

University of Groningen

The Curaçao Cohort Studies

de Groot-Hermanides, Hillegonda

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

de Groot-Hermanides, H. (2015). *The Curaçao Cohort Studies: An analysis of the implementation of combination antiretroviral therapy in Curaçao*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Summary (English/Dutch)

Summary

Combination antiretroviral therapy (cART) has a dramatic impact on the morbidity and mortality of persons living with human immunodeficiency virus type I (HIV-1).¹ The majority of persons living with HIV-1 suppress virus production levels to levels below the quantification limit of standard RNA assays (less than 50 copies/ml).^{2,3} Individuals, who achieve suppression of virus production after starting cART, experience an increase in CD4 cell counts, indicating immune restoration⁴⁻⁶ and a substantially lower risk of dying than those who do not achieve viral suppression.⁷ In addition, viral suppression reduces the risk of HIV-1 transmission.⁸ Given that HIV-1 infected individuals currently need to take cART lifelong and that HIV-1 RNA can develop resistance to antiretroviral drugs,^{11,12} cART poses formidable challenges for HIV-1 infected individuals and the health care system.

Access to cART has improved dramatically in the last decade in low- and middle-income countries. At the end of 2012, about ten million people were receiving cART worldwide.⁹ In the Caribbean, access to cART has improved since 2002.¹⁰ However, there are limited data on the clinical follow-up of HIV-1 infected individuals treated in the Caribbean. This hampers the evaluation of virological and immunological responses to cART^{11,12} and makes it difficult to monitor the effects of life-long cART.

In this thesis we provide an overview of the HIV-1 epidemic in Curaçao and analyse the outcome of cART in HIV-1 infected individuals living in Curaçao. Curaçao is a relatively small island in the Caribbean and part of the Kingdom of the Netherlands. It has a population of 150,000 and an estimated HIV-1 prevalence of 0.62% to 1.05% among adults.¹³ The St. Elisabeth Hospital (SEHOS) in Willemstad is the sole provider of HIV-related care. cART has been available since 1996 and is distributed by the hospital pharmacy. In 2005, the Red Cross Blood Bank Foundation, Curaçao, in collaboration with Stichting HIV Monitoring, Amsterdam, SEHOS, Curaçao and the Epidemiology and Research department of the Public Health Department of Curaçao initiated the monitoring of clinical follow-up and disease progression in HIV infected individuals receiving HIV related care. The first reports on the outcome of cART in HIV-1 infected patients, who started cART between 2001 and 2006, showed that HIV-1 positive individuals generally started cART later than recommended (median 119 CD4 cells/mm³) and that they had a suboptimal virological response after five years of treatment, with 58% of patients having 500 or more HIV-1 RNA copies per ml.¹⁴

In this thesis, we compare the clinical, virological and immunological outcomes of cART treatment in HIV-1 infected individuals living in Curaçao with those in Antillean, Surinam and Dutch individuals with HIV-1 infection treated in the Netherlands (Chapter 2). Patients treated in Curaçao initiated cART late at a median CD4 cell count of 141 cells/mm³. Twelve months after the start of cART, 76% of patients achieved viral suppression, a lower proportion

compared to the patient groups treated in the Netherlands. The proportion of lost to follow-up after 30 months of treatment was 10% in Curaçao which was higher than observed for the patient groups in the Netherlands. A similar pattern was found for disease progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and death. We concluded that late start of cART and limited viral suppression after the start of cART determine the higher rate of disease progression and death among Antillean HIV-1 patients treated in Curaçao compared to Antillean patients treated in the Netherlands. The high percentage of patients who are lost to follow-up may result in an underestimation of AIDS and AIDS related death among HIV-1-infected Antilleans treated in Curaçao, which we confirmed in Chapter 5.

Access to cART and starting cART prior to deterioration of CD4 cell counts below the level of 500 cells/mm³ is crucial for reaching a maximum therapeutic effect in the individual patient¹⁵⁻¹⁷, as well as preventing transmission of HIV.¹⁸ In the whole region of the Caribbean, including Curaçao, late clinical presentation of HIV-1 infected individuals is a major hurdle for starting cART on time.¹⁹⁻²¹ Individuals may start cART later than optimal because of late diagnosis, delayed entry into HIV related care after diagnosis, or delayed initiation of cART after entry into care. In order to better understand the late start of cART and its influence on the effect of cART in the HIV-1 infected population of Curaçao we analyzed the continuum of HIV care and factors associated with inefficient entry and time to starting cART for individuals who were newly diagnosed with HIV-1 infection in Curaçao between 2000 and 2010. A total of 551 individuals were included, of which 367 entered into care and 267 started cART of which 166 achieved viral suppression. Diagnosis before 2004 was associated with inefficient entry (>3 months after diagnosis) and longer time duration before starting cART. Pregnant women and individuals who entered into care with more advanced disease stage had a shorter time before starting cART. Along each single step of the continuum of HIV care, at least one quarter of patients did not continue with the next step resulting in an overall low proportion of viral suppression (30% of individuals newly diagnosed). Early identification of HIV infection by scaling up HIV testing in primary health care setting and starting cART immediately after diagnosis will improve the outcome of cART in HIV-1 infected individuals in Curaçao.

Importantly, retention to HIV care is crucial because interruption of cART is associated with disease progression,²² shorter survival, a higher risk of development of viral resistance to antiretroviral drugs,^{23,24} and increased risk of transmission of HIV to others.²⁵ In the next two chapters we analyzed the incidence of intermittent care and the impact of lost to follow-up on mortality rate in HIV-1 infected individuals who entered care between 2005 and July 2009. In chapter 4 we observed incidence of intermitting care to be high in Curaçao, especially before starting cART. Being born outside Curaçao was associated with intermittent care before and after starting cART. Younger age was independently associated with intermittent care after

starting cART. Upon returning to care, median CD4 count was 264 cells/mm³ (IQR, 189-401) for those who intermitted care before starting cART, and 146 cells/mm³ (IQR, 73-436) for those who intermitted care after starting cART. We concluded that the incidence of intermitting care is high in Curaçao, especially before starting cART, and intermitting care before starting cART is an independent predictor for starting cART late. Starting cART immediately after diagnosis could reduce attrition from care. Continuity of HIV care interventions should focus specifically on young patients and those who are not born in Curacao in order to prevent interruption of cART.

The impact of loss to follow-up on the mortality rate among HIV-1-infected patients in Curaçao who entered into care between January 2005 and July 2009 was studied in Chapter 5. We showed that after adjusting for those who were lost to follow-up, mortality rate increased from 4.3 to 5.5 per 100 person years of observation. Mortality rates were lower in patients with continuous follow up compared to those who are lost to follow-up. Mortality rates in HIV-1 infected patients who have started cART in Curaçao are underestimated as a result of inefficient patient administration as well as starting cART at a very late disease stage. Monitoring HIV treatment could help reduce the risk of intermittent care and lost to follow-up and may improve the outcome of cART.

After considering the above-mentioned results, we propose in chapter 6 creating a new model of HIV care by integrating primary health care into existing specialized HIV care aimed at starting cART as early as possible in HIV infection and providing lifelong retention to care. In preparation for implementation of the proposed task-shifting model we investigated the perception of health care workers (HCWs) regarding existing HIV care in Curaçao and the need for training in HIV/ AIDS among HCWs. An in-depth questionnaire-based study was used. Nineteen HCWs of 7 different cadres were interviewed. All were willing to participate in training with varying amount of time willing to be spent. Training should be tailored to the level of expertise of HCWs and to the role a HCW is expected to have in the new health care delivery framework. There is need for training to ensure the effective integration of chronic HIV care in the existing health care delivery system in Curaçao.

Monitoring and evaluating the quality of care provided to HIV-1 infected individuals is important as this process can identify strategies to improve the quality of care and outcomes of cART.²⁶ In order to optimize the effects of cART and to prevent the development of resistance to antiretroviral medications, recommendations have been formulated in national and international guidelines. In Chapter 7, we developed quality indicators for monitoring quality of HIV care for the prevention of mother to child HIV-1 transmission (PMTCT) in a Caribbean setting and tested these indicators in practice. A multidisciplinary expert panel

selected and prioritized thirteen potential indicators. Applicability could not be tested for four indicators because of lack of data. Four indicators performed satisfactorily for Curaçao and three for St Maarten whilst none for Aruba, indicating limited practical value of indicators in relatively small Caribbean settings. Monitoring is important, however other methods than indicators should be used to adequately monitor HIV infection in relatively small Caribbean settings.

In Chapter 8, we use the studies reported in this thesis and relevant literature to review the challenges encountered in treating HIV-1 infected individuals in Curaçao and present new approaches for monitoring and improving the response to cART. We conclude at the end that the response to treatment with cART in HIV-1 infected patients in Curaçao is sub-optimal due to the late start of cART and low rates of retention in care. Given the results presented in this thesis, we propose maximizing the therapeutic effect of cART and introducing its preventive effect by focusing on early identification of HIV-1 infection followed by immediately starting cART and creating a HIV care continuum with intensive monitoring of life-long cART. Importantly, these strategies require integration of HIV care in the primary health care setting of Curaçao resulting in tasks being shifted from specialized HIV care physicians to general practitioners.



References

1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine*. Mar 26 1998;338(13):853-860.
2. Foudraine NA, Jurriaans S, Weverling GJ, et al. Durable HIV-1 suppression with indinavir after failing lamivudine-containing double nucleoside therapy: a randomized controlled trial. *Antiviral therapy*. Mar 2001;6(1):55-62.
3. Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS*. Dec 7 2001;15(18):2379-2384.
4. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Archives of internal medicine*. Oct 13 2003;163(18):2187-2195.
5. Smith CJ, Sabin CA, Lampe FC, et al. The potential for CD4 cell increases in HIV-positive individuals who control viraemia with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. May 2 2003;17(7):963-969.
6. Staszewski S, Miller V, Sabin C, et al. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS*. May 28 1999;13(8):951-956.
7. Zhang S, van Sighem A, Gras L, et al. Clinical significance of transient HIV type-1 viraemia and treatment interruptions during suppressive antiretroviral treatment. *Antiviral therapy*. 2010;15(4):555-562.
8. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *The New England journal of medicine*. Mar 30 2000;342(13):921-929.
9. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS Epidemic 2013. Geneva, Switzerland. *available at*: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf. 2013.
10. (UNAIDS) JUNPoHA. Global report: UNAIDS report on the global AIDS Epidemic 2010. Geneva, Switzerland. ISBN 978-92-9173-871-7. 2010.
11. Kilaru KR, Kumar A, Sippy N, Carter AO, Roach TC. Immunological and virological responses to highly active antiretroviral therapy in a non-clinical trial setting in a developing Caribbean country. *HIV medicine*. Mar 2006;7(2):99-104.
12. Severe P, Leger P, Charles M, et al. Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *The New England journal of medicine*. Dec 1 2005;353(22):2325-2334.
13. Lourents N, Gerstenbluth I. HIV/AIDS surveillance Netherlands Antilles from 1985 thru December 31, 2007. *Epidemiology & Research Unit, Medical and Public Health Service of Curacao*. 2008.
14. Gras L, van Sighem AI, Smit C, Zaheri S, Schuitemaker H, de Wolf F. Monitoring of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands. *Stichting HIV Monitoring*. 2006(Amsterdam):available at: <http://www.hiv-monitoring.nl>.
15. Chadborn TR, Baster K, Delpech VC, et al. No time to wait: how many HIV-infected homosexual men are diagnosed late and consequently die? (England and Wales, 1993-2002). *AIDS*. Mar 25 2005;19(5):513-520.
16. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. Jul 13 2002;360(9327):119-129.
17. Fisher M. Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities. *Current opinion in infectious diseases*. Feb 2008;21(1):1-3.
18. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. Jan 3 2009;373(9657):48-57.
19. Bartholomew C, Boyce G, Fraser O, Sebro A, Telfer-Baptiste M, Labastide S. Late presentation of HIV/AIDS patients: a Caribbean problem. *AIDS patient care and STDs*. Dec 2011;25(12):707-708.

20. Crabtree-Ramirez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, et al. Cross-sectional analysis of late HAART initiation in Latin America and the Caribbean: late testers and late presenters. *Plos one*. 2011;6(5):e20272.
21. Louis C, Ivers LC, Smith Fawzi MC, Freedberg KA, Castro A. Late presentation for HIV care in central Haiti: factors limiting access to care. *AIDS care*. Apr 2007;19(4):487-491.
22. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. Nov 30 2006;355(22):2283-2296.
23. Daniel N, Schneider V, Pialoux G, et al. Emergence of HIV-1 mutated strains after interruption of highly active antiretroviral therapy in chronically infected patients. *AIDS*. Sep 26 2003;17(14):2126-2129.
24. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS*. Apr 12 2002;16(6):895-899.
25. May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet*. Aug 5 2006;368(9534):451-458.
26. Campbell SM, Roland MO, Buetow SA. Defining quality of care. *Social science & medicine*. Dec 2000;51(11):1611-1625.

Samenvatting

Sinds de introductie van combinatie antiretrovirale therapie (cART) zijn de morbiditeit en de mortaliteit ten gevolge van humaan immunodeficientie virus type 1 (HIV-1) sterk afgenomen en daarmee de levensverwachting van personen met HIV-1 infectie toegenomen.¹ De meerderheid van de personen met HIV-1 infectie, bereikt een onmeetbaar laag niveau van HIV-RNA na het starten van cART.^{2,3} Suppressie van HIV-replicatie tot onder meetbaar niveau na het starten van cART resulteert in een toename van CD4+ T-cellen en immunologisch herstel,⁴⁻⁶ en toegenomen levensverwachting.⁷ Tevens vermindert suppressie van virus replicatie de kans op transmissie van HIV-1.⁸ Gezien het feit dat personen met HIV-1 infectie momenteel levenslang cART behoeven en dat HIV-1 RNA in staat is resistentie te ontwikkelen tegen antivirale middelen, heeft het gebruik van cART grote impact op HIV-1 geïnfecteerde individuen alsook voor gezondheidszorgsystemen in een land.^{11,12}

De afgelopen tien jaar is de beschikbaarheid van cART toegenomen in lage en midden inkomensklasse landen. Aan het einde van 2012 ontvingen ongeveer tien miljoen mensen cART wereldwijd.⁹ In het Caribisch gebied is de beschikbaarheid van cART verbeterd sinds 2002.¹⁰ Echter, er is weinig informatie bekend over de klinische follow-up en het effect van cART in individuen met HIV-1 infectie in het Caribisch gebied. Dit gebrek aan data belemmert de evaluatie van cART en levenslange monitoring van cART in personen met HIV-1 infectie.^{11,12} In dit proefschrift geven we een overzicht van de HIV-1 epidemie in Curaçao en analyseren we het effect van cART in personen met HIV-1 infectie wonend in Curaçao. Curaçao is een relatief klein eiland in het Caribisch gebied wat deel uitmaakt van het Koninkrijk der Nederlanden. Het eiland heeft een bevolking van 150.000 personen en een geschatte HIV-1 prevalentie tussen 0,62 % en 1,05 % onder volwassenen.¹³ Het Sint Elisabeth Hospital (SEHOS) in Willemstad is de enige aanbieder van HIV-gespecialiseerde zorg. Sinds 1996 is cART beschikbaar op het eiland. De ziekenhuisapotheek van SEHOS is verantwoordelijk voor de uitgifte van de antiretrovirale middelen. In 2005 is monitoring van HIV behandeling in de HIV-1 populatie in Curaçao gestart, geïnitieerd door Stichting Rode Kruis Bloedbank, Curaçao, in samenwerking met de Stichting HIV Monitoring, Amsterdam, het SEHOS, Curaçao en de 'Epidemiology en Research' afdeling van de GGD van Curaçao. Het eerste monitoringsrapport van het effect van cART in HIV-1 patiënten in Curacao beschrijft een late start van cART met mediane CD4 getal van 119 cellen/mm³. Tevens beschrijft dit rapport dat slechts 58% van de patiënten een goede virologische reactie behoudt 5 jaar na starten van cART (minder 500 kopieën HIV-1 RNA per ml serum).

Om meer inzicht te krijgen in het effect van cART in HIV-1 geïnfecteerde personen in Curaçao, analyseren we in hoofdstuk 2 de klinische, virologische en immunologische uitkomst van cART in individuen met HIV-1 infectie die starten met cART tussen 2005 en augustus 2008 in Curaçao en vergelijken we deze uitkomsten met die van Antilliaanse, Surinaamse en

Nederlandse individuen die behandeld worden in Nederland. We tonen aan dat personen met HIV-1 infectie in Curaçao laat starten met cART, met een mediane hoeveelheid CD4 cellen van 141 cellen/mm³. Twaalf maanden na de start van cART toont 76% van de patiënten suppressie van HIV-replicatie, wat minder is dan geobserveerd voor de patiëntengroepen die behandeld worden Nederland. Een soort gelijk patroon is gevonden voor ziekteprogressie (gedefinieerd als acquired immuno deficiency syndrome (AIDS) of sterfte als gevolg van AIDS), wat het resultaat is van laat starten van cART wanneer de HIV-1 infectie ver gevorderd is, beperkte suppressie van HIV-1 replicatie en het hoge percentage zorg onderbreking.

Vroegtijdig starten met cART voordat verslechtering van het immuunsysteem optreedt is essentieel voor het bereiken van een maximaal therapeutisch effect in de individuele patiënt,¹⁵⁻¹⁷ evenals voor de preventie van HIV transmissie.¹⁸ In het gehele Caribische gebied, waaronder Curaçao, is late klinische presentatie van personen met HIV-1 infectie een groot obstakel voor het vroegtijdig starten van cART.¹⁹⁻²¹ Individuen met HIV infectie kunnen cART later dan optimaal gestart zijn vanwege late diagnose, vertraagde binnenkomst in HIV-gerelateerde zorg, of vertraagd starten van cART na binnenkomst in de HIV zorg. Om meer inzicht te krijgen in de late start van cART in personen met HIV-1 infectie in Curaçao, analyseren we in hoofdstuk 3 het tijdsbeloop vanaf HIV diagnose tot en met starten van cART (de continuïteit van HIV zorg) in personen die nieuw gediagnosticeerd zijn met HIV-1 infectie tussen 2000 en 2010 in Curaçao. In totaal zijn 551 personen geïnccludeerd, waarvan 367 personen de tweedelijns-HIV- zorg ontvangen, 267 starten met cART en uiteindelijk bereiken 166 personen suppressie van HIV replicatie. Dus slechts 30% van alle mensen met een nieuwe HIV-1 diagnose bereikt suppressie van HIV replicatie in Curaçao. Personen met HIV-1 diagnose vóór 2004 hebben meer tijd nodig om de tweedelijns-HIV-zorg te bereiken en om te starten met cART in vergelijking met personen die zijn gediagnosticeerd na januari 2005. Zwangere vrouwen en personen met een ver gevorderd ziekte stadium bij binnenkomst, starten sneller met cART in vergelijking met ander patiënten groepen. Gedurende elke stap van de zorgketen onderbreekt ten minste een kwart van de patiënten de volgende stap, wat resulteert in een totaal laag percentage van uitkomst van cART. Vroegtijdige identificatie van HIV- infectie door het opschalen van HIV testen in de eerstelijns gezondheidszorg en het starten van cART onmiddellijk na de diagnose zal de uitkomst van cART in HIV-1 geïnfectede individuen in Curaçao verbeteren.

Continuïteit van HIV zorg direct na diagnose is van groot belang, omdat onderbreking van zorg resulteert in ziekteprogressie,²² kortere overleving, hoger risico op ontwikkeling van virale resistentie tegen antiretrovirale geneesmiddelen,^{23,24} en grotere kans op transmissie van HIV-1.²⁵ In hoofdstuk 4 analyseren we de incidentie van onderbreking van HIV zorg in de HIV-1 populatie in Curaçao. Alle personen met HIV-1 infectie die de tweedelijns-HIV-zorg bezochten tussen 2005 en juli 2009 zijn geïnccludeerd. De incidentie van zorgonderbreking is hoog in

Curaçao, vooral voorafgaand aan de start van cART. Personen die niet in Curaçao geboren zijn, hebben meer kans op onderbreking van zorg voor en na het starten van cART. Na het starten van cART, is een lagere leeftijd onafhankelijk geassocieerd met een hogere incidentie van zorgonderbreking. Gebaseerd op de hoge incidentie van zorgonderbreking na diagnose en voor aanvang van cART en het resultaat dat zorgonderbreking onafhankelijk voorspellend is voor vertraging in starten van cART, suggereren wij dat starten met cART onmiddellijk na de HIV diagnose de incidentie van zorgonderbreking vermindert en de aanvang van cART bespoedigt. Continuïteit van HIV zorg na het starten van cART moet zich specifiek richten op jonge patiënten en degenen die niet geboren zijn in Curaçao om onderbreking van cART te voorkomen.

In hoofdstuk 5 onderzoeken we het sterftcijfer van de HIV-1 populatie in Curaçao en de invloed van 'lost to follow-up' op de mortaliteit. Alle personen met HIV-1 infectie die de tweedelijns HIV zorg bezochten tussen 2005 en juli 2009 zijn geïnccludeerd en van diegenen die de zorg onderbraken en niet terugkeerden is onderzocht of zij nog in leven zijn op het moment van analyse. We tonen aan dat het sterftcijfer in de HIV-1 populatie stijgt van 4,3 naar 5,5 per 100 persoonsjaren observatie na aanpassing voor degene die de zorg onderbreken na starten van cART. Het sterftcijfer is lager in HIV-1 patiënten met continue zorg in vergelijking met patiënten die de zorg onderbreken. De klinische uitkomst van cART in HIV-1 personen in Curaçao wordt onderschat als gevolg van een hoog percentage zorgonderbreking en inefficiënte patiënt administratie. Monitoring van HIV-behandeling verlaagt het risico van zorgonderbreking en kan de HIV continuïteit bevorderen waardoor het effect van cART verbeterd.

Na bestudering van de hierboven beschreven resultaten, stellen wij voor om een nieuw model van HIV zorg te implementeren in Curaçao. Een model dat ontworpen is om de eerstelijnsgezondheidszorg te integreren in de bestaande HIV zorg met als doel vroege identificatie van nieuwe HIV infectie, direct te starten met cART na diagnose en levenslange continuïteit van HIV zorg. Dit model kan niet zonder taakverschuiving, waarbij taken van de HIV specialist naar de huisarts worden verplaatst. Ter voorbereiding op de uitvoering van het voorgestelde 'task-shifting model' onderzochten we de perceptie van verschillende gezondheidswerkers over de huidige HIV- zorg in Curaçao en de behoefte aan opleiding in HIV/ AIDS onder gezondheidswerkers. Alle gezondheidswerkers zijn bereid om deel te nemen aan training. Opleiding zal moeten worden afgestemd op het niveau en deskundigheid van gezondheidswerkers en op de rol die een gezondheidswerker wordt verwacht te hebben in het nieuwe zorg model. Er is behoefte aan training onder gezondheidsmedewerkers in Curaçao om effectieve integratie van chronische HIV zorg te waarborgen.

Monitoring en evaluatie van de kwaliteit van HIV zorg is belangrijk om strategieën te identificeren die de uitkomsten van cART kunnen verbeteren.²⁶ Er zijn aanbevelingen geformuleerd in nationale en internationale richtlijnen om het effect van te optimaliseren en de ontwikkeling van resistentie te voorkomen. Deze aanbevelingen kunnen worden omgezet in meetbare elementen ('indicatoren').²⁷ In hoofdstuk 7 hebben we aan de hand van internationale richtlijnen, kwaliteitsindicatoren ontwikkeld voor het meten van de kwaliteit van HIV zorg in zwangere HIV-1 geïnfecteerde vrouwen en hun pasgeboren kinderen. Een expertpanel heeft 13 potentiële indicatoren geselecteerd. Vervolgens is de toepasbaarheid van deze indicatoren getest in de praktijk in 3 verschillende Caribische locaties. Toepasbaarheid kon niet worden getest voor vier indicatoren wegens gebrek aan gegevens. Uiteindelijk zijn er vier indicatoren ontworpen voor Curaçao, drie voor Sint Maarten, terwijl geen enkele voor Aruba ontworpen kon worden. Hoewel indicatoren als meetinstrument op grote schaal worden gebruikt zijn ze van beperkte praktische waarde in relatief kleine Caribische settings en zullen andere methoden overwogen moeten worden om kwaliteit van HIV zorg adequaat te monitoren en evalueren.

In het laatste hoofdstuk beschrijven we de specifieke uitdagingen en een nieuwe benadering van HIV zorg en monitoring van HIV-1 infectie in Curaçao gebruikmakend van studies in dit proefschrift alsook relevante internationale literatuur. Uiteindelijk concluderen we dat de uitkomsten van cART suboptimaal zijn voor de HIV-1 populatie in Curaçao als gevolg van laat starten met cART en onderbreken van zorg. Gezien de beschreven resultaten in dit proefschrift, stellen wij voor het therapeutisch effect van cART te maximaliseren en het preventieve effect van cART te introduceren door vroegtijdige opsporing van HIV-1 infectie gevolgd door onmiddellijk starten van cART en het creëren van een HIV zorg continuüm met intensieve monitoring van de levenslange cART. Belangrijk is dat deze strategieën integratie van HIV zorg vereisen in de eerstelijnsgezondheidszorg van Curaçao waardoor taken verschuiven van de HIV specialist naar de huisartsen.

Referenties

1. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England journal of medicine*. Mar 26 1998;338(13):853-860.
2. Foudraine NA, Jurriaans S, Weverling GJ, et al. Durable HIV-1 suppression with indinavir after failing lamivudine-containing double nucleoside therapy: a randomized controlled trial. *Antiviral therapy*. Mar 2001;6(1):55-62.
3. Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naive individuals. *AIDS*. Dec 7 2001;15(18):2379-2384.
4. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Archives of internal medicine*. Oct 13 2003;163(18):2187-2195.
5. Smith CJ, Sabin CA, Lampe FC, et al. The potential for CD4 cell increases in HIV-positive individuals who control viraemia with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. May 2 2003;17(7):963-969.
6. Staszewski S, Miller V, Sabin C, et al. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS*. May 28 1999;13(8):951-956.
7. Zhang S, van Sighem A, Gras L, et al. Clinical significance of transient HIV type-1 viraemia and treatment interruptions during suppressive antiretroviral treatment. *Antiviral therapy*. 2010;15(4):555-562.
8. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *The New England journal of medicine*. Mar 30 2000;342(13):921-929.
9. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS Epidemic 2013. Geneva, Switzerland. *available at*: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf. 2013.
10. (UNAIDS) JUNPoHA. Global report: UNAIDS report on the global AIDS Epidemic 2010. Geneva, Switzerland. ISBN 978-92-9173-871-7. 2010.
11. Kilaru KR, Kumar A, Sippy N, Carter AO, Roach TC. Immunological and virological responses to highly active antiretroviral therapy in a non-clinical trial setting in a developing Caribbean country. *HIV medicine*. Mar 2006;7(2):99-104.
12. Severe P, Leger P, Charles M, et al. Antiretroviral therapy in a thousand patients with AIDS in Haiti. *The New England journal of medicine*. Dec 1 2005;353(22):2325-2334.
13. Lourents N, Gerstenbluth I. HIV/AIDS surveillance Netherlands Antilles from 1985 thru December 31, 2007. *Epidemiology & Research Unit, Medical and Public Health Service of Curacao*. 2008.
14. Gras L, van Sighem AI, Smit C, Zaheri S, Schuitemaker H, de Wolf F. Monitoring of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands. *Stichting HIV Monitoring*. 2006(Amsterdam):available at: <http://www.hiv-monitoring.nl>.
15. Chadborn TR, Baster K, Delpech VC, et al. No time to wait: how many HIV-infected homosexual men are diagnosed late and consequently die? (England and Wales, 1993-2002). *AIDS*. Mar 25 2005;19(5):513-520.
16. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. Jul 13 2002;360(9327):119-129.
17. Fisher M. Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities. *Current opinion in infectious diseases*. Feb 2008;21(1):1-3.
18. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. Jan 3 2009;373(9657):48-57.
19. Bartholomew C, Boyce G, Fraser O, Sebro A, Telfer-Baptiste M, Labastide S. Late presentation of HIV/AIDS patients: a Caribbean problem. *AIDS patient care and STDs*. Dec 2011;25(12):707-708.

20. Crabtree-Ramirez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, et al. Cross-sectional analysis of late HAART initiation in Latin America and the Caribbean: late testers and late presenters. *PLoS one*. 2011;6(5):e20272.
21. Louis C, Ivers LC, Smith Fawzi MC, Freedberg KA, Castro A. Late presentation for HIV care in central Haiti: factors limiting access to care. *AIDS care*. Apr 2007;19(4):487-491.
22. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. Nov 30 2006;355(22):2283-2296.
23. Daniel N, Schneider V, Pialoux G, et al. Emergence of HIV-1 mutated strains after interruption of highly active antiretroviral therapy in chronically infected patients. *AIDS*. Sep 26 2003;17(14):2126-2129.
24. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegui K, Wrin T, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS*. Apr 12 2002;16(6):895-899.
25. May MT, Sterne JA, Costagliola D, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet*. Aug 5 2006;368(9534):451-458.
26. Campbell SM, Roland MO, Buetow SA. Defining quality of care. *Social science & medicine*. Dec 2000;51(11):1611-1625.
27. Schouten JA, Hulscher ME, Wollersheim H, et al. Quality of antibiotic use for lower respiratory tract infections at hospitals: (how) can we measure it? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Aug 15 2005;41(4):450-460.

Acknowledgements (Dutch)

Dankwoord

De afgelopen jaren zijn er dagelijks momenten geweest dat ik de mensen om mij heen heb willen bedanken. Een ieder die mij geïnspireerd heeft, die met mij heeft samengewerkt, die vertrouwen in mij heeft, ben ik dankbaar.

Een ieder die aan dit project heeft meegewerkt weet dat het werk nog niet af is maar een begin vormt. Het schrijven van deze woorden zal hopelijk niet een einde betekenen maar een aanmoediging voor onze samenwerking in de toekomst.

Een paar mensen wil ik in het bijzonder bedanken.

De internist HIV behandelaar van Curaçao, Carel Winkel, wil ik bedanken. Beste Cay, zonder jouw inzet en je vertrouwen was dit proefschrift er niet geweest. Je hebt je kwetsbaar opgesteld met als doel jouw patiëntenpopulatie de beste zorg te bieden. Ik kon altijd bij je terecht, nooit bang je te storen of je weer opnieuw om extra data te vragen. Je enthousiasme zijn een grote aanmoediging geweest.

Mijn beide promotoren Ashley Duits en Frank de Wolf wil ik bedanken.

Ashley, veel dank voor de mogelijkheden die jij me hebt gegeven. Vele facetten van onderzoek heb ik door jou leren kennen. Ik heb vele congressen en cursussen mogen volgen en onderzoeksresultaten kunnen delen. Uiteindelijk heb ik mijn eigen weg mogen bepalen geheel gesteund en met vertrouwen op jouw sturing, geïnspireerd door de trouw en liefde voor Curaçao die jij en Valerie hebben en de onuitputtelijk energie die jij stopt in de ontwikkeling van dit land en regio.

Frank, onder jouw vleugel, werd ik met beide benen op de grond gehouden. Jouw jarenlange ervaring en je kennis in HIV infectie en behandeling zijn bepalend geweest voor de inhoud van dit proefschrift. Tevens veel dank voor je gastvrijheid om mij op te vangen in je team bij Stichting HIV Monitoring na terugkomst in Nederland hierdoor groeide mijn enthousiasme voor wetenschappelijk werk ook binnen Europa.

De leden van de beoordelingscommissie Prof. dr. T. van der Werf, Prof. dr. J. Prins, Prof. dr. J. Goudsmit en wijlen Prof. dr. J. Lange wil ik bedanken voor de bereidwilligheid het proefschrift door te lezen en te beoordelen.

In het bijzonder wil ik Joep Lange en Jaap Goudsmit bedanken voor hun feedback en steun tijdens de onderzoeksperiode in Curaçao.

Joep, tijdens jouw bezoek aan Curaçao in juni 2005 inspireerde je mij om wetenschappelijk onderzoek naar HIV behandeling in Curaçao op te zetten. Gedurende de afgelopen 10 jaren

heb je me van verschillende kanten aangemoedigd vol te houden ondanks de vele uitdagingen, oog te houden voor het doel van het onderzoek, maar ook te genieten van dat wat op je pad komt. Je kritische feedback, je charismatische gedrevenheid en je betrokkenheid in mijn persoonlijk leven zijn nog steeds een grote inspiratiebron voor mij. Drie weken na het overhandigen van dit document klaar voor jouw beoordeling als commissielid, was er die tragische dag waarop jij en je lieve Jacqueline zijn omgekomen. Met veel verdriet, maar ook grote trots zet ik jouw leergang voort.

Jaap, ook jou wil ik in het bijzonder bedanken maar niet zonder daarbij ook Fransje te noemen. Jij voorzag het einde van dit promotiewerk al in het 2^e onderzoeksjaar. Gewapend met een briljant stel hersenen, goed gevoel voor humor, en persoonlijke interesse hield je gecompliceerde zaken simpel. Jouw vrouw Fransje heeft mij op verschillende momenten gecoacht tijdens het werk voor Health[e]Foundation maar ook aangemoedigd oog te houden voor echtgenoot en kinderen. Lieve Fransje en Jaap, dank voor jullie interesse en de warme aanmoediging naar de finish.

Epidemioloog en huisarts, Izzy Gerstenbluth, ben ik dankbaar. Lieve Izzy, 'n=60, en n=59 is niet van toepassing'. Als epidemioloog van de Nederlands Caribische eilanden, herken jij als geen ander de vele valkuilen van onderzoek in kleine settingen. Ik ben je dan ook bijzonder dankbaar voor je reikende hand, je inzet en je tijd om mij deze valkuilen te leren kennen en mij te helpen uitklimmen als ik met mijn enthousiasme weer eens in zo'n valkuil gevallen was. Ieder onderzoek opnieuw van T-regulator cellen tot 'real-time medication monitoring', jij verdiepte je in de materie en dacht mee over de best mogelijke methoden voor een eigenlijke veel te kleine en diverse populatie. De tijd die je in ons onderzoek stak, ging direct af van de tijd aan je dierbare gezin, dus ben ik ook je lieve vrouw Sandra en je dochters Shoshana en Sephora erg dankbaar.

Daarnaast ben ik veel dank verschuldigd aan de verschillende organisaties en gezondheidswerkers in Curaçao, Aruba en St Maarten die dagelijks betrokken zijn bij HIV zorg: Gerard van Osch, Suzette Mozes, Fred Muskiet, Ralph Voigt, Aimee Durand, Francis Faulborn, collega's van Stichting Rode Kruis Bloedbank, Eveline en Charity van Ofisina dr Winkel, Netherlands Caribbean Foundation for Higher Education (NASKHO), St Elizabeth Hospital, collega's van het Analytisch Diagnostisch Centrum, Lab de Medicos, Medical Laboratory services, Laboratorium van het Advent Ziekenhuis, de Taamskliniek en Isla Raffinaderij, collega's van GGD St Maarten, GGD Aruba en GGD Curaçao, alsook huisartsen van Curaçao, apothekers en medewerkers van verschillende stichtingen (Aids Stichting Nederlandse Antillen (ASNA), Famia Plania, Pink House, Rode Kruis Curaçao) jullie hebben de HIV zorg en preventie dagelijks in handen. Ik dank jullie voor het vertrouwen, de samenwerking en de vele antwoorden op mijn vragen. Met elkaar hebben wij laten zien dat samenwerking tussen

klinische zorg, de overheid, het laboratorium en NGOs mogelijk is en essentieel is voor de ontwikkeling van HIV zorg. Laten wij met elkaar deze boodschap doorzetten en uitstralen naar de regio.

Mijn dank aan organisaties in Nederland die direct of indirect hebben meegewerkt.

Peter Speelman, Jan Prins en Suzanne Geerlings veel dank dat jullie mij hebben laten kennis maken met wetenschap tijdens mijn stage in het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam. Waardevol waren de tips, directe feedback maar ook de gesprekken van coaching voor het vormgeven van mijn toekomstplannen. Jan, jouw bereidwilligheid om dit manuscript te beoordelen en deel te nemen aan de zitting, geven mij een warm gevoel bij groot gemis. Veel dank voor je snelle optreden.

De medewerkers van het Slotervaartziekenhuis ben ik dankbaar. Paul Smits veel dank voor je hulp bij het analyseren van 250 genotyperingen. Dees Brandjes en Jan Willem Mulder, ik ben jullie dankbaar voor jullie persoonlijke begeleiding in de kliniek voor, tijdens en na mijn onderzoek. Jullie vertrouwen maakt het mogelijk het een en ander te blijven combineren. Mijn directe collega's arts-assistenten in het Slotervaartziekenhuis ben ik dankbaar voor hun tips bij het afronden van het promotietraject.

Eric van Gorp, veel dank ben ik je verschuldigd dat je mij de springplank naar het Caribische basin hebt geboden. Gesteund door jou en jouw team van enthousiaste onderzoekers (Martijn, Maarten, Jiri en Eefje) was de opstart leerzaam, interessant en bijzonder leuk.

Graag bedank ik alle collega's van Stichting HIV Monitoring en in het bijzonder mijn mede-auteurs Ard, Luuk, Daniella, Colette en Rebecca. Samen schrijven is een langzaam proces maar het leidt tot resultaat van grotere kwaliteit dan ik alleen had kunnen bereiken. Veel dank voor jullie kennis uitwisseling en jullie samenwerking. Rebecca, vele teksten heb je ge-edit meestal in prive tijd met je zoons om je heen, veel dank voor het helpen perfectionaliseren van dit werk.

Lieve Karin en Yolanda, veel dank voor de verzameling van data. Tussen meters hoge dozen van meer dan 10 jaar klinische gegevens zochten jullie je suf en werd alles zo goed en secuur mogelijk uitgezocht en ingevoerd. Een ieder die de setting niet kent, kan zich niet inbeelden hoeveel werk er door jullie is verzet. Veel dank voor jullie inzet en samenwerking.

Mijn twee paranimfen, Lonneke van Vught en Hankie Hermanides wil ik bedanken.

Lieve Lon, een serieuze collega en een lieve vriendin. Je staat vandaag naast me omdat jij de inhoud van dichtbij hebt zien groeien en hier tevens direct aan hebt bijgedragen waarvoor heel veel dank.

Lieve Hankie, jouw vele reizen naar Curaçao, je bewondering en jouw verwondering zowel in ons vak alsook persoonlijk leven, gaven mij het zelfvertrouwen door te zetten. Dagelijks ben

ik trots op de bijzondere vriendschap die wij hebben en ben ik dankbaar met een zus zo lief en betrokken als jij.

Mijn lieve vriendin, Barbara de Vries, ben ik dankbaar voor het ontwerp van het proefschrift en haar onvolwaardige steun bij alles wat ik doe.

De afgelopen jaren stond er een groot team van dierbare vrienden, vriendinnen en familie voor mij en ons gezin klaar. De interesse in mijn studie en het begrip voor mijn keuzes zijn een grote aanmoediging geweest, waarvoor heel veel dank.

In het bijzonder wil ik mijn ouders bedanken. Lieve pap en mam, mede door jullie grote toewijding aan de patiëntenpopulatie van pap zijn huisartspraktijk, schuwde ik het zoeken naar samenwerking met de huisartsen op Curaçao niet. Bij al mijn plannen hebben jullie mij aangehoord, gesteund en gecoacht maar durven mij ook te waarschuwen voor mijn gedrevenheid. Nog steeds vormen jullie een veilige haven voor mij en nu ook voor onze kinderen. Van een kind wil je geen dankwoord aannemen, maar geloof mij dat mijn gevoel van dankbaarheid naar jullie oneindig groot is.

Mijn schoonfamilie, lieve Jan en Els, dankbaar ben ik jullie voor jullie dagelijkse liefde, de interesse in mijn vak en ongelimiteerde liefde en steun aan ons gezin. Lieve Carel, helaas hebben wij een jaar geleden afscheid van elkaar moeten nemen. Je was altijd bijzonder geïnteresseerd in mijn studie. De dag dat ik een punt achter het laatste hoofdstuk zette, zag ik mijn blijdschap in jouw ogen terug. Enkele woorden hadden wij nodig om elkaar te begrijpen. Ook als collega mis ik je.

Onmisbaar voor mij is ons gezin. Lieve Victor en Alexander, bij de geboorte van een kind wordt een moeder geboren. Mijn wereld op zijn kop toen jullie kwamen, totaal overspoeld door liefde en geluk. Dankbaar ben ik voor de dagelijkse blijdschap die jullie mij en ons geven. Lieve, lieve Arthur, al 14 jaar steun je mij en krijg ik van jou alle ruimte mijzelf te ontwikkelen. Dat vergt vertrouwen en opoffering. De avonturen die wij samen aangaan, zijn zonder vrees door het vertrouwen in elkaars succes en ons geluk samen. Dank voor je dagelijkse liefde, warmte en grote zorgzaamheid. Kom, eropaf!





Curriculum Vitae

Curriculum Vitae

Hillegonda Sophia (known as Gonneke) Hermanides was born in Breskens, the Netherlands on January 7, 1982. She attended and completed secondary education at 't Zwin College in Oostburg and started medical training at the University of Groningen in 2000. She received her medical degree in 2007 after completing clinical internships in Curaçao, Zwolle, the Netherlands, and Tanzania and a scientific internship at the department of tropical medicine and infectious diseases, Academic Medical Center, University of Amsterdam. After working as a junior doctor in the Slotervaart Hospital, Amsterdam, she started her PhD research in Curaçao in 2007 under the supervision of Prof. dr. A.J. Duits and Prof. dr. F. de Wolf. She returned to the Netherlands in 2011 and completed her analyses on the Curaçao Cohort Studies at the HIV Monitoring Foundation, Amsterdam. Since April 2012, she has been a resident of internal medicine at the Slotervaart Hospital and the Academic Medical Center, both in Amsterdam. In 2017 she will start a fellowship in Infectious Diseases at the Academic Medical Center, in Amsterdam. Gonneke married Arthur de Groot in 2012. They have two children, Victor and Alexander.