0.1			18	0.8
AZT/3TC/SAQ/r			3	0.4	11	1.7	14	0.6
Other	72	8.7	45	5.6	51	8.1	168	7.5

Table 7: Most frequently used HAART combinations in 2004-2006. (HAART = highly active antiretroviral therapy, ddl=didanosine, AZT=zidovudine, TDF=tenofovir, 3TC=lamivudine, ABC=abacavir, FTC=emtricitabine, LOP/r=lopinavir/ritonavir, SAQ/r=saquinavir/ritonavir, ATV/r=atazanavir/ritonavir, EFV=efavirenz, NVP=nevirapine).

Laboratory	Number of sequences obtained		
	before 2006	in 2006	TOTAL
AMC, Amsterdam	1888	269	2157
UMCU, Utrecht	1512	334*	1846
LUMC, Leiden	458	80	538
EMC, Rotterdam	276	60	336
VUMC, Amsterdam	146	49	195
St Sanquin, Amsterdam	236*	104*	340
TOTAL	4516	896	5412

Table 8: Number of HIV-1 RT and protease sequences generated by a virological laboratory and registered with the HIV Monitoring Foundation; *not yet available for analysis.

Laboratory	Samples	
	plasma	N
AMC, Amsterdam	✓	72282
Arnhem	✓	5763
St Sanquin, Amsterdam	✓	7015
Eindhoven	✓	517
Enschede	✓	6455
EMC, Rotterdam	✓	17742
UMCG, Groningen	✓	11062
Haarlem	✓	2642
UMCL, Leiden	✓	7150
Leyenburg, Den Haag	✓	7172
AZM, Maastricht	✓	7549
UMCN St Radboud, Nijmegen	✓	7138
OLVG, Amsterdam		0
Slotervaart, Amsterdam	✓	14956
Tilburg	✓	10043
UMCU, Utrecht	✓	16164
VUMC	✓	754
Westeinde, Den Haag	✓	5602
TOTAL		200006

Table 9: Number of plasma samples obtained from HIV-infected patients registered and monitored by the HIV Monitoring Foundation.

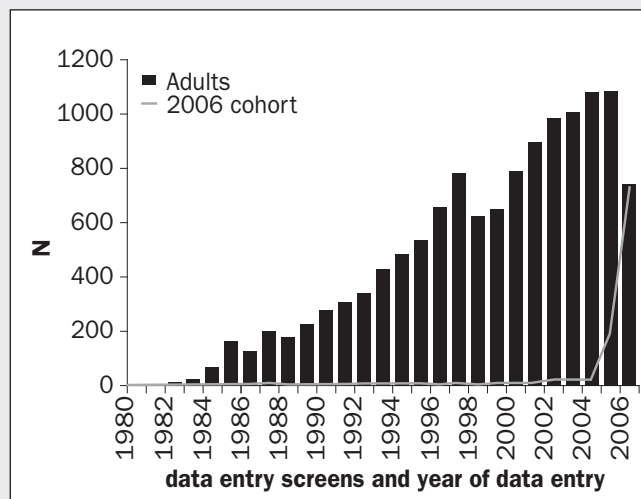


Figure 1: Absolute number of patients per year of HIV diagnosis registered and monitored (bars) and the number of patients per year of diagnosis registered and monitored for the first time in 2006 (line).

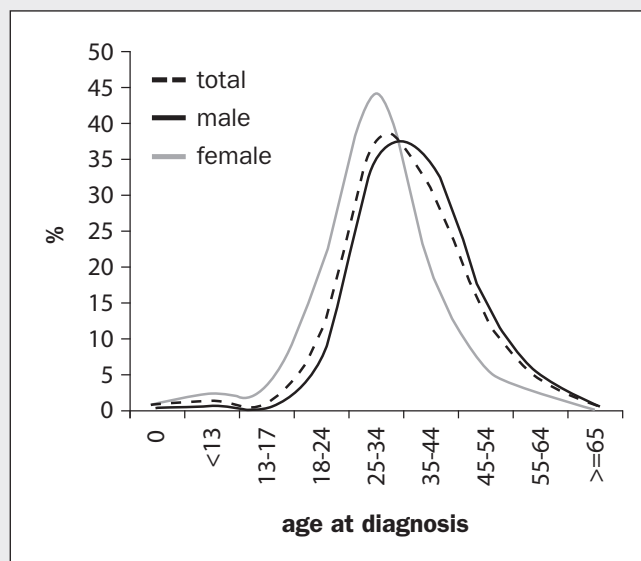


Figure 2: Age distribution of the registered and monitored population at HIV diagnosis

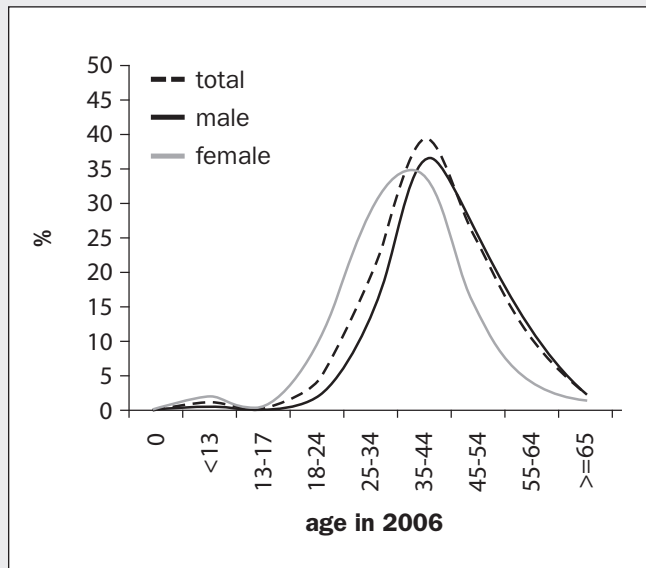


Figure 3: Age at diagnosis of the registered and monitored population in 2006

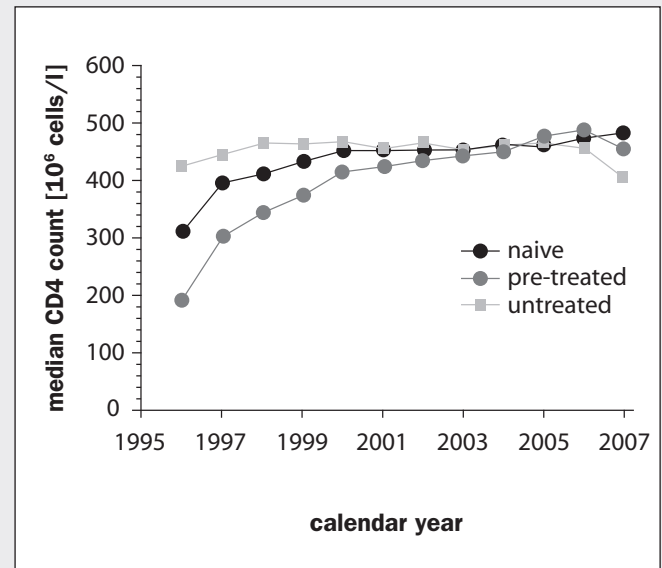


Figure 5: Median CD4 cell counts over time in antiretroviral therapy-naïve and pre-treated patients on HAART and in untreated patients

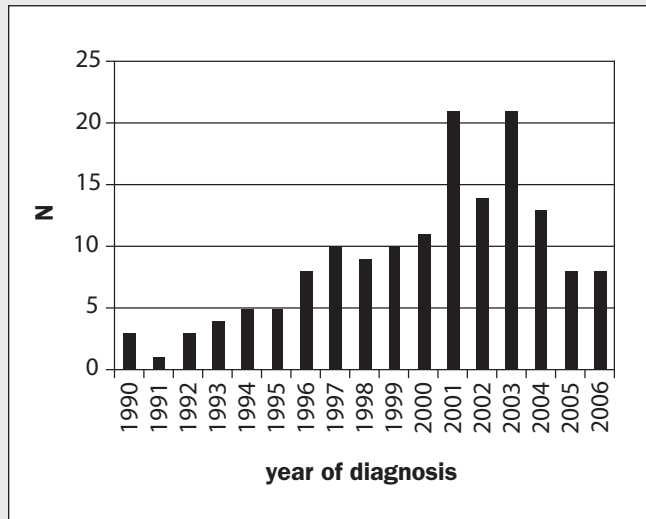


Figure 4: Absolute number of children registered and monitored per year of HIV diagnosis

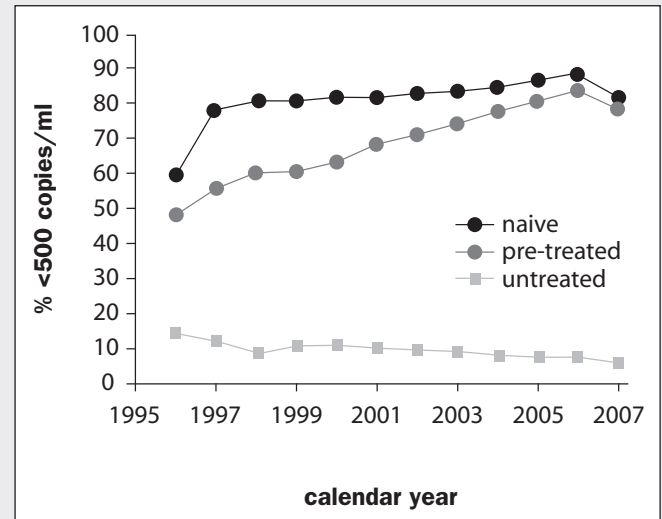


Figure 6: Percentage of antiretroviral therapy-naïve, pre-treated, and untreated patients with HIV-RNA plasma concentrations of less than 500 copies per ml

Eng

fish

Introduction

As of 31 December 2006, a total of 13,332 HIV-positive persons in the Netherlands were registered in the ATHENA (AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands) national HIV registration and monitoring database; this accounts for an increase of 1,198 persons over the total in 2005. The increase in new diagnoses was lower than in 2005, although this could change after the entry of the diagnosis date of patients recently included in the database. The current age of 164 patients in 2006 was less than 18 years; during 2006, 6 diagnoses were made in this age group. HIV-related mortality and morbidity rates have dropped since 1996, compared to the period before the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART).

The majority of the patients in 2006 were infected with HIV type 1, whereas less than 1% had HIV type 2. The distribution of men and women had not changed substantially in comparison to 2005, with males comprising more than three fourths of the HIV-infected population. Given the distribution of transmission risk groups, with 52.2% infected through homosexual contact, we conclude that the HIV epidemic in 2006 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; it was indicated in 372 (62.6%) cases before 1996 and in 88 (14.8%) cases between 2000 and 2005.

The age distribution at HIV diagnosis did not change over time. 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 (median) 7 years younger than men when first

diagnosed with HIV. Also, other demographics of the infected population did not change; the majority of men originated from the Netherlands and were 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. By 31 December 2006, the total number of pregnancies registered in the group of 864 HIV-infected women was 1,190.

Seventy-nine percent of the HIV-infected treated adults in 2006 were on HAART, and 18.3% were not being treated. The treatment status could not be classified as HAART or was unknown in 2.7%; for most of the 2.7% of cases, “unknown” meant that the treatment status was not yet registered. Most of the 18.3% of untreated patients did not meet the criteria for starting HAART. The combination of drugs used at the start of HIV treatment has changed since the introduction of the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), when tenofovir and emtricitabine replaced the longtime standard of zidovudine and lamivudine.

A chronic infection with hepatitis B virus (HBV) was found in 7% of HIV-infected patients, and 9% had a chronic infection with hepatitis C virus (HCV). Co-infection with HBV and HCV was diagnosed in 0.3%. Two percent of the patients were diagnosed with liver fibrosis, 4% with liver cirrhosis, and 0.3% with hepatocellular carcinoma. The risk of liver disease in HIV-positive patients with a co-infection was higher than in a comparable group without a co-infection.

The number of recent infections has been rising since 2000, especially amongst men with homosexual contacts and women who have been heterosexually infected. For more than 50% of the men diagnosed in 2005, a last time for a negative HIV test was also recorded. In addition, the percentage of recent infections (i.e., HIV-positive persons from whom the last negative

blood sample was drawn less than 18 months before the first positive sample) increases. A fourfold increase of recent infections amongst women was seen between 2004 and 2006. Together with the finding that CD4 cell counts at diagnosis increased, this confirms that the new infections in recent years are actually recent infections.

Antiretroviral treatment has become more effective in the last 10 years since the introduction of HAART. The threshold to start HAART has been less than 200 cells per mm³ since 2000, which is lower than the level for the previous period between 1996 and 2000. However, simultaneously, there has been an increasing number of patients who effectively suppress virus replication. Virologic failure happens relatively often, but the chance of failure has decreased since 2000.

Ten to 15% of patients do not respond to HAART, and resistance to one or more of the antiretroviral drugs used is 80%. Resistant virus can be transmitted. From 2000 on, the percentage of resistance that is found after HIV diagnosis has remained constant at approximately 9%; 5% of the recent infections appear to be with a resistant virus strain. The preliminary results for 2006 show concordant figures, with 7% resistance found amongst newly diagnosed patients and 2% amongst those with recent infections.

The improved toxicity profile of the antiretroviral drugs now used is of importance. Combination therapy is increasingly well tolerated and therefore results in a higher adherence level. It allows for tailored antiretroviral treatment of individual patients, for example, the ability of an older HIV-positive patient to start treatment at a higher CD4 cell count, with the aim of restoration of the immune system.

The findings summarised above were published in the comprehensive Scientific Report of the HIV Monitoring

Foundation published in December 2006. Changes in the epidemic over time were analysed, and the effectiveness of antiretroviral treatment was examined on both a population level and the level of the individual patient. 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 24 HIV treatment centres and subcentres 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 detected in 2005 in several HIV treatment centres has dropped considerably, and in 2006 the total backlog decreased by 25%. Combined continuous monitoring and data entry at HIV treatment centres with the assistance of specifically appointed staff from the office of the HIV Monitoring Foundation substantially contributed to this improvement.

The internationally acknowledged and unique HIV data collection has been part of HIV care in the Netherlands since 2002. In 2006, a programme was started to assess the quality of HIV care. The scientific output of the HIV Monitoring Foundation remained high in 2006. Research by the Foundation on the effect of treatment and changes in the course of the epidemic were published in the yearly report in December 2006, and several papers were submitted (and since then, accepted) for publication. In addition, international collaborations with other groups and cohorts were successful as well. In a study carried

out with the Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London, it appears that, despite the large-scale HAART treatment of men having sex with men, the number of new HIV infections is rising. A mathematical model of the transmission dynamics of HIV was developed and showed a resurging epidemic after the introduction of HAART, whilst in the pre-HAART era, the epidemic was controlled largely by behaviour that demonstrated a lower transmission risk.

These and other studies confirm the international position of the Dutch registration and monitoring of HIV, which is based on a special collaboration between 24 HIV treatment centres and the Ministry of Health, Welfare and Sports. It provides the HIV treating physicians and the data collectors and data monitors in the centres with the capability of maintaining a database that furthers insight into the course of the HIV infection in individual patients and into the HIV and AIDS epidemic in the Netherlands.

Amsterdam, 17th March 2006
Frank de Wolf, Director

Financia

Annual report

Financial report

Income

HIV registration and monitoring in the Netherlands

The Foundation's budget for 2006, established on 18 July 2005 by the Board of Trustees, was approved on 25 August 2005 by the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport. On the same day, the Health Tariff Board was asked by the Minister to adapt relevant policy for HIV monitoring for the year 2006 on the basis of this budget.

The 2006 budget formed the basis for the allowance (through the Health Tariff Board) of a total of € 2,167,035 to be divided into 23 parts, providing € 94,218.91 for each Centre. This sum was accounted for by the HIV Monitoring Foundation.

The total budget for 2006, established at € 2,167,035, included a variable and a fixed component. The variable part of the budget was based on a total of 9,625 patients (9,507 adults and 118 children) who, as of 1 June 2005, were registered as active and were being monitored. That represents an increase of 9.8% compared to the number of patients (8,768) in active follow-up as of 1 June 2004. The increase in the number of patients influences the variable part of the budget of 2006.

The fixed part of the budget (personnel and other expenses) was indexed on the level of 2004 (respectively, 1.65% and 0.78%) as determined by the Health Tariff Board. In compliance with a request by the Minister in 2004 and 2005, there was an improvement in efficiency of 20%. Therefore, the budget was increased by 2.6% compared to the total in 2005.

HIV monitoring-related projects

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

For the DAD study, additional data from patients are collected and are 100% quality controlled; in contrast, only 10% of the data collected for regular monitoring of HIV is routinely subjected to quality control. In 2006, the HMF received compensation from the Hvidovre University Hospital for the 7th data merge in the amount of € 203,150. The HMF also received the sum of € 36,683 from this hospital for the registration of DAD-related events; this compensation is reserved for those HIV treatment centres that reported DAD-related events and will be paid fully in 2007.

As requested by the Minister of Health, Welfare and Sport, the Foundation became responsible in 2005 for governing and administering the Amsterdam Cohort Studies (ACS). In compliance with the 2006 budget for the Amsterdam Cohort Studies, € 482,032 was invoiced at the National Institute for Public Health and the Environment. Eighty percent of this budget has already been received by the Foundation; the remaining 20% will be invoiced after approval of the final account for the year 2006 for this specific project. The HMF has invoiced € 50,000 to the Universitair Medisch Centrum Utrecht, conforming to the ACS budget.

Expenditures

Expenditures are of the following three types:

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

A sum of € 78.60 per patient was transferred to the HIV treatment centres in 2006. The contributions to the HIV treatment centres were paid for the first time for 2006 on the basis of the total number of patients that were in active follow-up on 31 December 2005. In that way, the HIV treatment centres with a backlog in data collection received less of the budgeted amount than the hospitals without a backlog. To eliminate this backlog, a few hospitals, per their own request, received

assistance from the HMF with the collection of data. The personnel costs that the HMF incurred for that purpose were invoiced at these hospitals. In 2006, to give the HIV treatment centres a positive stimulus to reduce their backlog, the payment for the number of patients in active follow-up as of 31 December 2006 was re-calculated. Because of this re-calculation, the HMF paid an additional € 36,397.10 for the storage of patients' plasma than was budgeted.

Those centres that have outsourced data collection and entry to the Foundation (AMC-UvA, OLVG, UMCL, Ziekenhuis Walcheren and Ziekenhuis Rijnstate) received no contribution for data collection. However, the Foundation made a contribution to cover the costs for sampling and storage of patients' plasma; in total, € 115,820 was transferred to the HIV treatment centres to cover the costs for sampling and storage. In 2006, for the first time, the OLVG Oosterpark did not receive a contribution for the storing of plasma, because plasma samples were not stored in co-ordinance with the HMF contract. The plasma sample inventory has been improved and is being used for research projects.

Personnel costs.

As in previous years, in 2006, personnel cost was the largest expenditure for the HIV Monitoring Foundation. On average, the workforce throughout 2005 consisted of 20.98 full-time equivalents (fte's), differing from the budgeted 23.10 fte's. In addition, 1 fte was in complete charge of the HIV-related projects. In 2006 the data analysis unit grew mainly to meet the external request for data analysis.

Material costs.

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

The Amsterdam Cohort Studies

The HIV Monitoring Foundation is responsible for the ACS. In addition to the financial contributions of the Sanquin Foundation, the Municipal Health Service of Amsterdam, and the Academic Medical Hospital of the University of Amsterdam, the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) substantially supports the ACS by the maintenance of the collection of data and materials that have been obtained from HIV-infected patients since 1984. The contributions of the RIVM and the UMCU are transferred to the Sanquin Foundation, the Municipal Health Service of Amsterdam, and the Academic Medical Hospital of the University of Amsterdam, respectively.

Reservations

The state of affairs for the in 2005 preserved funds for COHERE and Host Genetics:

COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) involves 26 European observational cohorts. The expense for this project in 2006 was € 25,000.

Host Genetics is a project developed in collaboration with the Sanquin Foundation and the Academic Medical Centre of the University of Amsterdam (Prof H. Schuitemaker and Prof J.M.A. Lange). No expenses were incurred in 2006.

Results

The conclusion based on the operating result is that the total cost of activities were kept within the income of the Foundation. Activities related to HIV monitoring resulted in a deficit of € 55,820. This is due to the rising personnel costs caused by enlarging the capacity for analysis and of the rising costs for the reporting of monitoring data.

Reserves

By the end of 2006, the total financial reserves of the

HIV Monitoring Foundation were € 867,825. Of that amount, € 417,690 were earmarked for six months' salary payment for personnel involved in the regular HIV registration and monitoring activities. The remaining € 450,135 were earmarked for activities involving the DAD study, COHERE, and the Host Genetics project.

Balance sheet as of 31 December 2006 after allocation of results

	2006 (€)	2005 (€)		2006 (€)	2005 (€)
ASSETS			LIABILITIES		
Fixed assets			Capital and reserves		
Tangible fixed assets	41,880	42,350	General reserves	417,690	473,512
			Earmarked reserves	450,135	325,045
	<u>41,880</u>	<u>42,350</u>		<u>867,825</u>	<u>798,557</u>
Current assets			Provisions		
Debtors and a accrued assets	286,237	194,807	Pension provision	0	0
Cash	1,468,819	1,285,829		<u>0</u>	<u>0</u>
			Short term liabilities		
			Creditors	367,179	451,693
			Other short term liabilities and accrued expenses	561,932	272,735
	<u>1,755,056</u>	<u>1,480,636</u>		<u>929,111</u>	<u>724,429</u>
Total assets	<u>1,796,936</u>	<u>1,522,986</u>	Total liabilities	<u>1,796,936</u>	<u>1,522,986</u>

Profit and Loss Account 2006

	<u>Result 2006 (€)</u>	<u>Budget 2006 (€)</u>	<u>Result 2005 (€)</u>
Subsidy HIV Monitoring	2,167,035	2,167,036	2,111,200
Subsidy Amsterdam Cohort Studies	532,032	532,317	475,000
Subsidy DAD study	203,150	242,000	287,983
Expenses event-registration DAD study	36,683	0	0
Subsidy other projects	305	0	2,952
Subsidy Eurosida	3,250	0	1,140
Total net revenue	2,942,455	2,941,353	2,878,275
Expenses material storage	115,820	118,618	107,216
Expenses data collection	448,566	420,433	443,965
Expenses software	26,522	25,332	27,393
Expenses office costs	11,419	10,907	11,416
Expenses Amsterdam Cohort Studies	532,033	532,317	474,996
Expenses event-registration DAD study	36,683	33,020	0
Expenses Cohere	25,000	0	0
Personnel expenses	1,322,142	1,366,671	1,085,061
Depreciation on tangible fixed assets	15,232	0	8,567
Other operation charges	372,197	343,871	373,348
Total operating costs	2,905,614	2,851,169	2,531,962
Operating result	36,841	90,184	346,313
Financial income and expenses	28,188	0	27,867
Miscellaneous income and expenses	4,241	0	51,262
Result	69,270	90,184	425,442

Organisatie

onal report

HIV Treatment Centres

In 2006, a total of 24 health institutes were acknowledged by the Minister of Health, Welfare and Sport as HIV treatment centres or subcentres. Four institutes were also recognized as paediatric HIV treatment centres.

HIV treatment (sub)centres:

Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar

Academisch Medisch Centrum at the University of Amsterdam, Amsterdam

Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen, Amsterdam

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

Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam

Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam

VU Medisch Centrum, Amsterdam

Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

HagaZiekenhuis, location Leyenburg, Den Haag

Medisch Centrum Haaglanden, location Westeinde, Den Haag

Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Medisch Spectrum Twente, Enschede

Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Kennemer Gasthuis, Haarlem

Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, location Clara, Rotterdam

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht

Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen

Isala Klinieken, location Sophia, Zwolle

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

Emma Kinderziekenhuis, AMC-UvA, Amsterdam

Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMCU, Utrecht

Beatrix Kliniek, UMCG, Groningen

Sophia Kinderziekenhuis, EMC, Rotterdam

The HIV Monitoring Foundation 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 HMF's work in the Netherlands, in collaboration with the Red Cross Blood Bank in Willemstad, Curacao, it also collects data of HIV-infected persons who are seen by HIV/AIDS doctors at the St. Elisabeth Hospital in Curacao.

Internal organisation of the HIV Monitoring Foundation

The internal organisation of the HIV Monitoring Foundation has not changed since 2005. There are two units for the Foundation'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 HMF, 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.

Finally, 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, but more often if necessary, the data from the database are merged with a dataset that can be used for data processing and analysis.

The patient data and quality control unit is managed by Sima Zaheri. During 2006, an average number of 13.7 fte's was assigned.

In 2006, the understaffing of the data processing and analysis unit was resolved. Three senior researchers are now working in the field of epidemiology, statistics, and mathematical modelling of HIV. Also, this unit supports and collaborates nationally with researchers in HIV treatment centres and internationally with research groups that are performing research with comparable observational cohorts in the field of epidemiology and the treatment of HIV. Also, this unit arranges the support of research applications from the Dutch pharmaceutical industry.

In addition to these three senior researchers, the unit has three assistant researchers in three Ph.D. programmes. These programmes focus on the study of HIV transmission during the HAART era, the study of immune reconstitution during antiretroviral therapy, and the prevalence of HIV superinfection and its effect on the course of the infection. The study on the changes in HIV transmission during the HAART era, entitled 'Transmission of antiretroviral drug resistant HIV-1 and HIV-1 subtypes in recently infected and therapy naïve individuals in the Netherlands' (number I08203) was supported in 2006 by a grant from the AIDS Foundation. Another assistant is working on the same superinfection research at the Medical Faculty of Imperial College London, UK.

During 2006, an average number of 5.3 fte's was assigned to the data processing and analysis unit.

This unit is led by Frank de Wolf, Director of the HIV Monitoring Foundation.

The primary activities of the HIV Monitoring Foundation are supported by the members of the office. The office includes the secretariat, financial and personnel administration and control, and communication. The office is supervised by the Foundation's controller, Daniëlle de Boer. The average number of personnel was 4.1 fte's in 2006, and this number has remained constant over the past years.

As of 31 December 2006, the average total number of personnel was 23 fte's. Compared to the 24 budgeted fte positions, a staffing of 97% was reached. In addition, the HMF covers the costs for a total of 9.5 fte's who are appointed in the HIV treatment centres to handle data collection and entry, but who are not staff of the HMF. The average absence percentage during 2006 was 2.8%.

Database & data management

In 2006, the data entry screens in the HMF database for HIV-infected pregnant women were revised and adjusted. New data entry screens were build for the input of intoxication data. The overview, graphics, and patient data reports for HIV-infected children were generated for the data collectors and treatment teams in the paediatric centres.

A database was constructed for the registration and analysis of the outcome of quality controls that allows entry of findings by data monitors. Also, a new data entry screen was designed so that data collectors can enter the point at which data are changed as a result of quality controls. Another database was built for the registration of suspicious data; this contains the data sent to the data collectors as well as the results of the quality checks.

The automated link at the AMC that allows computerised laboratory data from the hospital information system to be entered directly and anonymously into the HMF database was optimized. Technical plans were made to implement more of these so-called 'lab links' in LUMC Leiden, AZM Maastricht, AZR Rotterdam and UMCU Utrecht. These plans are now being discussed at these centres, and developments will be continued in 2007.

Quantity of data collection

Table 1 displays the results of manual and automated data collection. In 2006, the total quantity of manually collected data increased by 11%. This increase was due not only to the 9% rise in the number of patients, but also to the registration of more data about causes of death and cardiovascular incidents. This increase in data collection was managed by the same number of staff, indicating an improvement in efficiency. For the registration of cause of death, the international coding system in the Coding of Death in HIV (CoDe) project was used; the patient files of the outpatient clinics and the clinic admission files provided the main source of that information. In addition, treating physicians were consulted to improve the registration of the causes of death.

The total amount of automated data collection gathered through the lab link described above did not increase in 2006, but it decreased when compared to 2005. This was caused partly by the retrospective import of data in 2005, which was unnecessary in 2006, and partly by a 13% decrease in the number of lab results in 2006.

Frequency of data collection

Data were collected from patients in the course of their regular follow-up and/or treatment. Data collection in the HIV treatment centres is organised so that follow-up data can be entered into the HMF database

immediately on each patient's visit. On the basis of the total number of each patient's registered visits in the database, it is possible to calculate whether the collection of data for that patient is entirely up-to-date.

Table 2 shows the percentage of patients, per HIV treatment centre, with a data-collection backlog of more than 365 days or fewer than 365 days. In the calculation, the individual patient's frequency of visits is taken into account to permit the prediction of the date of the most recent visit. The difference between the registered actual date of the last visit and the predicted date of the last visit indicates the data-collection backlog in days. Data were corrected for deceased patients and those lost to follow-up.

In 2006, the total backlog in data collection and entry dropped by 25%. This reduction is the result of structural monitoring of backlog and, if necessary, the assistance of HMF data collectors. The backlog of Ziekenhuis Rijnstate Arnhem and VUMC Amsterdam was fully resolved, and there was a considerable decrease in backlog at Slotervaart Ziekenhuis and UMCG Groningen.

Quality control (QC)

The quality of data was checked in several ways in 2006. A total of 100% of the causes of death were checked. Also, checks were performed on the basis of inconsistency. With the help of consistency checks, data were selected for quality control. In consultation with the analysis unit of the HMF, it was determined which data had a marked influence on the outcome of the data analyses. Priority was given to the quality control of those specific data.

Approximately 1% of patient data was selected at random. To evaluate the protocol for data collection on pregnancies, a random selection of the pregnancies

were checked. For purposes of personal coaching of the data collectors, 5 patient files of each data collector were selected. The results of the quality controls were discussed with the responsible data collectors, and item-specific training was given.

In Table 3 the number of patient files checked per selection procedure are summarised. During 2006, the data of 1,283 patients were checked by HMF data monitors, including those of 151 patients who were also checked because of a cardiovascular accident as part of the DAD study. The cause of death of 164 deceased patients and the data of 129 pregnancies were checked. On average, the centres were visited 12.2 times by the regular HFM data monitors.

In 2006, data were checked for 795 more patients than in 2005. Also, the centres were 7.7 times more frequently visited. This improvement resulted from the start of the use of formulated protocols in 2005, automated selection procedures, and better registration of the results of quality controls in the database. In addition, mutual communication between the data monitors improved, and the administration of quality controls became more efficient. The improvement was also made possible because of the assistance with the quality checks by very experienced data collectors.

From the trend analysis of the analysis unit, a total of 781 suspicious lab results were selected and sent to the data collectors to be checked. In 2006, 545 of these results were checked by the data collectors. Of those, 495 lab results were corrected, and 50 appeared to be consistent with the source documents (Table 4).

Education

In 2006, database courses were also offered to data collectors, HIV consultants, medical doctors, virologists, and other interested parties in the HIV treatment

centres. The aim of these courses was to improve the individual's skill in analysing his or her own data in the HMF data sets.

In October 2006, a review day was organised for data collectors, in which the results of quality controls were submitted to the collectors. In addition, problems with data collection and quality controls were discussed, and plans were made for further quality improvement of data collection. Also, the data collectors and data monitors were offered an e-learning course in HIV and AIDS, named HIVeDucation. This course consists of 17 modules involving different aspects of HIV/AIDS treatment. In 2007, a review day will be organised to evaluate how much the participants learned from the material.

Finally, the HMF data monitors were trained in October 2006 in SAS® software to increase efficiency in selecting random data and inconsistent data for quality control.

Monitoring report

Development in the number of registered and monitored persons with HIV

Through 31 December 2006, a cumulative total of 13,332 patients with HIV infection were registered through the HIV treatment centres. A total of 221 of those patients objected to inclusion of their data in the national monitoring database. The data are, or will be, collected from 13,101 persons (Table 5); this is an increase of 1,198 (10.1%) persons compared to 2005. Of the total number of patients, 12,022 (91.8%) were registered as alive, and 1,079 (8.2%) as deceased. AIDS was diagnosed in 3,778 (28.8%) of the patients.

As of 31 December 2006, 10,429 (79.6%) patients were actively monitored through 2006, including 11 who died during the year. No data were obtained after 31

December 2005 from 1,670 (12.7%) patients, and in total, 850 patients (7%) died before 31 December 2004. The number of patients being actively monitored in 2006 increased by 1,030 (11%) compared to that in 2005.

As of 31 December 2006, the database included the data for a total of 200 HIV-infected persons from the Dutch Antilles, especially from Curacao. This is an increase of 5 persons compared to the number in 2005; however, the data entry from 2006 is still incomplete.

Patients for whom no data were obtained during 2006 are not, per se, lost to follow up; for the most part, the lack of data is the result of a backlog in data entry. The variance in data entry between treatment centres is large. The significant backlog for the UMCG has been a known problem, but it decreased in 2006 by half compared to 2005, partly as a result of the additional assistance by the HMF data collectors. At the Medical Centre Haaglanden Westeinde in The Hague, the backlog increased compared to 2005. At the VUMC, Slotervaart Ziekenhuis, Rijnstate Hospital, and the UMCU, where in 2005 significant backlog was observed, the situation has now markedly improved. The Foundation has assumed responsibility for the major portion of the data entry for the Rijnstate Hospital.

The large discrepancy in data entry amongst the paediatric HIV treatment centres is fully a result of backlog at the Beatrix Children's Hospital. This backlog is a result of the planning; data from the paediatric centres were entered in 2006.

As of 31 December 2006, data from a total of 13,033 persons (10,053 [77.1%] men and 2,980 [22.9%] women) in the registered HIV population (n= 13,532) were included in this annual report.

New registrations of persons infected with HIV in 2006

totalled 1,216; of those, 32 persons objected to inclusion of their data in the national monitoring database. Of the remaining 1,184 persons, 11 (0.9%) died in 2006, and 158 (13.3%) were diagnosed with AIDS (Table 6).

Amongst those newly registered in 2006, 68% also received the diagnosis of HIV in 2006, while 20% received the diagnosis in 2005 (Figure 1). Amongst women receiving the diagnosis of HIV, 64.1% were between 18 and 35 years of age; 7.4% were younger than 18 years and 28.5% were older than 35 years. Within the group of men, 69.5% were between 25 and 45 years of age; 9.8% were younger than 25 years, and 20.7% were older than 45 years (Figures 2 and 3).

Registration of HIV infected adults

In 2006, out of a total of 12,869 persons, 9,965 (77.4%) were men aged 18 years or older, and 2,904 (32.6%) were women. Amongst men, homosexual contact was by far the greatest risk factor (67%), whereas heterosexual transmission was the greatest risk factor for women (87%). The median age at diagnosis was 36.3 (IQR, 30.4-43.4) for men and 30.3 (25.1-36.6) for women. Eight percent of the total population had known their HIV status for less than a year. In 25.8% the infection state had been known for 5 to 10 years, and in 22.6% for more than 10 years.

Of the 1,058 adults who were registered in 2006, 850 (80%) were men and 208 (20%) were women. Homosexual contact was still the most frequent risk factor (68.8%) amongst men, and heterosexual contact was the most frequent amongst women (90.9%). The median age at diagnosis increased in 2006 to 38.6 (IQR, 31.5-45.8) in men and 31.9 (26.7-38.2) in women. Of the registered persons, 38.8 had known their HIV status for less than a year, whereas 1.9% had known about the presence of infection for 5 to 10 years, and 2.5% had known for more than 10 years.

Registration of HIV-infected children

As of 31 December 2006, 164 children aged 17 years or younger were registered as HIV-positive. Amongst that group, 88 (53.7%) were boys and 76 (46.3%) were girls. The age at diagnosis was 0-1 year in 9%, 1-13 years in 90.9%, and 13-17 years in 3.7%. The number of children per year of diagnosis is depicted in Figure 4; the most diagnoses were made between 1999 and 2003. In 2006, a total of 6 diagnoses were made in this group. Vertical mother-to-child transmission was the route of infection in almost all (82.9%); apart from that, there were a few cases of sexual transmission, mostly in girls. In total, 60.4% of the infected children were of Dutch origin, and 27.6% were born in sub-Saharan Africa.

Registration of infected pregnant women

In 2006, the total of registered pregnancies increased to 1,190 in 864 women. In 49% of the cases, HIV was diagnosed before the start of the pregnancy, and it was diagnosed in 47% during the pregnancy. The transmission route of HIV amongst the pregnant women was mostly through heterosexual contact (93%). A majority (63%) of the women originated from sub-Saharan Africa.

The median age at the first pregnancy was 28 years (IQR, 23-33). HAART was started before the onset of the first pregnancy in 28%, and it was started during the pregnancy in 64%. In 18.9% of the patients, the duration of the pregnancy was less than 16 weeks; in 70.7% 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 5.8 years (IQR, 2.4-10.3); for men it was 6.0 years, and for women it was 5.0 years. For children the median follow-up was 5.1 years (IQR, 2.7-8.6). The total follow-up in 2006 in the adult population was 88,558 person years, and for children 897 person years.

The average frequency of follow-up visits decreased from 4.2 (SD, ± 2.1) per year in 2000, to 2.6 (SD, ± 1.9) in 2006. The frequencies varied between the HIV treatment centres, but, like the number of registered patients, the differences in frequency were influenced by the entry backlog in a few centres.

Monitoring of treatment

The majority of HIV-infected patients in 2006 still lived in the western part of the country; 74% of the patients were being monitored in one of the centres in Amsterdam, The Hague, Rotterdam, or the Utrecht region, which is also known as the Randstad. In 2006, 79% percent of the registered infected adults were being treated with HAART; 18.3% were not being treated, and in 2.7% 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 300 cells/mm³ (IQR, 110-504) for the adult population. This number decreased to 190/mm³ (IQR, 80-310) at the start of HAART and then rose again. The course of the median CD4-cell count per treatment category is depicted in Figure 5. The HIV-RNA plasma concentration at diagnosis had a median of 4.8 log₁₀ copies/ml (4.1-5.2) at diagnosis and 4.9 (IQR, 4.3-5.3) at the initiation of HAART. Subsequently, the median HIV-RNA load decreased after the start of treatment to 2 (IQR, 1.7-2.7).

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 HAART, levels of HIV-RNA in plasma fell to <500 copies/ml in 80 to 90% of the antiretroviral therapy-naïve patients.

In 59.6% of the treated population, the most recent measured HIV-RNA plasma concentration was lower than 500 copies/ml; in 23.2% the concentration was higher and in 17.25% the concentration of HIV-RNA in the blood was not known.

The most popular initial HAART regimen in 2006 was tenofovir+lamivudine+efavirenz (Table 7), followed by tenofovir+emtricitabine+efavirenz and zidovudine+lamivudine+lopinavir/ritonavir, respectively.

The rate of HIV-related morbidity decreased since the introduction of HAART in 1996 from 9.6 (95% CI, 8.5-10.2) per 100 person-years of follow-up to 2.0 (1.7-2.3) in 2006. The mortality rate also decreased from 1.16 (95% CI, 0.84-1.57) in 1996 to 0.85 (0.54-1.24) in 2006.

Monitoring of resistance

Data were obtained about results of genotyping of the HIV reverse transcriptase and protease gene from six virology laboratories. A total of 5,412 sequences were collected (Table 8); 896 of those were collected in 2006. Of the sequences, 4,738 were available for analysis; the other 674 (236 from before 2006 and 438 from 2006) are being added for analysis in 2007.

Of the 458 sequences that were obtained in 2006 and were available for analysis, 150 (33%) had at least 1 resistance-related mutation. Resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) was found in 103 (69%); mutations against non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) were found in 124 (83%), and mutations against protease inhibitors (PIs) were found in 42 (28%).

From 2002 through 2005, of the 277 patients in whom a recent infection could be detected, resistance was found in 14 (5.1%); of the 734 patients receiving a new diagnosis of HIV, resistance was found in 69 (8.6%). In 2006, resistance was detected in 7 (7%) of the 107 patients who received a new diagnosis of HIV and in 1 (2%) of the recently infected patients.

Monitoring of HIV co-infections

Co-infection of HIV and hepatitis B virus (HBV) or C

(HCV) occurs often amongst homosexual men and drug users, respectively. 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 2006, a chronic co-infection with HCV was found in 9% of patients with HIV, and 7% had a co-infection with HBV; 0.3% had a co-infection with both HCV and HBV. Of the patients with a co-infection, hepatic fibrosis developed in 2%, and hepatic cirrhosis developed in 4%; hepatocellular carcinoma was found in only 0.3%.

HAART was started in 85% of the co-infected patients; 13% died during follow-up. The risk of liver disease for co-infected patients was significantly higher than for a comparable HIV-positive group without an HCV or HBV co-infection. Individuals who were HIV-positive and co-infected with HCV appeared to have a greater chance of progression to death than those without an HCV co-infection.

Registration and monitoring in Curacao

The registration and monitoring of HIV-infected persons being followed and monitored in the St. Elisabeth Hospital in Willemstad, Curacao, was continued during the past year. Data on 2006 is being entered in the database in February 2007, and results from the monitoring in the Netherlands Antilles will be presented in 2007.

Sample collection

Since the start of the ATHENA project in 1996, a total of 200,006 plasma samples from patients in follow-up are stored in the microbiological laboratories at or associated with the HIV treatment centres (Table 9). 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. Up until now, this collection has not been used often. However, starting in 2007, it will be used as part of further studies on the frequency and prevalence of HIV superinfection and its implications for HIV care, treatment, and public health.

Amsterdam Cohort Studies

The Amsterdam Cohort Studies (ACS) on HIV and AIDS amongst homosexual men were started in 1984, and amongst drug users in 1985. The ACS were started with the purpose of making epidemiologic, pathogenetic, and clinical research on HIV and AIDS possible, and thereby contributing to the worldwide fight against HIV/AIDS. The realization of these studies has been a collaboration involving the Sanquin Foundation, the Municipal Health Service of Amsterdam, the Academic Medical Hospital of the University of Amsterdam, and the University of Utrecht. For two years, the HMF 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 HMF. In addition to the provision of care, research

material was provided and stored for specific immunologic and virologic studies. This included material from persons who were infected during follow-up and those who began participating in the ACS after being infected subsequent to the time of the study design in 1984-5.

In 2006, a total of 808 homosexual men were being actively followed, 531 at the Municipal Health Service of Amsterdam and 277 in the HIV treatment centre Stichting Medisch Centrum Jan van Goyen. In addition, 472 drug users were being followed at the Municipal Health Service.

Registration programme

Ageing of the HIV-infected population

On the basis of the demographic developments in the HIV-infected population in the Netherlands since 2000, we expect that the size of the population will grow to a total of 15,114 persons by 2015. Almost 40% of this group, mostly men, will be older than 50 years of age. We conclude that ageing will play an increasing role in HIV care, which will cost at least € 190 million a year, as determined by the growth in the number of infected persons (price based on 2003).

Growth in the number of new infections

Since the viral load in HIV-infected persons is reduced with HAART treatment and results in a reduced chance of transmission, we investigated whether the number of new infections had actually dropped since the introduction of HAART in 1996. We used data from homosexual men, the largest transmission risk group. With the help of a mathematical model, the data were interpreted to show the effects of treatment with HAART, testing for HIV, and the change in sexual risk behaviour. On the basis of the registered data regarding the HIV

diagnoses, it was concluded that the number of new HIV infections since the introduction of HAART had not decreased, but had increased. From model analysis, it appeared that this rise must be explained for the most part by increasing sexual risk behaviour. It was striking that, shortly after the start of the epidemic in 1980-81, the growth of the epidemic was slowed mostly by an impressive reduction in risk behaviour. Together with HAART and the ability to make an HIV diagnosis more rapidly, the epidemic amongst homosexual men lessened. Then, from the year 2000, increasingly risky behaviour led to the growth of the epidemic, despite the large-scale HAART treatment of persons with HIV.

Prevalence of HCV and HBV co-infections

Infection with HBV or HCV is associated with hepatic cirrhosis, hepatic fibrosis, and hepatocellular carcinoma, and both infections often occur together with HIV. We studied the prevalence of liver diseases in the HMF-registered population with HIV and HBV and/or HCV. Of the 12,257 patients who were eligible, 9% had a co-infection with HCV, and 7% with HBV; only 0.3% had a co-infection with both HCV and HBV. Hepatic fibrosis was found in 2%, and 4% had hepatic cirrhosis. Hepatocellular carcinoma was found in only 0.3%. Persons who were HIV-positive and co-infected with HCV had a greater chance of progression to death than those without an HCV co-infection.

When to start HAART

The optimal moment for starting HAART remains open to debate. Before 2000, Dutch guidelines stated that HAART should be started when the CD4-cell count was 350-500 cells/mm³; in 2000 the guidelines were changed, and the count was lowered to 200-350 cells/mm³. A comparison between antiretroviral therapy-naïve patients who began HAART treatment before 2000 and those who began after 2000 showed that the chance of

AIDS or death was greater in the period after the year 2000 and was interpreted to mean that a CD4-cell count of 200-350 cells/mm³ should be the threshold for the start of HAART. One possible explanation for the outcome is that a larger number of patients after 2000 were in a late stage of their infection. Another possible explanation is that treatment was started too late in the disease course. Given the improved toxicity profile of the current combination treatment, further study should focus on whether HAART could be started even earlier than is indicated in the present guidelines.

Clinical implications of immune reconstitution

In the 2006 Scientific Report of the HMF, we discussed the change in CD4-cell counts during long-term treatment with HAART. The most important conclusion was that a recovery to normal levels is possible in most patients who started HAART before the CD4-cell count had decreased below 350 cells/mm³.

A subsequent study undertaken at the end of 2006 is focused on the determinants of CD4-cell response in HIV-infected patients treated with HAART. That study involves the formation of several subgroups according to not only ethnicity, sex, and age, but also CD4-cell nadir and HIV-RNA plasma concentration. In addition, the effects of both initial and second-line HAART are being studied.

Superinfection

In 2006, studies on the prevalence of and the immunologic, virologic, and clinical results of (short-term) viraemia during HAART treatment were completed. During 11,190 person-years of follow-up of 4,447 therapy-naïve patients who were continuously treated with HAART, a total of 5,989 periods of virological success (<50 HIV RNA copies/ml) were found; there were 1,711 periods of low (50-100 copies/ml) viraemia and 369 of high (>100 copies/ml) viraemia. A short duration of high viraemia appeared to be associated with the

prevalence of resistance and the change of treatment regimen. As a continuation of this study, the clinical meaning of high and low viraemia is now being examined. Moreover the relative contribution of HIV superinfection causing short periods of viraemia will be investigated.

Managerial developments

Change in the composition of Governing Board

As from 1 July 2006, Drs. J.G.M. Hendriks stepped down as a member and treasurer of the Governing Board of the HIV Monitoring Foundation. Drs. Hendriks was appointed as a member from Zorgverzekeraars Nederland. He was succeeded as treasurer by Drs. M.A.J.M. Bos, director of care at Zorgverzekeraars Nederland.

Changes in the advisory structure

The Governing Board of the HIV Monitoring Foundation agreed in 2006 to a proposal to change the advisory structure of the Foundation. In regard to the approval of the use of data from the HMF database, only the Virology and Clinical Aspects working groups advise the Director of the HMF, who makes a decision on the basis of that advice. The Advisory Board of the HIV Monitoring Foundation will advise the Governing Board and the Director about the direction of the Foundation in both the short and mid-term. In that regard, an annual plan for HMF registration and research will be presented. The new advisory structure will be developed and introduced during 2007.

National collaboration

Data on registration of new HIV infections within the framework of the national HIV registration and

surveillance programme is received and coordinated by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM).

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

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

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

International collaboration

WHO-European Regional Office

In 2006, the HMF became further involved in inter-

national activities to support the implementation of monitoring systems. At the request of the European office of the WHO, HMF consulted in the Ukraine, Kazakhstan, and Georgia. These consultations led in some cases to a request for direct support of monitoring activities (knowledge transfer, usage of database systems, and capacity for data collection).

DIDE

Department of Infectious Disease Epidemiology (DIDE), Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK (Professor Brian Spratt, Professor Sir Roy Anderson, Professor Geoffrey Garnett and Dr Christophe Fraser). The DIDE and the HMF have had an agreement regarding scientific collaboration since 2002; the focus is the DIDE's statistical and mathematical support of the HMF for analysis of observational cohort data and execution of the HIV registration programme. An important goal of the DIDE research programme is to gain more insight into the interplay of variables that determine the typical progress of infection in a host, as well as into those variables that determine the progress of infection in a particular population. To provide answers to such questions, necessary techniques include the study of the qualities of non-linear differential equations, organisation and management of large-scale field studies into transmission and control of an infection in populations, and analysis of large data sets. During 2006, the influence of HAART on the course of the HIV epidemic was collaboratively studied and modelled. Also, studies on HIV superinfection were started.

ART CC

The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration (coordinated by Prof. Matthias Egger, Department of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland) is an international collaboration including (at this time) 13 cohort studies in Europe and North

America. ART was initiated to assess the prognosis of therapy-naïve patients starting HAART. Dr. Frank de Wolf is the principal investigator for this collaboration on behalf of the HMF. ART-CC is financed by the Medical Research Council of the United Kingdom, and the second, successful programme was finished in 2006. A new grant application is in preparation.

DAD

This collaboration with several different observational clinical cohorts focuses on the early recognition of cardiovascular problems that could result from HIV treatment with antiretroviral agents, in particular, protease inhibitors. In the mean time it is decided to include other adverse events in the study. Professor D.J. Lundgren (Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark) coordinates the study, and Prof Dr Peter Reiss (Department of Internal Medicine, AMC, Amsterdam) is the principal investigator for ATHENA/HMF. Discussion regarding how DAD will be continued is now underway.

EuroSIDA

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

COHERE

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

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

During 2006, the goals of COHERE were to demonstrate the feasibility of the collaboration, pilot its governance and procedures, and carry out a proof-of-concept project to demonstrate its value. Funding was obtained from the France Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS), and the Danish fund Augustinas, as well as from the HIV Monitoring Foundation in the amount of € 50,000.

The COHERE collaboration led to the initiation of several studies:

- a. One study involved the influence of age on treatment outcome. This proof-of-concept project studied the influence of age on the initial virologic and immunologic response to combination antiretroviral therapy (HAART). Between 1998 and 2006, 49,921 patients who were antiretroviral therapy-naïve when beginning HAART were eligible. Responses to HAART were generally good for all ages. Older individuals experienced slightly better virologic responses but poorer responses in CD4-cell count, possibly because of age-related immunologic impairment. The poorer CD4 response appeared to be associated with a poorer clinical outcome compared to that of younger patients.
- b. The second study focused on the development of HIV-related lymphomas since the introduction of HAART. 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).

- c. The third study looked at the risk of triple-class virologic failure in therapy-naïve patients starting HAART (PLATO 2). The project's aim was to study patients with extensive triple class virological failure (ETCF) with a description of the incidence and prevalence of ETCF, the changes in viral load, and drug history.

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

A pre-condition for a financial contribution from the HIV Monitoring Foundation 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: EUROCORD. EUROCORD consists of four Coordination Actions that are financed for a four-year period through the sixth framework of the European Union: CASCADE, EuroHIV resistance, EuroSIDA, and PENTA/ECS. The principal investigators of those four CAs formed a committee, together with the chairman of COHERE, with the following tasks:

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

Scientific o

output 2006

In 2006, three requests were made for access to the national HIV monitoring data.

In addition to the Scientific Report 2006, 11 papers for which HIV monitoring data were used were published in peer-reviewed journals. Twenty-three abstracts of the HIV Monitoring Foundation were accepted for presentation at 11 meetings and conferences (11 posters and 12 oral presentations).

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

Overview of research projects

I10303 TRIESTAN (Treatment Interruption in Early Starters - Netherlands)

Date of Approval: January 19th 2006

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

Research completed with final publication: Effects of Active Treatment Discontinuation in Patients with a CD4+ T-Cell Nadir Greater Than 350 Cells/mm³: 48-Week Treatment Interruption in Early Starters Netherlands Study (TRIESTAN) (see also Publications 2006).

I07903 Antiretroviral treatment of primary HIV infection

Date of Approval: April 15th 2003

Submitted to journal.

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

I07803 Virologic and Immunologic Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Indigenous and Nonindigenous HIV-1 Infected Patients in The Netherlands

Date of Approval: April 15th 2003

Submitted to journal.

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

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

Date of approval: June 17th, 2005

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

Final report

Insufficient treatment of HIV and AIDS with anti-retroviral drugs rapidly results in the development of viral resistance to the drugs. Relatively high numbers of cases of transmission of drug-resistant HIV-1 that are increasing have been reported in the UK and USA. In contrast, low levels of resistance transmission have been found in Switzerland and the Netherlands.

Because of the scarcity of epidemiologic data on the occurrence of drug resistance in the Netherlands, a study began on the occurrence of drug-resistant HIV in antiretroviral drug-naïve patients, especially in those with a recent infection.

In addition to the resistance genotyping of the HIV pol gene (coding for the viral enzymes reverse transcriptase and protease that were, and still are, the main targets for chemotherapeutic suppression of HIV replication), we obtained information on the introduction of various genetic subtypes of HIV, which would enable us to look at antiretroviral drug-resistance patterns in patients infected with non-B subtypes.

Study objectives

The objectives of the study were:

1. To analyse temporal trends in the prevalence of transmission of drug-resistant mutations and HIV-1 subtypes in (1) recently infected individuals with an available blood sample that was obtained close to the documented date of HIV seroconversion and (2) other therapy-naïve persons in the Netherlands.

2. To identify, in calendar time, other potential risk factors (e.g., risk group, age, fitness of resistant strain) for transmission of resistant strains and subtypes and to evaluate associations between viral subtypes and drug-resistant mutations in both groups.
3. To analyse the prevalence of resistance amongst treated HIV-infected individuals in relation to prevalence and incidence rates amongst recently infected and therapy-naïve individuals.

Summary results

The proportion of individuals recently infected with drug-resistant HIV-1 has decreased over calendar time from 20% of the total number of recent infections in 1994-1998 to 6% in 1998-2003. After 2001, this proportion remained at approximately 4.8%. However, in 2006, the proportion increased to 8–10%. Decreased fitness of resistant strains was indicated by the instability of some resistance-associated mutations in untreated individuals and may be attributed to the low proportion of transmitted resistant strains. In addition, an increase in the total number of HIV-1 transmissions also contributed to a low proportion of resistance transmission.

The separate impact of risk behaviour, HIV-testing behaviour, and HAART on the HIV-1 epidemic amongst MSM was evaluated by means of a mathematical model. The impact of widespread use of HAART on overall transmission of HIV-1 was shown to be offset by an increase in sexual risk behaviour. Despite the availability of HAART and a more timely diagnosis, HIV-1 is once again spreading epidemically amongst MSM in the Netherlands.

Consequently, although the proportion of transmitted drug-resistant HIV strains in recent years was fairly constant at approximately 5%, the absolute number of drug-resistant transmitted strains could increase along with the increase in risk behaviour and HIV transmission amongst MSM.

HIV-1 subtype B is most prevalent amongst infected MSM. Because infected MSM may have a longer antiretroviral-treatment history, transmission of drug resistance is likely to be found amongst those with subtype B infections. The proportion of subtype B amongst heterosexually infected individuals decreased from 61% in cases diagnosed prior to 1997 ($n = 76$) to 36% in 1997-2005. Non-B and recombinant subtypes are most prevalent among immigrants from sub-Saharan Africa who were most likely infected in their country of origin. They account for 42% of the heterosexually infected population, and only 3% have subtype B.

Publications and presentations 2006

Publication: Evolution of transmitted HIV-1 with drug-resistance mutations in the absence of therapy: effects on CD4+ T-cell count and HIV-1 RNA load (see also Publications 2006).

One paper is in the final phase of the review process.

Poster presentation: Transmission of HIV-1 with Drug-Resistance Mutations that Evolve in the Absence of ART Results in a Mild Initial Decline of CD4 Cell Counts (see also Poster presentations).

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

Date of Approval: July 8th, 2004.

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

Research completed with final publication: The effect on treatment comparisons of different measurement frequencies in human immunodeficiency virus observational databases (see also Publications 2006).

I04044 Semi-parametric accelerated failure time regression analysis with application to interval censored HIV/AIDS data

Date of Approval: July 8th, 2004.

B. Cowling, K.F. Lam, H. Xue, F. de Wolf

Research completed with final publication: Semi-parametric accelerated failure time regression analysis with application to interval-censored HIV/AIDS data (see also Publications 2006).

I04016 The Genotypic Inhibitory Quotient (GIQ) for Lopinavir

Date of Approval: April 22nd, 2004.

D.M. Burger, J.G.M. Hoefnagel, M.J. van der Lee, P.P. Koopmans, J.M.D. Galama

Research completed with final publication: The genotypic inhibitory quotient and the (cumulative) number of mutations predict the response to lopinavir therapy (see also Publications 2006).

Overview of research projects - progress information

I05513 HIV Resistance Response Database Initiative (RDI)

Date of Approval: October 27th 2005

A. Revell

Objectives

The HIV Resistance Response Database Initiative (RDI) is a global, not-for-profit collaboration to develop computational models to predict virologic responses to antiretroviral therapy from genotype and other variables. The aim is to construct a system to assist treatment decision-making that will be freely available over the Internet.

Progress

Data from 2,528 patients were transferred from HMF

to RDI in January 2006. From these data, it was possible to extract 1,690 treatment change episodes (TCEs) – occasions when a patient's antiretroviral treatment was changed and the necessary data for developing the RDI's models were available: baseline viral load, genotype, and CD4 count; details of the new treatment; and a follow-up viral load. These TCEs were imported into the RDI database for use in its ongoing research programme.

During 2006, the data were used as an independent test dataset to evaluate three alternative computational modelling methods: artificial neural networks (ANN), random forests (RF), and support vector machines (SVM), which were developed with data from approximately 15 other centres around the world. The results of these studies suggested that all three methodologies can produce fairly accurate predictions of virologic response to therapy, with ANN and RF performing best, and a combination of model outputs yielded the most accurate predictions overall.

On the basis of the results of these studies, the HMF data, along with the rest of the RDI database, have been employed to develop new computational models. These will be used in the first clinical study to evaluate the accuracy and clinical utility of the RDI approach as a treatment decision-making tool. This open pilot study will take place during 2007.

Presentations 2006

Oral presentation (abstract 155): Predicting HIV therapy response by computational modelling of large clinical datasets

B.A. Larder RDI, Cambridge, UK

XV International HIV Drug Resistance Workshop, Sitges, Spain; 13-17 June 2006.

Poster presentation: Accurate prediction of virological response to HAART using three computational modelling techniques (see also Poster presentations).

Poster presentation (abstract 653): Neural Networks Are More Accurate Predictors of Virologic Response to Antiretroviral Therapy Than Rules-Based Genotype Interpretation Systems

CROI 2006, Denver, CO, USA, 5-8 February 2006.

J. Montaner 1, B.A. Larder 2, D. Wang 2, A. Revell 2, S. Wegner 3, R. Harrigan 1 and C. Lane 4 .

1: The BC Centre for Excellence in HIV/AIDS Vancouver, BC, Canada (BC-CfE); 2: The HIV Resistance Response Database Initiative (RDI), London, UK; 3: US Military HIV Research Program, Rockville, MD, USA; 4: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Bethesda, MD, USA.

IO5514 Analysis of the enfuvirtide cohort in The Netherlands

Date of approval October 27th, 2005

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

Background

Enfuvirtide is the first HIV entry inhibitor that has been approved for clinical use. Two large clinical trials (TORO studies) have shown additional value of enfuvirtide to an optimised background for treatment of multi-class experienced HIV-1 infected patients. However, little is known about treatment results of enfuvirtide outside the clinical trial setting. The aim of this study was to investigate the clinical efficacy of enfuvirtide in a Dutch routine setting.

Methods

Clinical, virologic and immunologic data of all patients who used enfuvirtide in The Netherlands were extracted from the national HIV database. Children and patients who had used enfuvirtide before or for less than 6 weeks were excluded. The mean change in viral load and CD4

cell count was computed on an intention-to-treat basis (last-observation-carried-forward).

Virologic failure was defined as a decline in HIV-1 RNA of $<1,0 \log_{10}$ copies/ml compared to baseline at week 12, 24, and 48. The genotypic sensitivity score (total count of drugs with predicted activity) of the backbone at baseline was calculated using the Stanford-HIV database-algorithm. A Stanford score 1 (susceptible) or 2 (possible low resistance) was recoded into GSS 1, indicating an active drug; a Stanford score 3-5 (low, intermediate or high resistance) was recoded into GSS 0, indicating no or a diminished activity of the drug.

Results

80 patients were included, with a mean age of 46 years; 69% was classified as CDC class C. The median baseline plasma HIV-1 RNA level was $5.0 \log_{10}$ copies/ml and the median CD4+ cell count was 101 cells/mm^3 . Patients had used an average of 12.8 antiretroviral drugs in the mean of 8.8 preceding years. The backbone comprised a mean of 3.8 drugs; the mean GSS was 0.75 (45% GSS 0). At week 24, the viral load had decreased with $1.96 \log_{10}$ copies/ml (42.6% of patients with <50 copies/ml) and the CD4 count had increased with 89.8 cells compared to baseline. The difference in backbone activity (GSS) between the patients who experienced virological success or failure (on-treatment analysis) was statistically significant (2 test; $p < 0,05$). The most frequently reported medical events were local injection-site reactions.

Conclusions

The virologic and immunologic benefit of enfuvirtide in this cohort was comparable to that of the TORO studies, even though the predicted backbone activity in this Dutch cohort was lower. This study proves that enfuvirtide is a valuable asset in the antiretroviral-drug arsenal outside the clinical trial setting.

Presentation 2006

Oral presentation: NVAB Autumn meeting,
15 December 2006

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

Date of Approval: July 8th, 2004

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

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

The project is composed of a population survey and a molecular epidemiologic study and includes persons originating from Surinam and the Netherlands Antilles. The aim of the project is to investigate: 1) the risk of heterosexual HIV transmission on visits to the country of origin and 2) the spread of HIV in this population by comparing HIV strains circulating in the Netherlands with HIV strains circulating in the countries of origin. Specific research questions are:

Study 1) What characterizes this population's sexual behaviour during visits to the country of origin and in the Netherlands? What are the determinants of sexual risk behaviour?

Study 2) Are there indications for virus exchange between Surinam/N. Antilles and the Netherlands? (studied by phylogenetic analysis)

Study 1

An HIV survey developed in collaboration with the

RIVM were administered anonymously to persons in various regions in the Netherlands who originated from Surinam, the N. Antilles, or Aruba. Saliva samples and epidemiologic data were collected. More than 2000 participants of Surinamese and Antillean origin have been interviewed in the Netherlands.

(For this study, data collected by the SHM is not used.)

Study 2

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

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

All samples have been genotyped (env, gag and pol) and phylogenetically analysed. For comparison and in-depth phylogenetic analyses, 100 protease and RT sequences obtained through the SHM were included. Preliminary results showed virus-exchange between Surinam and the Netherlands. HIV strains circulating in Surinam and the N. Antilles were present among Surinamese and Antilleans living in the Netherlands. The majority of the sequences from Surinam and the Antilles were subtype B (99.9%).

Other research projects

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

I0000 Role of host genetics in the clinical course of HIV infection, H. Schuitemaker, F. de Wolf, A. van 't Wout

I03347 Adverse events during treatment of HIV-TBC co-infection in the Netherlands during 1997-2004, J.G. den Hollander, R. van Aalsburg, S. de Marie, M.E. van der Ende, J.T.M van der Meer, K.Brinkman, M.M.E. Schneider, M.E.E. Kasteren, F. de Wolf

I06208 Long-term quality of life and self-reported symptoms among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy, M.A.G. Sprangers, P.T. Nieuwkerk

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I05011 Atazanavir switch study, M. van Vonderen, P. Reiss, L.A.J. Gras, F. Wit

Publications 2006

Monitoring of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in The Netherlands Report 2006

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

HIV and Sexually Transmitted Infections in the Netherlands in 2005

RIVM report 441100024/2006

de Boer IM, op de Coul ELM, Koedijk FDH, van Veen MG, van Sighem AI, van de Laar, MJW.

RIVM, Center for Infectious Disease Control

HIV Monitoring Foundation

Currently: ECDC Stockholm

Evolution of transmitted HIV-1 with drug-resistance mutations in the absence of therapy: effects on CD4+ T-cell count and HIV-1 RNA load.

Bezemer D, de Ronde A, Prins M, Porter K, Gifford R, Pillay D, Masquelier B, Fleury H, Dabis F, Back N, Jurriaans S, van der Hoek L; CASCADE collaboration.

Antiviral Therapy 2006; 11(2): 173-8

Effects of Active Treatment Discontinuation in Patients With a CD4+ T-Cell Nadir Greater Than 350 Cells/mm³: 48-Week Treatment Interruption in Early Starters Netherlands Study (TRISTAN).

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

The genotypic inhibitory quotient and the (cumulative) number of mutations predict the response to lopinavir therapy.

Hoefnagel JG, van der Lee MJ, Koopmans PP, Schuurman R, Jurriaans S., van Sighem AI, Gras LAJ, de Wolf F, Galama JM, Burger DM. AIDS 2006 Apr 24;20(7):1069-1071.

The effect on treatment comparisons of different measurement frequencies in human immunodeficiency virus observational databases

Griffin JT, Fraser C, Gras L, de Wolf F, Ghani AC.

Department of Infectious Disease Epidemiology, Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK.

Am J Epidemiol 2006 Apr 1; 163(7): 676-83. Epub 2006 Feb 16.

HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis

May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin SA, Phillips AN, Justice AC, Dabis F, Gill J, Lundgren J, Hogg RS, de Wolf F, Fätkenheuer G, Staszewski S, d'Arminio Monforte A, Egger M; Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration.

Lancet 2006 Aug 5; 368(9534): 451-8.

Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries

Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Schechter M, Boule A, Miotti P, Wood R, Laurent C, Sprinz E, Seyler C, Bangsberg DR, Balestre E, Sterne JA, May M, Egger M; Antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration; ART Cohort Collaboration (ART-CC) groups.

Lancet 2006 Mar 11; 367(9513): 817-24; erratum in: Lancet 2006 Jun 10; 367(9526): 1902.

The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study

Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, Monforte A, Thiébaud R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Kirk O, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD; D:A:D Study Group.

HIV Med 2006 May; 7(4): 218-30.

Comparison of the risks of atherosclerotic events versus death from other causes associated with antiretroviral use

Kwong GP, Ghani AC, Rode RA, Bartley LM, Cowling BJ, da Silva B, Donnelly CA, van Sighem AI, Cameron DW, Danner SA, de Wolf F, Anderson RM.

AIDS 2006 Oct 3; 20(15); 1941-50.

Semi-parametric accelerated failure time regression analysis with application to interval-censored HIV/AIDS data

Xue H, Lam KF, Cowling BJ, de Wolf F.
Stat Med 2006 Nov 30; 25(22): 3850-63.

Rates of disease progression according to initial highly active antiretroviral therapy regimen: a collaborative analysis of 12 prospective cohort studies

The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.
J Infect Dis 2006 Sept 1; 194(5): 612-22.

Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study.

Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, Dabis F, Law MG, Pradier C, De Wit S, Åkerlund B, Calvo G, Monforte A, Rickenbach M, Ledergerber B, Phillips AN, Lundgren JD.
Arch Intern Med 2006 Aug 14-28; 166(15): 1632-41.

Poster presentations

Transmission of HIV-1 with Drug-resistance Mutations that Evolve in the Absence of ART Results in a Mild Initial Decline of CD4 Cell Counts

D. Bezemer, A. de Ronde, M. Prins, K. Porter, D. Pillay,
13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,
Denver, CO, United States, 5-8 February 2006.

Estimating the Optimum CD4 Threshold for Starting HAART in ART-naïve HIV-infected Individuals

J. Sterne, M. May, D. Costagliola, M. Egger, R. Hogg,
A. d'Arminio Monforte, G. Chêne, M. Gill, F. de Wolf, S. Cole,
and ART Cohort Collaboration
13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,
Denver, CO, United States, 5-8 February 2006.

Predictors for Changes in CD4 Cell Count 7 Years after Starting HAART

L.A.J. Gras, A.I. van Sighem, C. Fraser, J. Griffin, J. Lange,
F. Miedema, F. de Wolf
13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections,
Denver, CO, United States, 5-8 February 2006.

Mortality after HIV diagnosis compared to the general population

A.I. van Sighem, L.A.J. Gras, S. Danner, F. de Wolf
10th International Workshop on HIV Observational Databases,
Madrid, Spain, 23-26 March 2006.

Effect of virological, immunological and treatment parameters on observing transient viremia

A.I. van Sighem, P. Reiss, S. Zhang, L.A.J. Gras, J. Prins, F. Kroon,
I. van der Ende, F. de Wolf
10th International Workshop on HIV Observational Databases,
Madrid, Spain, 23-26 March 2006.

Comparison between abacavir, efavirenz and nevirapine combined with zidovudine-lamivudine in antiretroviral naïve patients

L.A.J. Gras, G.E.L. van den Berk, R. Vriesendorp, C. Richter,
M. van Kasteren, F. de Wolf, K. Brinkman
10th International Workshop on HIV Observational Databases,
Madrid, Spain, 23-26 March 2006.

2nd line HAART regimens after virological failure equally effective in inhibiting HIV-1 disease progression as 1st HAART without virological failure?

K. Pogány, L.A.J. Gras, E. Hassink, F. de Wolf, J.M. Prins,
and the ATHENA Cohort Study Group
10th International Workshop on HIV Observational Databases,
Madrid, Spain, 23-26 March 2006.

Accurate prediction of virological response to HAART using three computational modelling techniques

B.A. Larder, D. Wang, F. de Wolf, J. Lange, A. Revell, S. Wegner, J. Montaner, R. Harrigan, J.A. Metcalf, H.C. Lane
XV International HIV Drug Resistance Workshop, Sitges, Spain, 13-17 June 2006.

Immunological, virological and clinical changes during periods of transient viremia

A.I. van Sighem, S. Zhang, P. Reiss, L.A.J. Gras, J. Prins, F. Kroon, I. van der Ende, F. de Wolf
XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 13-18 August 2006.

Mortality after HIV diagnosis compared to the general population

A. I. van Sighem, L.A.J. Gras, S. Danner, F. de Wolf
XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 13-18 August 2006.

Indications for increasing transmission of HIV within the Netherlands

E. Op de Coul, A.I. van Sighem, N. Back, R. Schuurman, M. Schutten, E. Claas, A. Pettersson, M. van de Laar, F. de Wolf
XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 13-18 August 2006.

Oral presentations

10 years HAART: Impact on transmission of resistant HIV in the Netherlands

D.O. Bezemer
10th National Congress on STI, HIV and AIDS in Amsterdam, 4 December, 2006.

10 years HAART: Did it change mortality and survival?

A. van Sighem
10th National Congress on STI, HIV and AIDS in Amsterdam, 4 December, 2006.

HIV antiretrovirale resistentie bij therapie naïeve patiënten in de SHM database

A. van Sighem
10th National Congress on STI, HIV and AIDS in Amsterdam, 4 December, 2006.

10 years HAART: less AIDS, less death, more infections

F. de Wolf
10th National Congress on STI, HIV and AIDS in Amsterdam, 4 December, 2006.

Immunological, virological and clinical changes during periods of transient viremia

A.I. van Sighem
10th International Workshop on HIV Observational Databases, Madrid, Spain, 23-26 March 2006.

HIV Monitoring in the Netherlands

F. de Wolf
Kiev, National AIDS Centre, Ukraine, 26 April 2006.

HAART treatment of HIV infected patients in the Netherlands Antilles

F. de Wolf
Symposium HIV Intervention monitoring, Willemstad, Curacao, 2-3 May 2006.

HIV resistance monitoring

F. de Wolf
Symposium HIV Intervention monitoring, Willemstad, Curacao, 2-3 May 2006.

A patient monitoring system for Kazakhstan

F. de Wolf

Almati, Kazakh National AIDS Centre, Kazakhstan, 17 May 2006.

Sterfte na HIV-diagnose in vergelijking met de Nederlandse bevolking

A.I. van Sighem

Verbond van Verzekeraars, Den Haag, 27 July 2006.

Challenges for a HIV monitoring system in Georgia

F. de Wolf

Tblisi, WHO Working Meeting "Moving towards universal access to HIV/AIDS prevention, treatment and care", Georgia, 30 August 2006.

HIV antiviral resistance monitoring

A.I. van Sighem

Werkgroep Moleculaire Diagnostiek voor Infectieziekten – WMDI, Utrecht, 12 September 2006.

The HIV Monitor

ring Foundation

The HIV Monitoring Foundation

Governing Board of the HIV Monitoring Foundation

Name	Position	Affiliation
Prof. dr. S.A. Danner	Chairman	NVAB
Drs. M.A.J.M. Bos	Treasurer (from July 19, 2006)	Zorgverzekeraars Nederland
Prof. dr. J. Goudsmit	Member	AMC-UvA
Prof. dr. L.J. Gunning-Schepers	Member	NFU
Dr. D.J. Hemrika	Secretary	NVZ
Drs. J.G.M. Hendriks	Treasurer (until July 19, 2006)	ZN
Drs. H. Polee	Member	Dutch HIV Association
Drs. M.I. Verstappen	Member	GGD Nederland
Prof. dr. R.A. Coutinho	Observer	GGD Nederland

Advisory Board

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

Working group Clinical Aspects

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

Working group Virology

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

Personnel HIV Monitoring Foundation Amsterdam

Name	Position	Telephone +31 20 56-	E-mail
Ellen Bakker	Assistant Personnel (until September, 1 2006)		
Yvonne Bakker	Data collection AMC	67021	y.bakker@amc.uva.nl
Rosalind Beard	Registration & Patient Administration	67052	r.beard@amc.uva.nl
Drs. Daniela Bezemer	Data analysis (since March 1, 2006)	67180	d.o.bezemer@amc.uva.nl
Daniëlle de Boer	Financial controlling	67060	d.deboer@amc.uva.nl
Irene de Boer	Assistant Personnel (since November 13, 2006)	67538	i.h.deboer@amc.uva.nl
Marjo van Broekhoven-Kruijine	Data collection LUMC	071-5262482	m.j.van-broekhoven-kruijne@amc.uva.nl
Sarah Dijkink	Assistant Data Monitor (from March 1, until December 2006)		
Ida Farida	Data collection AMC (until December 31, 2006)		
Drs. Daphne de Gouw	Communication Management (since October 16, 2006)	68110	d.n.degouw@amc.uva.nl
Drs. Luuk Gras	Data analysis	66472	l.a.gras@amc.uva.nl
Drs. Shula Grivell	Data monitoring	67039	s.grivell@amc.uva.nl
Drs. Mariska Hillebregt	Data monitoring	67039	m.m.hillebregt@amc.uva.nl
Drs. Anouk Kesselring	Data analysis (since January 1, 2006)	66472	a.m.kesselring@amc.uva.nl
Clara Kuiper	Data collection Stichting Medische Centrum Jan van Goyen	020-6622494	c.h.kuiper@amc.uva.nl
Carla Lodewijk	Data collection AMC	66482	c.r.lodewijk@amc.uva.nl
Drs. Henk van Noort	Assistant Financial Controlling	68548	h.j.vannoort@amc.uva.nl
Brid Peeck	Data collection OLVG Oosterpark	020-5993696	b.m.peeck@amc.uva.nl
Dr. Theo Rispens	Data monitoring (until June 1, 2006)		
Yolanda Ruijs-Tiggelman	Data collection AMC	67021	y.m.ruijs@amc.uva.nl
Drs. Ellen Scholte	Executive Secretary	64172	g.e.scholte@amc.uva.nl
Dr. Ard van Sighem	Data analysis	66781	a.i.vansighem@amc.uva.nl
Drs. Bianca Slieker	Data monitoring (since January 1, 2006)	67039	b.slieker@amc.uva.nl
Ig. Colette Smit	Data analysis (since February 1, 2006)	66472	colette.smit@amc.uva.nl
Els Tuijn-de Bruin	Data collection OLVG Oosterpark	020-5993696	e.m.tuijn-debruin@amc.uva.nl
Lia Veenenberg-Benschop	Data collection AMC	66482	l.veenenberg@amc.uva.nl
Ing. Bep Verkerk	Data monitoring (since June 15, 2006)	66473	e.c.verkerk@amc.uva.nl
Yvon Vijn	Data collection OLVG Prinsengracht (until May 1, 2006)		
Chantal Deurloo-van Wanrooy	Data collection Rijnstate	026-3786780	c.w.deurloo-vanwanrooy@amc.uva.nl
Dr. Frank de Wolf	Director	64172	f.dewolf@amc.uva.nl
Drs. Sima Zaheri	Data quality control	67103	s.zaheri@amc.uva.nl
Drs. Shuangjie Zhang	Data analysis (Since 1 January 2007)	67180	s.zhang@amc.uva.nl
Drs. Jacobijn Zeijlemaker	Editor (until May 1, 2006)		

Jaarverslag 2006, vastgesteld door het Bestuur van de Stichting HIV Monitoring op 28 maart 2007

Annual report 2006, approved by the Board of Governors of the HIV Monitoring Foundation on March 28, 2007

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

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

Correspondence to:

Frank de Wolf

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

Requests for copies should be made to:

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

Voice: +31 20 5664172

Fax: +31 20 5669189

©2007 All rights reserved. No permission is given for the reproduction or publication of the content of this publication in any form or by any means, or storage in any retrieval system without prior written approval by the authors.

Editing: Sally Ebeling

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

DTP: Evert Gras, Studio Zest, Amsterdam

Print: Oktoberdruck AG, Berlin