

Ein altersstrukturiertes Modell für die möglichen Auswirkungen eines weit verbreiteten Zugangs zu antiretroviralen Medikamenten auf die HIV-Epidemie in Südafrika

Bull. Math. Biol. 72 (2010) 2180 – 2198
[hal: 01349881](#)

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, Frankreich
nicolas.bacaer@ird.fr

Carel Pretorius

SACEMA, DST / NRF-Kompetenzzentrum für epidemiologische Analyse und Modellierung
Universität Stellenbosch, Südafrika

Bertran Auvert

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Universität Versailles, INSERM U687, Paris, Frankreich

Zusammenfassung

Granich et al. [Lancet 373 (2009) 48–57] schlugen kürzlich mit einem einfachen mathematischen Modell vor, dass ein jährlicher HIV-Test, bei dem alle HIV-positiven Personen sofort mit antiretroviralen Medikamenten behandelt wurden, zu einem langfristigen Rückgang der Epidemie in Südafrika führen könnte. Es könnte in wenigen Jahren Millionen von Menschenleben retten. Das Modell schlug jedoch vor, dass dieser Rückgang mit weniger häufigen Tests nicht erreicht werden konnte. Viele Beobachter haben darauf hingewiesen, dass ein jährlicher Test in der Praxis sehr schwierig ist. Kleine Versuche sind jedoch in Vorbereitung. In diesem Artikel verwenden wir ein realistischeres altersstrukturiertes Modell. Das Modell deutet darauf hin, dass der kürzlich gemeldete hohe Gebrauch von Kondomen bereits zu einem langfristigen Rückgang von HIV in Südafrika führen könnte. Das Modell legt auch nahe, dass Studien, in denen beispielsweise jedes Jahr 20% der Bevölkerung getestet werden, ebenfalls interessant wären. Sie hätten ähnliche, wenn auch geringere Vorteile in Bezug auf verringerte Mortalität und Inzidenz. Es wäre viel einfacher, sie auf größere Bevölkerungsgruppen zu übertragen. Sie würden nicht zu einer langfristigen Persistenz von HIV führen.

Unsere Simulationen legen schließlich nahe, dass sich die Altersverteilung der Inzidenz in Südafrika in den letzten zwanzig Jahren erheblich verändert hat. Dies wirft Zweifel an einer Hypothese auf, die derzeit von EPP / Spectrum verwendet wird, der Software, die UNAIDS für seine Schätzungen verwendet.

1. Einleitung

Derzeit gibt es allein in Südafrika mehr als 5 Millionen HIV-positive Menschen [10, S. 35]. Jedes Jahr sterben dort mehr als 300.000 Menschen an AIDS [10, S. 35] trotz des antiretroviralen Programms, das die Behandlung von Menschen vorsieht, deren HIV-Status erkannt wurde und deren CD4-Zahl unter 200 liegt. Die Behandlungsempfehlungen in Südafrika dürften diesen Schwellenwert auf 350 erhöhen. Das Problem bleibt, dass viele Menschen mit HIV ihren Status ignorieren und in einem sehr späten Stadium der Infektion ins Krankenhaus gehen, wenn die CD4-Zahl bereits deutlich unter 350 oder 200 liegt.

Modellierungsarbeiten [14] deuten darauf hin, dass ein jährlicher HIV-Test, bei dem jeder unabhängig von der CD4-Zahl sofort mit antiretroviralen Medikamenten behandelt wird, langfristig zu einem Rückgang der HIV-Epidemie führen könnte. Es würde Millionen von Menschenleben retten. Das Modell legt auch nahe, dass eine geringere Häufigkeit von Tests für diesen Rückgang nicht ausreichen würde, aber dennoch eine beträchtliche Anzahl von Menschenleben retten könnte. Die Struktur und Annahmen des in [14] verwendeten Modells waren relativ einfach und etwas optimistisch. Die Ergebnisse waren jedoch überraschend genug, dass eine Reihe von Experten antiretrovirale Medikamente nicht nur als Behandlung, sondern auch als mögliche Präventionsmethode in Betracht zogen.

Im Jahr 2009 berief die Weltgesundheitsorganisation mehrere Sitzungen ein, um die Kosten und den Nutzen der von [14] vorgeschlagenen Strategie besser zu verstehen. Antiretrovirale Mittel (einschließlich medizinischer Überwachung) kosten pro Patient mehrere hundert Dollar pro Jahr [14]. Selbst wenn die neue „Test and Treat“-Strategie Millionen von Menschenleben retten könnte, würde sie nach ihrem Einsatz für mindestens ein oder zwei Jahrzehnte mehrere Milliarden Dollar pro Jahr kosten. Die Modellierung kann den Finanzierungsagenturen bei der Entscheidung helfen, ob ein derart teures Projekt einen Versuch wert ist.

In diesem Artikel verwenden wir ein altersstrukturiertes Modell, um die „Test and Treat“-Strategie von [14] zu untersuchen. Wir betrachten eine durchschnittliche hypothetische Gemeinschaft, in der die Alterspyramide, die HIV-Prävalenz und die Sterblichkeitsstatistik denen Südafrikas auf nationaler Ebene entsprechen. Das Modell enthält auch eine Variable für die Zeit seit der HIV-Infektion und verschiedene Parameter, die die Vorgeschichte von HIV-Interventionen berücksichtigen. Die Frage, welche Details in das Modell aufgenommen werden sollen, ist natürlich umstritten. Es besteht kein Konsens darüber, warum sich die Epidemie in Südafrika im Vergleich zu Zentral- oder Westafrika so schnell ausbreitete.

Laut [16] war die große Anzahl von Männern mit Migrationshintergrund, die in den Minen arbeiteten, sowie die damit verbundenen Sexarbeiterinnen ein Schlüsselfaktor. Wenn dies der Fall wäre, würde dies im Prinzip ein anderes Modell als das unsere erfordern, wobei mehrere Gruppen gefährdet wären. Wir gehen jedoch von einer relativ hohen anfänglichen HIV-Prävalenz aus und sagen, dass dies das Ergebnis einer anfänglichen Epidemie unter Sexarbeiterinnen und ihren Klienten ist. Andere Autoren bestehen auf der geringen Beschneidung bei Männern [28] oder der Tatsache, dass das Alter der ersten Ehe relativ spät ist [4]. Diese Faktoren werden nur implizit durch die Wahrscheinlichkeiten der HIV-Übertragung und die altersspezifische Rotationsrate der Sexualpartner berücksichtigt.

Es gibt bereits eine große Anzahl von altersstrukturierten Modellen für HIV, siehe zum Beispiel [2, 17, 18, 23]. Unser Ziel ist es, das einfachste altersstrukturierte Modell zu entwickeln, das den Altersdaten der HIV-Prävalenz und -Mortalität in Südafrika entspricht, einschließlich der Bevölkerungsumfrage 2008 [21]. Das Ergebnis ist daher von mittlerer Komplexität: mit antiretroviralen Mitteln im Gegensatz zu den ersten Modellen [2], jedoch ohne die Risikogruppen von [17] und ohne die gepaarten Paare von [18], mit mechanistischen Hypothesen für die Inzidenz im Gegensatz zu [23]. Eine der größten Herausforderungen für unser Modell besteht darin, das schnelle Wachstum der Epidemie Anfang der neunziger Jahre und die jüngste Stabilisierung auf dem in Südafrika beobachteten Niveau zu reproduzieren.

Abschnitt 2 beschreibt die Parameter unseres Modells. Die Gleichungen sind im Anhang angegeben. Abschnitt 3 zeigt, wie unser Modell zu historischen Daten passt. Es zeigt auch Prognosen für die nächsten zehn Jahre in drei Szenarien: Fortsetzung des aktuellen antiretroviralen Programms, eine moderate „Test and Treat“-Strategie mit 20% der jährlich getesteten Bevölkerung und fast eine intensive „Test and Treat“-Strategie wie in [14], jedoch mit 50% der Bevölkerung, die jedes Jahr getestet wird. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass alle Szenarien zu einem langfristigen Rückgang von HIV führen, wenn der kürzlich gemeldete hohe Grad an Kondomgebrauch nicht zu weit von der Realität entfernt ist und anhält. Aber wie in Abschnitt 4 gezeigt, Eine zusätzliche „Test and Treat“-Strategie kann im nächsten Jahrzehnt eine beträchtliche Anzahl von Menschenleben retten, wobei diese Zahl mit der Häufigkeit der Tests zunimmt. Ein jährlicher Test, wie er in [14] vorgeschrieben ist, ist daher möglicherweise nicht so kritisch für den Erfolg zukünftiger Tests.

Unser Modell legt auch nahe, dass die Altersverteilung der Inzidenz in Südafrika in den letzten zehn Jahren erheblich variiert hat, wahrscheinlich weil der Gebrauch von Kondomen bei jungen Erwachsenen viel schneller zugenommen hat als bei anderen Gruppen. Dies wirft Zweifel an der Methode auf, mit der die EPP

2. Das Modell

Die Gleichungen unseres Modells und eine Zusammenfassung der Parameterwerte finden Sie im Anhang. Unser Computerprogramm ist unter www.ummisc.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci verfügbar und läuft mit Scilab (<http://www.scilab.org>), einer freien Software, die MatLab sehr ähnlich ist.

2.1 Demographie

Das Modell umfasst Personen zwischen 0 und 100 Jahren. Die Simulationen begannen 1986 (eine Erklärung dieser Wahl finden Sie in Abschnitt 2.4 unten). Wir stellen uns eine Gemeinschaft vor, die dieselbe Altersstruktur hat wie ganz Südafrika. Hierfür wird die internationale Datenbank des United States Census Bureau [26] verwendet (Abbildung 1a). Da [26] die Bevölkerung in Gruppen von 5 Jahren angibt, wurde das Alter in jeder Gruppe verteilt, um eine glatte Alterspyramide zu erhalten. Die Alterspyramide wurde 1986 auf 20 männliche und 20 weibliche Geburten skaliert. Die Gemeinde umfasst daher ungefähr 1400 Menschen.

Da die Simulation 1986 mit einer infizierten Person begann (siehe Abschnitt 2.4), bedeutet dies, dass die anfängliche HIV-Prävalenz bei Erwachsenen bei etwa 1/1000 liegt. Wenn die Verdopplungszeit ein Jahr beträgt, kann die HIV-Prävalenz in vier Jahren ein Prozent erreichen. Wenn wir eine größere Gemeinschaft betrachten, sagen wir 100.000 Menschen, mit nur einer Person, die anfänglich infiziert war, würde es zehn Jahre dauern, bis die Prävalenz das gleiche Niveau erreicht. Die Prävalenz war jedoch 1986 sehr niedrig und 1991 bereits relativ hoch (siehe Abschnitt 3). Mit anderen Worten, wir stellen uns vor, dass die Epidemie zwei Phasen hatte:

- ein sehr schneller Versickerungsprozess, an dem um 1986 Sexarbeiterinnen im ganzen Land beteiligt waren, was in vielen Gemeinden zu einer Prävalenz in der Größenordnung von 1/1000 führte.
- eine generalisierte Epidemie nach 1986.

Wir modellieren nur diese zweite Phase.

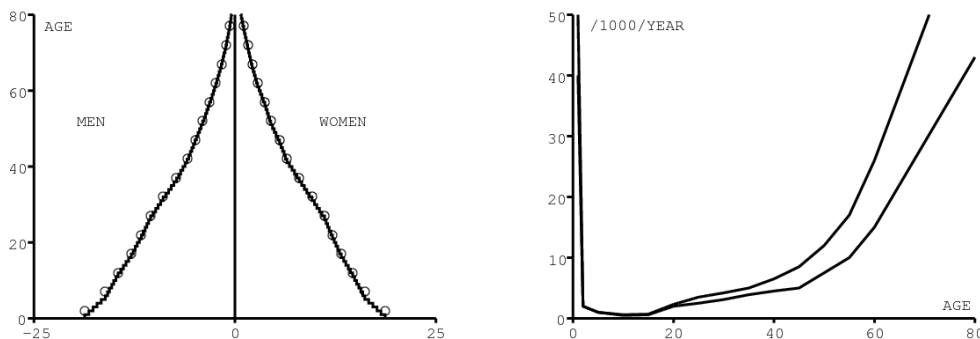


Abbildung 1. (a) Alterspyramide 1986. (b) Männliche Sterblichkeit (obere Kurve) und weibliche Sterblichkeit (untere Kurve) ohne AIDS nach Alter.

Es werden typische Kurven verwendet [1, S. 6] für die Mortalität von HIV-negativen Personen über 15 Jahren. Nach [25] haben wir für Kinder, die 1990 geboren wurden

- Kindersterblichkeit (vor einem Jahr) von 43/1000 Mädchen
- Sterblichkeit vor 5 Jahren von 57/1000 Mädchen
- Kindersterblichkeit von 47/1000 Jungen
- Sterblichkeit vor 5 Jahren von 63/1000 Jungen.

Zwischen 5 und 15 Jahren haben wir versucht, eine vernünftige Wahl zu treffen (Abbildung 1b).

In Südafrika hat es in den letzten zwei Jahrzehnten einen demografischen Wandel gegeben. Da dies schwer zu modellieren ist, nehmen wir einfach die jährliche Anzahl der Geburten, die seit 1986 gemeldet und bis 2020 auf [26] hochgerechnet wurden. Insbesondere wird die proportionale Verringerung der Zahl der Geburten im Vergleich zu 1986 berücksichtigt (Abbildung 2a).

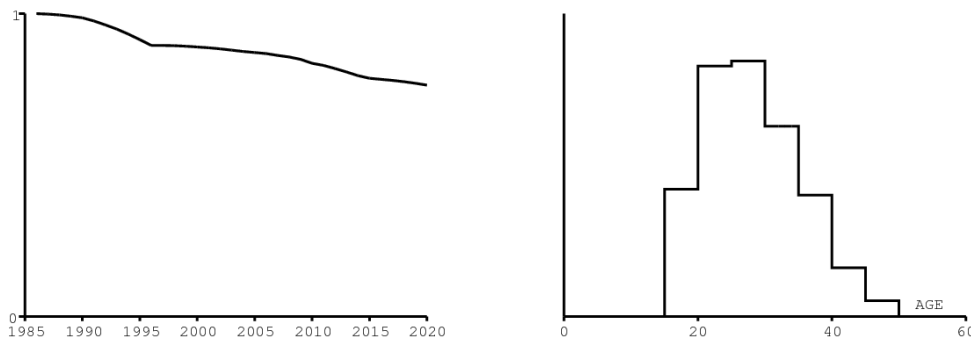


Abbildung 2. (a) Gemeldete und prognostizierte Verringerung der jährlichen Geburtenzahl zwischen 1986 und 2020 im Vergleich zu 1986. (b) Fruchtbarkeit der Frau nach Alter standardisiert (vertikale Skala nicht gezeigt).

Obwohl der Geburtsprozess nicht mechanistisch modelliert ist, ist immer noch eine altersstandardisierte weibliche Fertilität erforderlich, um die Übertragung von HIV von Mutter zu Kind abzuschätzen. Die Kurve in 5-Jahres-Altersgruppen stammt aus [25] und ist in Abbildung 2b dargestellt. Der Einfachheit halber wird angenommen, dass die Fruchtbarkeit in jeder Altersgruppe gleich ist.

2.2 Sexuelles Verhalten

Angenommen, die Rotationsrate der männlichen Sexualpartner ist in Abbildung 3a als Funktion des Alters der Frau angegeben. So erhalten wir eine relativ gute Übereinstimmung mit der kumulierten Anzahl männlicher Sexualpartner, gemessen in einer Studie an Frauen im Alter von 15 bis 30 Jahren in *Orange Farm*, einem Slum in der Nähe von Johannesburg (Abbildung 3b, persönliche Mitteilung von Bertran Auvvert). Das schnelle Wachstum der HIV-Epidemie in Südafrika ist jedoch in der Simulation mit unserem Modell nur schwer zu reproduzieren, wenn wir eine signifikante Unterberichterstattung über die Anzahl der Sexualpartner nicht berücksichtigen. Daher wird ein Korrekturfaktor verwendet, wie in Abschnitt 2.5 unten erläutert.

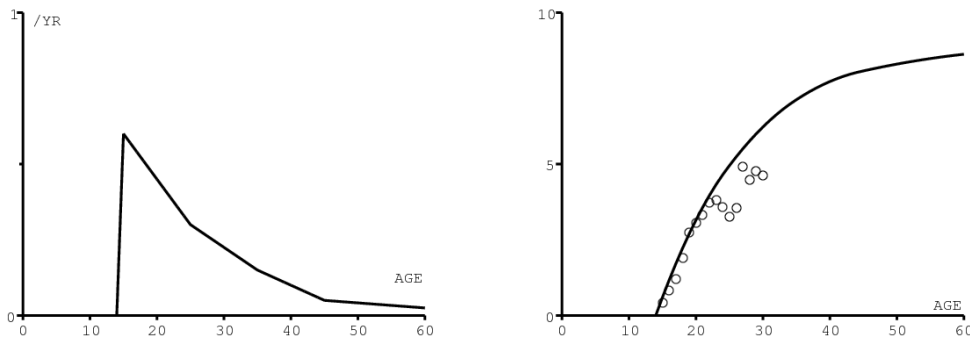


Abbildung 3. (a) Rotationsrate männlicher Sexualpartner nach dem Alter der Frau. (b) Kumulierte Anzahl männlicher Sexualpartner nach dem Alter der Frau. (a) und (b) ignorieren die Unterberichterstattung.

Angenommen, die Funktion, die beschreibt, wie Frauen im Alter x männliche Sexualpartner im Alter y wählen, ist eine dreieckige Wahrscheinlichkeitsverteilung.

- gleich 0 für $y < x_{\min}(x)$ und $y > x_{\max}(x)$,
- mit einem Maximum in $y = x_{\text{opt}}(x)$,
- linear stückweise (durchgezogene Linien in Abbildung 4a und Abbildung 4b).

$x_{\min}(x)$, $x_{\max}(x)$ und $x_{\text{opt}}(x)$ sind Funktionen, die an Daten aus zwei Städten angepasst sind: Guguletu in der Nähe der Stadt Kapstadt (Abbildung 4a, persönliche Mitteilung von M. Kamupira und L. Myer) und Carletonville westlich von Johannesburg (Abbildung 4b, persönliche Mitteilung von B. Williams).

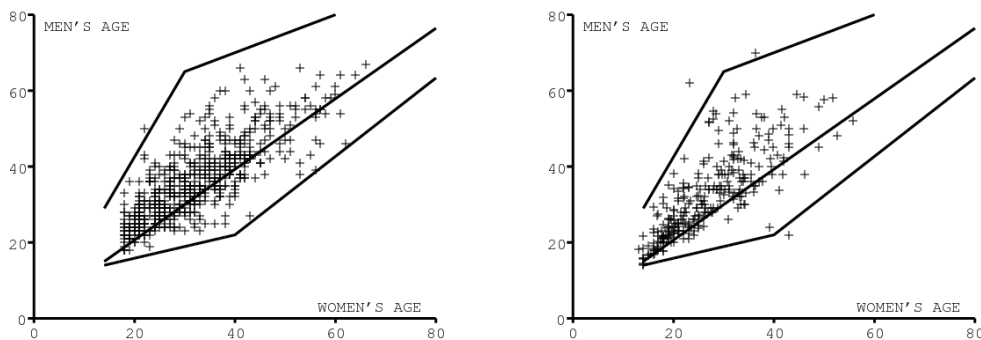


Abbildung 4. Wahl des männlichen Partners nach dem Alter der Frau. Die drei Zeilen entsprechen dem Mindestalter, dem bevorzugten Alter und dem Höchstalter. Die Daten stammen von Guguletu (a) und Carletonville (b).

2.3 Verwendung von Kondomen

Die nationalen Erhebungen von 2002, 2005 und 2008 enthalten Statistiken über die Verwendung eines Kondoms beim letzten Geschlechtsverkehr [21, S. 45]. Der von Frauen angegebene Prozentsatz des Kondomgebrauchs und sein Konfidenzintervall sind in Abbildung 5a und Abbildung 5b für die Altersgruppen 15-24 (weiße Kreise), 25-49 (schwarze Diamanten) und über 50 Jahre (weiße Diamanten). Die Daten für die Altersgruppen 15-24 und 25-49 für das Jahr 1998 sind ein Durchschnitt der Daten aus einer demografischen und gesundheitlichen Erhebung [6, S. 89]. Beachten Sie, dass die von Männern gemeldeten Statistiken zum Gebrauch von Kondomen nicht berücksichtigt werden [21, S. 45], die in der Altersgruppe der 15- bis 24-Jährigen signifikant höher sind.

Für unser Modell wird der Einfachheit halber angenommen, dass die Verwendung eine Funktion des Alters der Frau ist, nicht jedoch des Alters des Mannes. Es ist eine linear abnehmende Funktion des Alters nach dem ersten Geschlechtsverkehr im Alter von 14 Jahren, wie die Daten nahe legen [21, S. 45]. Es wird angenommen, dass der maximale Gebrauch von Kondomen zwischen 1987 und 1995 linear von 0 auf 10%, zwischen 1995 und 2007 von 10% auf 80% ansteigt und danach konstant bleibt. Es wird angenommen, dass die Verwendung von Kondomen mit dem Alter exponentiell abnimmt. Es wird angenommen, dass die Rate, mit der es mit dem Alter selbst abnimmt, mit der Zeit abnimmt, um eine bessere Anpassung an die Daten zu erhalten. Siehe Details im Anhang.

Der Gebrauch von Kondomen könnte in allen Altersgruppen noch zunehmen. Es wird jedoch konservativ davon ausgegangen, dass es auf dem 2008 hohen Niveau bleiben wird, das bereits hoch war. Abbildung 5a zeigt den Grad der Verwendung von Kondomen im Modell im Alter von 20, 35 und 60 Jahren (die irgendwie die Altersgruppen 15-24, 25-49 und über 50 Jahre darstellen) als Funktion der Zeit. (durchgehende Linien).

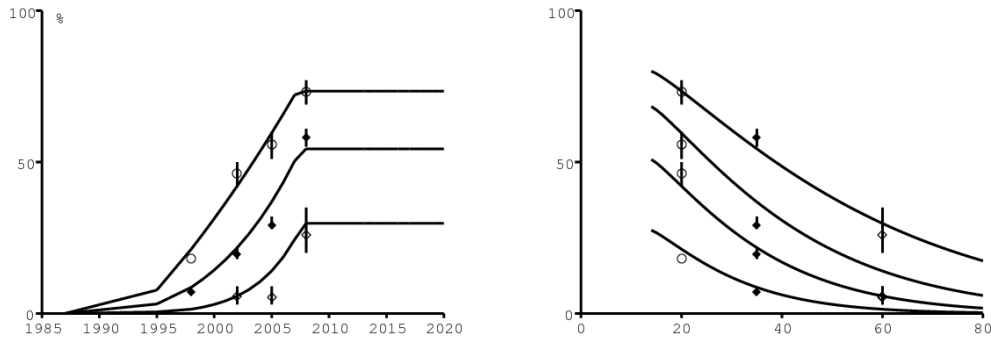


Abbildung 5. (a) Verwendung von Kondomen als Funktion der Zeit im Alter von 20, 35 und 60 Jahren (durchgezogene Linien, von oben nach unten) im Modell und Daten für die Altersgruppen 15-24, 25-49 und 50 Jahre und mehr. (b) Verwendung von Kondomen nach Alter in den Jahren 1998, 2002, 2005 und 2008 (von unten nach oben). Die Daten beziehen sich auf die gleichen Altersgruppen wie in (a).

Abbildung 5b zeigt das gleiche Maß an Kondomgebrauch, jedoch nach Alter für die Jahre 1998, 2002, 2005 und 2008. In Bezug auf die Anzahl der Sexualpartner besteht wahrscheinlich eine statistische Verzerrung des gemeldeten Niveaus von Kondomgebrauch, eine Tendenz zur Überberichterstattung. Zur Vereinfachung passen wir die Tendenz nur an die Anzahl der Sexualpartner an.

2.4 HIV, Prävention der Mutter-Kind-Übertragung und antiretrovirale Medikamente

Es wird angenommen, dass die AIDS-bedingte Mortalität von HIV-positiven Menschen ohne antiretrovirale Medikamente von der Zeit seit der Infektion abhängt, nicht jedoch vom Alter für Erwachsene und Kinder über 5 Jahre. Genauer gesagt nehmen wir an, dass dies einer Weibull-Überlebenskurve mit einem Formparameter von 2,25 wie in [14] entspricht. Wir nehmen jedoch eine mittlere Lebensdauer von 10 Jahren anstelle von 11 Jahren an, da dies eine bessere Übereinstimmung in Abbildung 8a ergibt. Abbildung 6a zeigt die Überlebenskurve, die sowohl die natürliche als auch die AIDS-Mortalität für eine infizierte Frau im Alter von 20 Jahren kombiniert. Bei HIV-positiven Kindern unter 5 Jahren liegt im ersten Lebensjahr eine zusätzliche Sterblichkeitsrate von 30% vor. Wir gehen davon aus, dass die Übersterblichkeit nach 5 Jahren linear auf das gleiche Niveau wie bei Erwachsenen zurückkehrt. Diese Hypothese passt ziemlich gut zu den Daten aus [13]. Fig. 6a zeigt somit die Überlebenskurve eines bei der Geburt infizierten Mädchens.

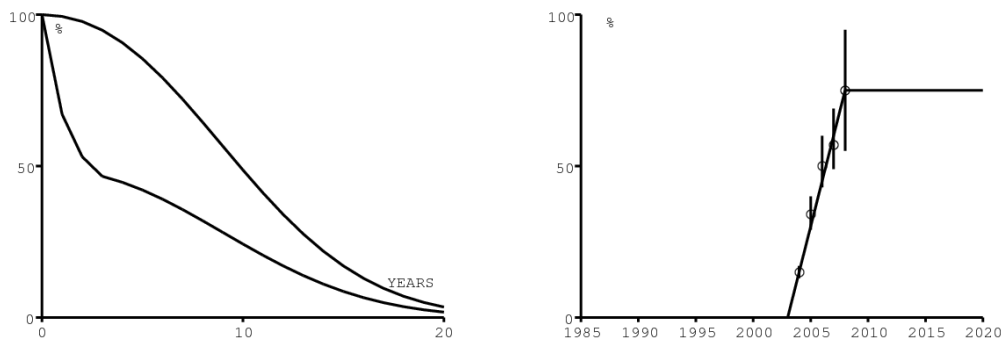


Abbildung 6. (a) Überlebenskurve eines infizierten Mädchens bei der Geburt (untere Kurve) und einer infizierten Frau im Alter von 20 Jahren (obere Kurve) als Funktion der seit der Infektion verstrichenen Zeit. (b) Zugang zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung.

In Südafrika ist Nevirapin seit 2002 in öffentlichen Krankenhäusern erhältlich. Es wird angenommen, dass es die Wahrscheinlichkeit einer Mutter-Kind-Übertragung von HIV von 40% auf 5% senkt (siehe [23] für weitere Diskussionen), und dass der Zugang zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung zwischen 2003 und 2008 von 0 auf 75% stieg und danach konstant blieb (Abbildung 6b). Die Daten- und Konfidenzintervalle in Abbildung 6b für die Jahre 2004-2008 stammen aus [24, S. 278] und [27, p. 101].

Es wird angenommen, dass der Zugang zum aktuellen antiretroviralen Programm zwischen 2003 und 2007 von 0 auf 100% gestiegen ist (Abbildung 7a unten, gepunktete Linie). Es wird angenommen, dass in diesem Programm nur 40% der Menschen mit HIV antiretrovirale Medikamente erhalten, unabhängig von Alter und Zeit seit der Infektion. Dieser Prozentsatz wurde so gewählt, dass er der Gesamtzahl der Personen entspricht, die antiretrovirale Medikamente erhalten (siehe Abbildung 8b unten). Wenn wir getrennte Daten für die Anzahl der Männer und Frauen hätten, die antiretrovirale Medikamente erhalten, wäre die Anzahl der Frauen sicherlich höher, da Frauen nach einem Schwangerschaftsbesuch antiretrovirale Medikamente erhalten können. Wir könnten unterschiedliche Prozentsätze verwenden. Eine sehr signifikante Änderung des Prozentsatzes der Menschen mit HIV, die am Ende antiretrovirale Medikamente erhalten, sollte sich nicht aus einer Änderung der CD4-Schwelle von 200 auf 350 ergeben, da die durchschnittliche CD4-Zahl zu Beginn der Behandlung bereits deutlich unter 200 liegt. Erst wenn Menschen mit HIV sich sehr krank fühlen, gehen sie ins Krankenhaus, lassen sich testen und werden schließlich behandelt.

Wie in [14] wird angenommen, dass Menschen, die antiretrovirale Medikamente erhalten, 100-mal weniger infektiös sind als Menschen mit HIV, die dies nicht tun, auch wenn dies ein wenig optimistisch ist.

Schließlich wird angenommen, dass Personen, die antiretrovirale Medikamente erhalten, eine konstante AIDS-bedingte Mortalität aufweisen, die der Hälfte der Mortalität unmittelbar vor Beginn der Behandlung entspricht. Zum Beispiel sinkt bei jemandem, der nach 10 Jahren Infektion mit antiretroviralen Medikamenten beginnt, die Sterblichkeitsrate aufgrund von AIDS von 13,6% pro Jahr auf 6,8% pro Jahr und überlebt damit durchschnittlich 15 Jahre. Bei jemandem, der nach 15 Jahren Infektion mit antiretroviralen Medikamenten beginnt, sinkt die AIDS-Übersterblichkeit von 22% pro Jahr auf 11% pro Jahr und überlebt damit durchschnittlich 9 Jahre. Angesichts der Variabilität dieser Zahl bei HIV-negativen Personen ist es schwierig, diese Hypothesen in Bezug auf die CD4-Zahl zu übersetzen [14, Ergänzung, Abbildung 1]. Wie in [14] wird angenommen, dass 1,5% der Menschen die Behandlung jedes Jahr abbrechen.

Wir gehen davon aus, dass die erste infizierte Person 1986 in unser Modell aufgenommen wurde. Eine große Umfrage aus dem Jahr 1986 ergab, dass es zu diesem Zeitpunkt in Südafrika fast kein HIV gab [12]. Es wird etwas willkürlich angenommen, dass die erste infizierte Person eine 16-jährige Frau ist. Beachten Sie jedoch, dass beginnend mit einer älteren Frau und daher mit einer geringeren Rotationsrate männlicher Sexualpartner die Epidemiekurve um einige Jahre verschoben wird. Natürlich könnte der erste Fall auch ein Mann sein.

2.5 Übertragungswahrscheinlichkeiten, Unterberichterstattung über Sexualpartner und Anpassungsmethode

Es gibt zwei Merkmale der Epidemie in Südafrika, die ein Modell reproduzieren muss: sehr schnelles Wachstum zu Beginn und Stabilisierung auf einem hohen Prävalenzniveau innerhalb von zehn Jahren. In dem Modell ohne Altersstruktur von [14] wurde dies mit einer hohen anfänglichen Reproduzierbarkeit erhalten und unter der Annahme, dass die Inzidenz aufgrund von Verhaltensänderungen exponentiell mit der Prävalenz abnimmt. Dies bedeutet auch, dass die Inzidenz tendenziell zunimmt, wenn die Prävalenz aufgrund der Interventionen abnimmt. Das Modell erstellte eine logistische Kurve, sodass es ausreichte, zwei oder drei Parameter anzupassen, um sie an die HIV-Daten anzupassen. [3] verwendeten die gleiche Methode.

In unserem mechanistischeren Modell deuteten Simulationen darauf hin, dass es schwierig war, das schnelle Wachstum des Ausbruchs der Epidemie mit einer Rotationsrate der Sexualpartner wie in Abbildung 3a zu reproduzieren. Die Infektionskraft beinhaltet das Produkt dieser Rate mit einer Wahrscheinlichkeit der Übertragung durch ein Paar (im Allgemeinen von Mann zu Frau und von Frau zu Mann unterschiedlich).

Selbst bei der Auswahl hoher Werte für die Übertragungswahrscheinlichkeit eines Paares (85% von Mann zu Frau und 50% von Frau zu Mann) musste davon ausgegangen werden, dass die wahre kumulative Anzahl männlicher Sexualpartner die war doppelt so hoch wie in Abbildung 3b. Dies führt zu einer kumulierten Anzahl männlicher Sexualpartner, die über das ganze Leben zu 16 statt 8 tendiert. Auf diese Weise erhalten wir eine gute Anpassung an die HIV-Prävalenz nach Alter in den Jahren 2002, 2005 und 2008 [21].

3. Simulationen

Wir haben drei Szenarien aus dem Jahr 2010 ausprobiert:

- das erste mit dem aktuellen antiretroviralen Programm (warten Sie, bis Menschen mit HIV ins Krankenhaus kommen, um getestet zu werden), das unverändert fortgesetzt wird,
- die zweite mit einer „Test and Treat“-Strategie, bei der jedes Jahr 20% der Bevölkerung getestet werden,
- die dritte mit einer „Test and Treat“-Strategie, bei der jedes Jahr 50% der Bevölkerung getestet werden.

Die ursprüngliche „Test and Treat“-Strategie schlug eine Testrate von 1 pro Jahr im kontinuierlichen Zeitmodell von [14] vor. Dies würde in unserem Modell (mit einem Zeitschritt von einem Jahr) einer jährlichen Abdeckung von 63% entsprechen ($1 - e^{-1} \approx 63\%$). Für die Umsetzung der „Test and Treat“-Strategie gehen wir von einer linear steigenden Übernahme von 0 auf 100% zwischen 2010 und 2012 aus (Abbildung 7a, durchgezogene Linie).

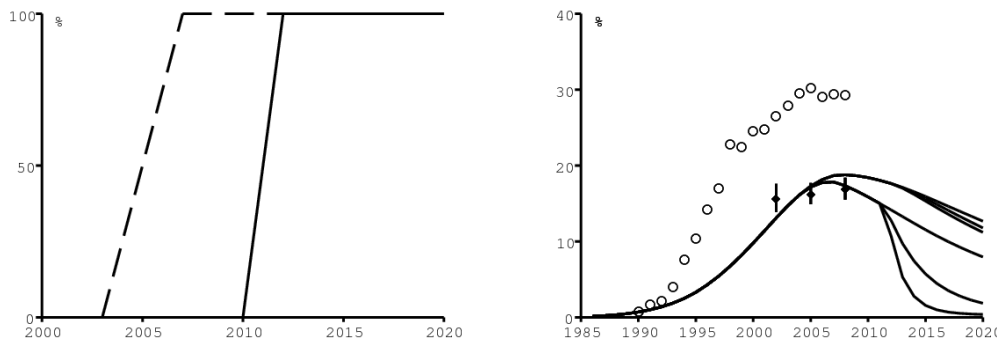


Abbildung 7. (a) Zugriff auf das aktuelle antiretrovirale Programm (gepunktete Linie) und auf die Strategie „Test and Treat“ (durchgezogene Linie). (b) Prävalenz von HIV in Geburtskliniken (Kreisen) und in der Bevölkerung im Alter von 15 bis 49 Jahren (drei durchgezogene Linien von oben für das Modell, Daten aus [21]). Die unteren drei durchgezogenen Linien zeigen die Prävalenz von Menschen mit HIV ohne antiretrovirale Medikamente in der Bevölkerung im Alter von 15 bis 49 Jahren.

Konzentrieren wir uns zunächst auf aggregierte Statistiken. Abbildung 7b zeigt (von oben nach unten) die HIV-Prävalenz in Geburtskliniken, die HIV-Prävalenz in der Bevölkerung im Alter von 15 bis 49 Jahren und die Prävalenz von HIV-positiven Menschen ohne antiretrovirale Medikamente in der Bevölkerung im Alter von 15 bis 49 Jahren. Daten aus pränatalen Kliniken (weiße Kreise) für die Jahre 1990-2008 stammen aus [10, S. 7]. Die schwarzen Punkte für die Bevölkerung im Alter von 15 bis 49 Jahren stammen aus [21, S. 31]. Die durchgezogenen Linien oben in Abbildung 7b (die drei Szenarien sind schwer zu unterscheiden) stammen aus unserem Modell und zeigen die Prävalenz in der Bevölkerung im Alter von 15 bis 49 Jahren.

Die beiden „Test and Treat“-Strategien haben nur geringe Auswirkungen auf die Gesamtprävalenz von HIV, da der Rückgang der Zahl der Neuinfektionen durch den Rückgang der AIDS-Mortalität ausgeglichen wird. Die unteren drei durchgezogenen Linien in 7b repräsentieren die HIV-positive Population ohne antiretrovirale Mittel. Die niedrigste Kurve entspricht der Strategie mit der höchsten Testhäufigkeit. Im Gegensatz zu [14, Abbildung 4B] sinkt die HIV-Prävalenz selbst im Basisszenario ohne eine „Test and Treat“-Strategie (und würde asymptotisch gegen Null konvergieren). Dies bedeutet natürlich nicht, dass keine neuen Interventionen erforderlich sind.

Abbildung 8a zeigt die Sterblichkeit, die Gesamtzahl der Todesfälle geteilt durch die Gesamtbevölkerung. Die weißen Diamanten entsprechen den aufgezeichneten Todesfällen [22], die weißen Kreise den von [1] geschätzten Todesfällen und die schwarzen Diamanten den von [26] geschätzten Todesfällen. Die jüngste Zahl der registrierten Todesfälle (weißer Diamant, Jahr 2007) wird wahrscheinlich im nächsten Jahr revidiert, da sich die Verarbeitung der Sterberegister verzögert. Unser Modell berücksichtigt nicht den kontinuierlichen Rückgang der Nicht-AIDS-Mortalität, der laut [26] für den geringen Rückgang der Mortalität in den frühen neunziger Jahren verantwortlich war (dieser Rückgang war in den achtziger Jahren deutlicher, Daten nicht gezeigt). Offensichtlich reduziert die „Test and Treat“-Strategie mit der höchsten Häufigkeit von Tests die Sterblichkeit am meisten.

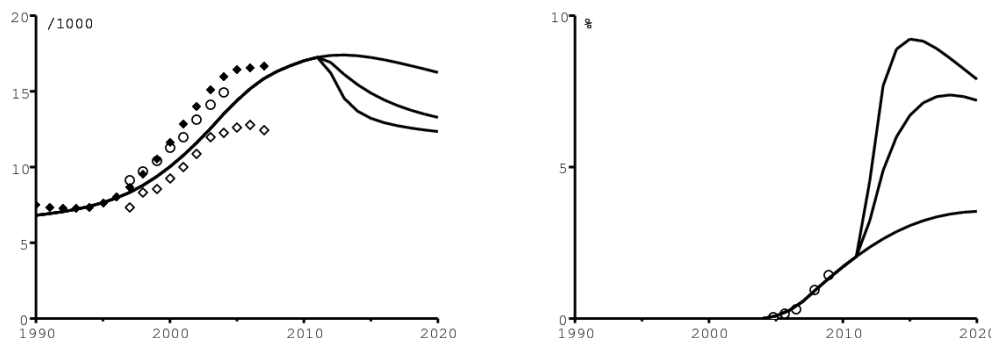


Abbildung 8. (a) Mortalität. (b) Anteil der Gesamtbevölkerung, die antiretrovirale Medikamente erhält.

Abbildung 8b zeigt, wie das Modell zu den Daten für den Anteil der Gesamtbevölkerung passt, die antiretrovirale Medikamente erhält. Wie berichtet [11, S. 16] erhielten im Oktober 2004 19.500 Menschen antiretrovirale Medikamente aus dem öffentlichen Gesundheitswesen, 78.000 im Juli 2005 und 140.000 im März 2006. Laut [27, p. 56] erreichte die Zahl der Personen, die antiretrovirale Medikamente erhielten, im Dezember 2007 458.951 und im Dezember 2008 700.500. Die entsprechenden Anteile an der Gesamtbevölkerung wurden erhalten, indem diese Zahlen durch die in [26] geschätzte Gesamtbevölkerung Südafrikas dividiert wurden. Die Zahl der Menschen, die antiretrovirale Medikamente einnehmen, würde bereits nach 2015 in der intensivsten „Test and Treat“-Strategie abnehmen.

Abbildung 9a zeigt die Inzidenz von HIV bei Erwachsenen (Alter ≥ 15) gemäß den drei Szenarien. Die plötzliche Änderung der Steigung der Kurve im Jahr 2008 ist auf die Zunahme des Kondomgebrauchs vor 2008 und auf unsere Annahme zurückzuführen, dass der Kondomgebrauch nach 2008 konstant bleibt (Abbildung 5). Der Kreis (bzw. schwarzer Punkt) in Abbildung 9a repräsentiert die Schätzung von 2008 von UNAIDS (bzw. von ASSA, der Society of Actuaries of South Africa) für die Inzidenz bei Erwachsenen [10, S. 35]. Nach unserem Modell würde die Inzidenz mit dem aktuellen antiretroviralen Programm immer noch über 0,5 liegen% pro Jahr im Jahr 2020.

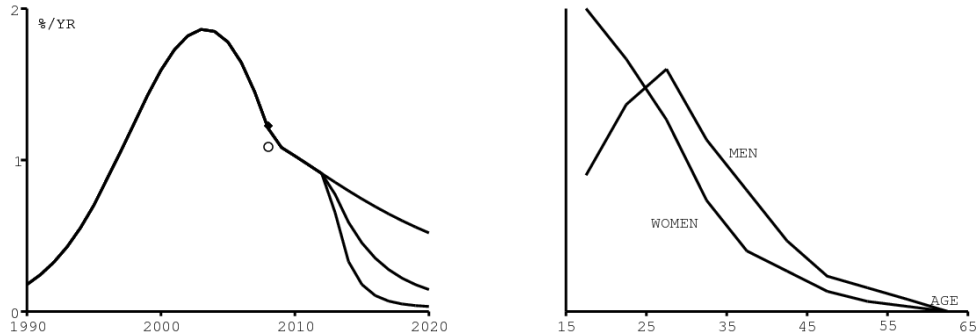


Abbildung 9. (a) Inzidenz von HIV bei Erwachsenen (Alter ≥ 15) im Modell und Schätzungen von 2008 von UNAIDS (Kreis) und ASSA (schwarzer Punkt) [10, S. 35]. (b) Hypothese zur standardisierten Altersverteilung der HIV-Inzidenz gemäß der Spectrum-Software [23, S. 16] für generalisierte Epidemien (vertikale Skala nicht angegeben).

Schauen wir uns nach diesen aggregierten Statistiken die nach Alter strukturierten an. Lassen Sie uns zunächst daran erinnern, dass Spectrum, die von UNAIDS für seine Schätzungen verwendete Software, davon ausgeht, dass die standardisierte Altersverteilung der HIV-Inzidenz bei Männern und Frauen über die Zeit konstant ist (Abbildung 9b). Die zeitliche Variation der Gesamtinzidenz wird dort von einer anderen Software, EPP, angegeben [23, S. 16].

Abbildung 10 zeigt im Gegensatz dazu, wie sich die Altersverteilung der HIV-Inzidenz in unserem Modell im Laufe der Zeit ändert. Es gibt eine ziemlich bedeutende Änderung. Ob für Männer (Abbildung 10a) oder für Frauen (Abbildung 10b), das Alter, in dem die Inzidenz am größten ist, verschiebt sich zwischen 1990 und 2010 in Richtung zunehmenden Alters. Dies ist auf die zunehmende Verwendung von Kondomen zurückzuführen. Dieses Wachstum war laut Abbildung 5 bei jungen Erwachsenen schneller als bei älteren Menschen.

Beachten Sie, dass die Verteilung für Männer im Spektrum (Abbildung 9b) nahe an der für das Jahr 2000 ermittelten liegt, wobei die maximale Inzidenz zwischen 25 und 30 Jahren erreicht wird. Unsere Simulation legt jedoch nahe, dass der Peak 2010 bei etwa 35 liegt (Abbildung 10a). Ebenso liegt die von Spectrum für Frauen verwendete Verteilung (Abbildung 9b) nahe an der für 1990, wobei die Inzidenz mit dem Alter abnimmt. Für die Jahre 2000 und 2010 erhalten wir jedoch ganz unterschiedliche Distributionen.

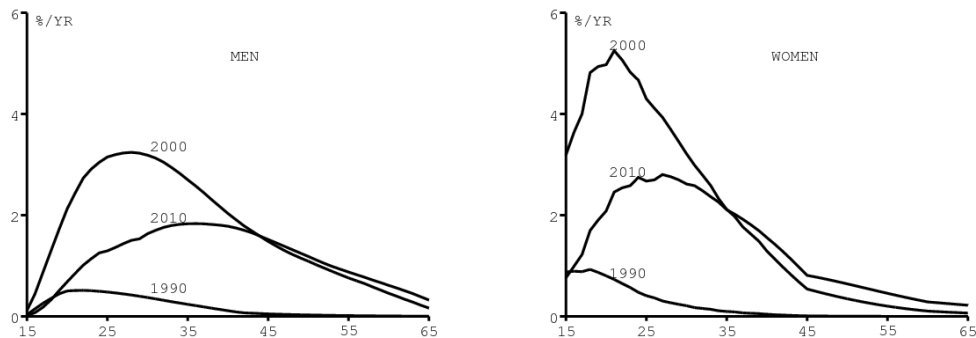


Abbildung 10. (a) Altersverteilung der HIV-Inzidenz bei Männern in den Jahren 1990, 2000 und 2010. (b) Dasselbe gilt für Frauen.

Abbildung 11 zeigt die vom Modell erzeugte Alterspyramide. Wir vergleichen die Pyramide alle 5 Jahre mit der von [26] (weiße Kreise), um dies zu überprüfen. Es ist wichtig, eine korrekte Altersstruktur zu haben, um sowohl die aggregierten als auch die disaggregierten Daten nach Alter anpassen zu können.

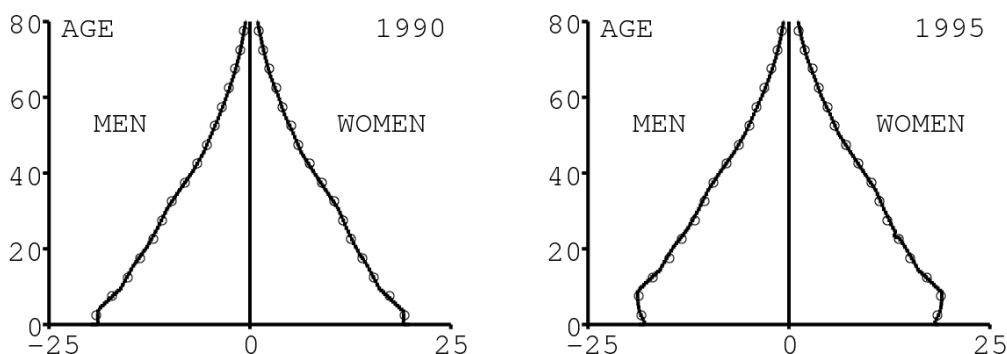
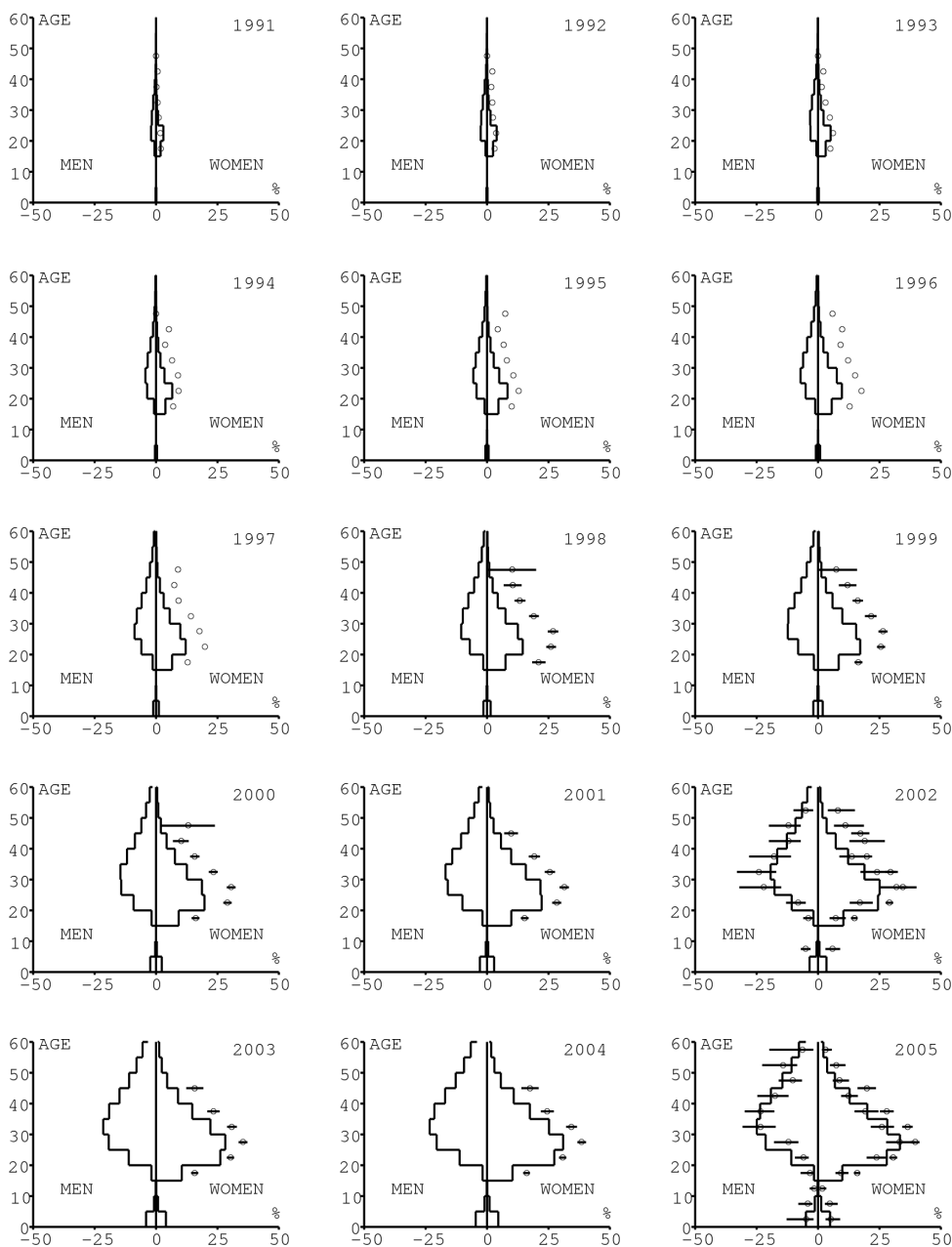




Abbildung 11. Alterspyramide in den Jahren 1990, 1995, 2000 und 2005.

Abbildung 12 zeigt, wie das Modell zu den altersspezifischen Daten zur HIV-Prävalenz nach 5-Jahres-Altersgruppen im Zeitraum 1991-2008 passt. In Abbildung 7a wird daran erinnert, dass sich unsere drei Szenarien erst nach 2010 unterscheiden. Es gibt zwei Datensätze. Die erste Serie stellt die Prävalenz von HIV bei Frauen in Schwangerschaftskliniken dar: Sie wird ohne Konfidenzintervall für die Jahre 1991-1997 in [8, S. 8] und mit Konfidenzintervallen für die Jahre 1998-2000 in [5], für die Jahre 2001-2002 in [7, p. 9], für die Jahre 2003-2005 in [9, p. 13] und für die Jahre 2006-2008 in [10, p. 8].

Der zweite Datensatz stammt aus den drei nationalen Erhebungen, die 2002 [19], 2005 [20] und 2008 [21] durchgeführt wurden. Sie umfassen nicht nur Frauen, sondern auch Männer und Kinder. Die Konfidenzintervalle sind in Abbildung 12 durch horizontale Balken dargestellt. Die Daten beziehen sich auf 5-Jahres-Altersgruppen mit Ausnahme von Kindern in den Jahren 2002 und 2008, die in der Altersgruppe von 2 bis 14 Jahren gruppiert sind. Die Punkte in Abbildung 12 sind auf das Durchschnittsalter der Altersgruppen festgelegt. Daten aus pränatalen Kliniken überschätzen die Prävalenz bei Frauen derselben Altersgruppe, wie aus den Jahren 2002, 2005 und 2008 hervorgeht. Wir haben die Parameter unseres Modells an die Bevölkerungsdaten angepasst. Daten aus pränatalen Kliniken sind daher Obergrenzen für die simulierte Prävalenz. Die Anpassung an die Daten in Abbildung 12 ist nicht perfekt. Die HIV-Prävalenz wird bei älteren Frauen im Jahr 2002 deutlich unterschätzt und bei jungen Frauen im Jahr 2005 überschätzt. Die Anpassung an die Daten von 2008 ist recht gut.



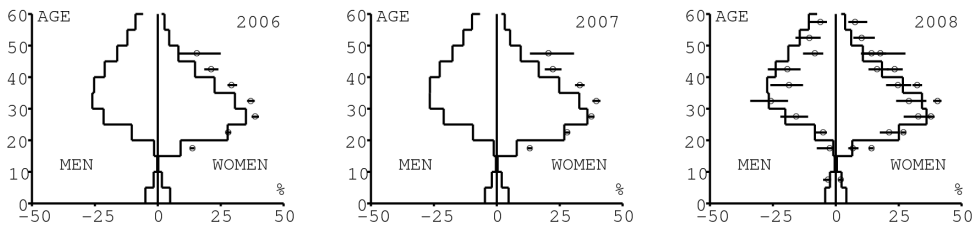


Abbildung 12. HIV-Prävalenz bei Männern und Frauen nach Alter (vertikale Achse) zwischen 1991 und 2008. Die Daten stammen aus Schwangerschaftskliniken (1991-2008) und Bevölkerungsumfragen (2002, 2005 und 2008).

Abbildung 13 zeigt, wie das Modell zu den altersspezifischen Mortalitätsdaten für 5-Jahres-Altersgruppen passt. Es gibt wieder zwei Datensätze:

- eine Serie für Todesfälle, die für die Jahre 1997-2007 aufgezeichnet wurde [22, S. 45-48],
- eine Serie für Todesfälle, die nur für die Jahre 1997-2004 korrigiert wurde [1, S. 169].

Die diesen Daten entsprechenden Sterblichkeitsraten wurden berechnet, indem die Anzahl der Todesfälle in den 5-Jahres-Altersgruppen eines bestimmten Jahres durch die Bevölkerung in dieser Altersgruppe gemäß [26] geteilt wurde. Wir haben versucht, das Modell an die korrigierten Sterblichkeitsraten anzupassen. Es gibt einen signifikanten Unterschied zu den Todesfällen aufgrund der registrierten Todesfälle, insbesondere bei Kindern unter 5 Jahren.

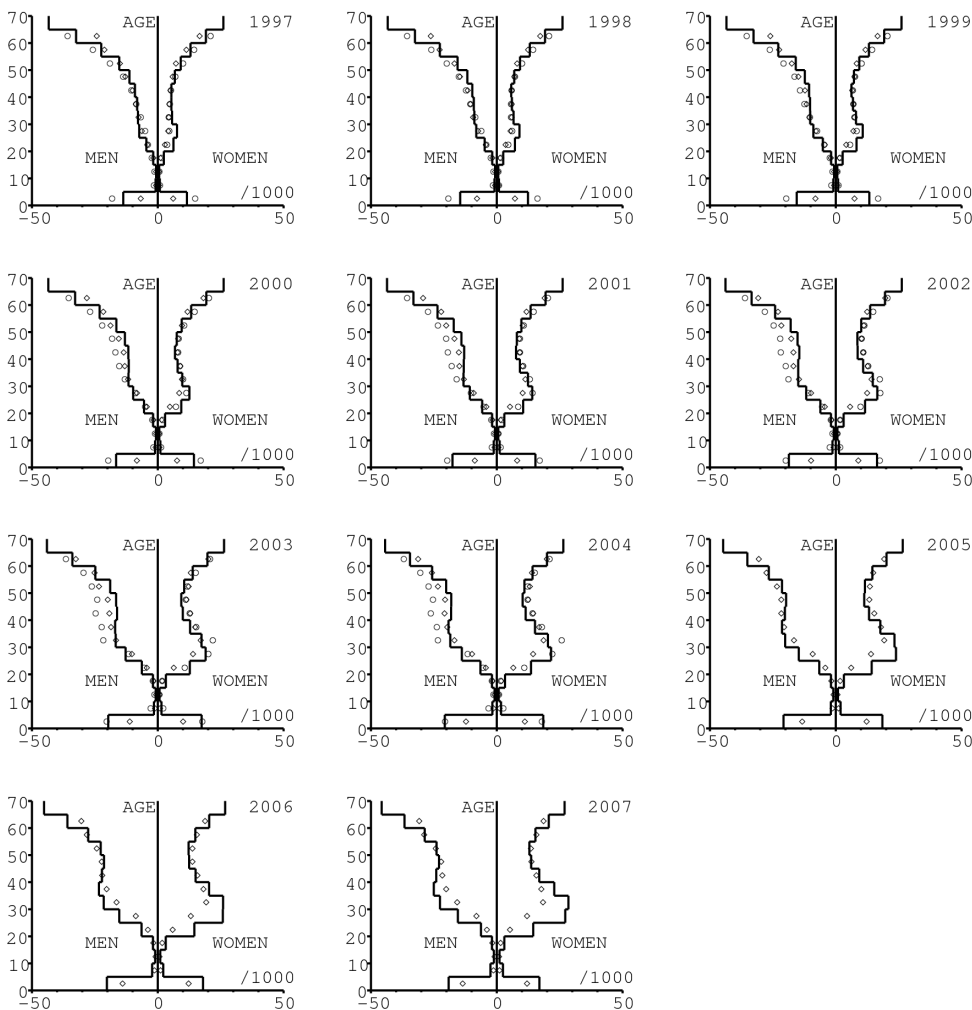


Abbildung 13. Männliche und weibliche Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Alter (vertikale Achse) von 1997 bis 2007. Die Daten entsprechen registrierten Todesfällen (1997-2007) und korrigierten Todesfällen (1997-2004).

4. Diskussion

Erweitern Sie den Unterschied zwischen den Kurven in Abbildung 9a für die HIV-Inzidenz auf die gesamte erwachsene Bevölkerung in Südafrika (ca. 35 Millionen Menschen). Die „Test and Treat“-Strategie mit 20% der jährlich getesteten Bevölkerung würde 850.000 Neuinfektionen im Vergleich zum aktuellen antiretroviralen Programm im Zeitraum 2010-2020 verhindern. Die Strategie mit 50% der jährlich getesteten Bevölkerung würde 1,4 Millionen Neuinfektionen verhindern.

Vergleichen Sie nun die Kurven in Abbildung 8a für die Mortalität. Die Gesamtbevölkerung Südafrikas beträgt rund 48 Millionen. Die „Test and Treat“-Strategie mit 20% der jährlich getesteten Bevölkerung würde 1,0 Millionen Todesfälle im Vergleich zum aktuellen antiretroviralen Programm im Zeitraum 2010-2020 vermeiden. Die Strategie mit 50% der jährlich getesteten Bevölkerung würde 1,5 Millionen Todesfälle verhindern.

Vergleichen Sie abschließend die Kurven in Abbildung 8b für die Prävalenz antiretroviraler Medikamente, um sie wieder auf die Skala der Gesamtbevölkerung Südafrikas zu bringen. Es wird davon ausgegangen, dass antiretrovirale Medikamente der ersten (und möglicherweise zweiten) Linie und die medizinische Nachsorge etwa 1.000 USD pro Jahr kosten (siehe [14] für eine detailliertere Diskussion).

Die „Test and Treat“-Strategie mit 20% der jährlich getesteten Bevölkerung würde im Zeitraum 2010-2020 rund 14 Millionen Menschen \times Jahre antiretrovirale Medikamente mehr repräsentieren als das derzeitige antiretrovirale Programm. Es würde zusätzliche 14 Milliarden Dollar kosten. Die zusätzlichen Kosten pro

gerettetem Leben würden ungefähr 14.000 USD betragen. Bei 50% der getesteten Bevölkerung wären dies 22 Millionen Menschen \times Jahre, 22 Milliarden US-Dollar und 15.000 US-Dollar.

Diese Schlussfolgerungen ähneln denen von [14]. Unser Modell legt jedoch nahe, dass die von [14] für die langfristige Eliminierung von HIV geforderte jährliche Testhäufigkeit wahrscheinlich nicht so kritisch ist. Das Ziel einer „Test and Treat“-Strategie wäre eher, ein Maximum an HIV-positiven Menschen unter den 5 Millionen, die derzeit in Südafrika leben, zu erkennen und ihren vorhersehbaren Tod in den kommenden Jahren zu vermeiden. Aus praktischer Sicht wirft eine solche Strategie viele Probleme auf. Unsere Ergebnisse legen jedoch nahe, dass es interessant wäre, Versuche mit nur 20% einer Community zu starten, die jedes Jahr getestet wird. Jedes Jahr ein Viertel aller Erwachsenen zu testen, war bereits ein Ziel des nationalen Strategieplans für 2007-2011 in Südafrika (<http://www.info.gov.za/otherdocs/2007/aidsplan2007/>).

Die zweite Lehre aus unserem Modell ist, dass die Altersverteilung der HIV-Inzidenz in Südafrika wahrscheinlich sehr unterschiedlich war. Dies wirft Zweifel an einer Hypothese auf, die in der aktuellen Version der EPP / Spectrum-Software verwendet wird, die UNAIDS für seine Schätzungen der weltweiten HIV-Statistiken verwendet. Insbesondere geht Spectrum davon aus, dass die Altersverteilung der HIV-Inzidenz während der Epidemie nicht variiert. In der Spectrum-Software wird die Zeit- und Altersabhängigkeit der Inzidenz im Gegensatz zu unserem Modell nicht mit einer mechanistischen Hypothese berechnet (siehe Gleichungen (1) - (2) im Anhang). Stattdessen verwendet Spectrum die Inzidenz bei Erwachsenen, die von der EPP-Software erzeugt wird. Diese Inzidenz hängt von der Zeit ab, aber nicht vom Alter. Es wird durch Anpassen an aggregierte Prävalenzdaten erhalten. Spectrum geht dann davon aus, dass die Altersverteilung der Inzidenz wie in Abbildung 9b ist, wenn keine demografische und gesundheitliche Erhebung vorliegt, die auf die HIV-Prävalenz im Land hinweist. Bei ein oder zwei Erhebungen wird aus diesen Erhebungen die Altersverteilung der Inzidenz für ein Jahr berechnet [15]. Die so erhaltene Altersverteilung soll dann aber seit Beginn der Epidemie konstant geblieben sein [23, p. 15-17]. Das Spektrum kann somit die durch EPP gegebene Inzidenz bei Erwachsenen auf die verschiedenen Altersgruppen verteilen. Abbildung 10 legt nahe, dass die Altersverteilung der Inzidenz während einer Epidemie erheblich variieren kann. Zusammenfassend, Unser Modell schlägt vor, die Art und Weise zu ändern, in der Spectrum die Altersverteilung der Inzidenz über die Zeit berechnet. Ein mechanistischer Ansatz wie in unserem Modell könnte eine Alternative sein.

Anhang: Modellgleichungen

Der Index k bezeichnet entweder Frauen ($k = f$) oder Männer ($k = m$).

- $S_k(t, x)$ ist die gesunde Population des Geschlechts k in der Altersklasse $x \geq 1$ zum Zeitpunkt t ($t \geq t_0$). Die Altersklasse x entspricht tatsächlich Personen, deren genaues Alter zwischen $x-1$ und x liegt.
- $I_k(t, x, y)$ ist die Population des Geschlechts k in der Altersklasse x zum Zeitpunkt t , die seit y Jahren HIV-positiv und ohne antiretrovirale Mittel ist ($1 \leq y \leq x$).
- $A_k(t, x, y)$ ist die HIV-positive Population des Geschlechts k in der Altersklasse x zum Zeitpunkt t , die antiretrovirale Medikamente erhält und die y Jahre ($1 \leq y < x$) mit der Infektion, jedoch ohne Behandlung verbracht hat. Mit anderen Worten, der Zähler y nimmt mit der Zeit zu, wenn die infizierte Person keine Behandlung erhält. Es bleibt während der Behandlung konstant. Wenn die Behandlung beendet wird, dann ist die Person wieder in das Fach I und der Zähler *wird* wieder wachsen im Laufe der Zeit.

Der Einfachheit halber definieren wir

$$I_k^*(t, x) = \sum_{y \leq x} I_k(t, x, y), \quad A_k^*(t, x) = \sum_{y < x} A_k(t, x, y),$$

und $N_k(t, x) = S_k(t, x) + I_k^*(t, x) + A_k^*(t, x)$.

Tabelle 1 definiert die verschiedenen Parameter und ihre Werte. Insbesondere ist die übermäßige Sterblichkeit aufgrund von AIDS

$$\rho(x, y) = \rho_0(1 - x/4) + \rho_1(y) x/4$$

mit $\rho_0 = 0,4$ und

$$(1 - \rho_1(1))(1 - \rho_1(2)) \cdots (1 - \rho_1(y)) = \exp(-0,0039 y^2,^{25}).$$

Andernfalls,

$$c(t, x) = c_0(t) \exp(-c_1(t) (x - 14)^{1,2}), \quad \forall x \geq 14.$$

Wir gehen davon aus, dass der Parameter $c_0(t)$ steigt zwischen 1987 und 1995 linear von 0 auf 10% an, dann zwischen 1995 und 2007 von 10% auf 80% und bleibt danach konstant. Der Parameter $c_1(t)$ ist bis 1998 gleich 0,03, sinkt 2008 linear auf 0,01 und bleibt danach konstant. Angesichts der gewünschten Form der Überlebenskurve für HIV-positive Kinder (Abbildung 6a) und der Daten zur Verwendung von Kondomen (Abbildung 5a, b) ist es schwierig, solche mühsamen Annahmen zu vermeiden.

Tabelle 1. Notationen und Parameterwerte.

| | | | |
|---------------|---|------------------------|-------------|
| k | Geschlecht (weiblich oder männlich) | f oder m | |
| t_0 | Jahr der Einführung von HIV | 1986 | [12] |
| t | Zeit | $t \geq t_0$ | |
| ω | Höchstalter berücksichtigt | 100 Jahre | |
| x | Alter | $1 \leq x \leq \omega$ | |
| y | Zeit seit der Infektion ohne antiretrovirale Medikamente | $1 \leq y \leq x$ | |
| x_0 | Alter der ersten infizierten Frau | 16 Jahre alt | Wahl |
| $b(t_0)$ | männliche (und weibliche) jährliche Geburten zum Zeitpunkt t_0 | 20 | Einstellung |
| p_f | Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung (männlich zu weiblich) | 85% | Einstellung |
| p_m | Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung (weiblich zu männlich) | 50% | Einstellung |
| q_0 | Wahrscheinlichkeit einer Mutter-Kind-Übertragung | 40% | [23] |
| q_1 | Wahrscheinlichkeit einer Mutter-Kind-Übertragung mit Prävention | 5% | [23] |
| ε | relative Infektiosität von Menschen mit antiretroviralen Medikamenten | 1% | [14] |
| ϕ | antiretrovirale Medikamente stoppen | 1,5% | [14] |
| τ | jährlicher Anteil auf HIV getestet | 0, 20, 50% | |
| $N_k(t_0, x)$ | Alterspyramide zur Zeit t_0 | Abbildung 1a | [26] |
| $\mu_k(x)$ | Mortalität bei HIV-negativ | Abbildung 1b | [1] |

| | | | |
|---------------|---|---------------|-------------|
| $b(t)/b(t_0)$ | Entwicklung der Geburten | Abbildung 2a | [26] |
| $\beta(x)$ | normalisierte weibliche Fruchtbarkeit | Abbildung 2b | [25] |
| u | Unterberichterstattung über männliche Sexualpartner | 0,5 | Einstellung |
| $u r(x)$ | Fluktuationsrate des männlichen Sexualpartners | Figur 3 | B. Auvert |
| $s(x, y)$ | Wahl des männlichen Sexualpartners | Figur 4 | Daten |
| $c(t, x)$ | Kondomgebrauch | Abbildung 5 | [6, 21] |
| $\rho(x, y)$ | Übersterblichkeit aufgrund von AIDS | Abbildung 6a | [13] |
| $\rho_1(y)$ | Übersterblichkeit aufgrund von AIDS bei Erwachsenen | Abbildung 6a | [14] |
| $\sigma(y)$ | antiretrovirale Mortalität | $\rho_1(y)/2$ | |
| $h_1(t)$ | Zugang zur Verhinderung der Mutter-Kind-Übertragung | Abbildung 6b | [27] |
| $h_2(t)$ | Zugang zum aktuellen antiretroviralen Programm | Abbildung 7a | |
| $h_3(t)$ | Zugang zu "testen und behandeln" | Abbildung 7a | |
| ψ | Anteil beginnen antiretrovirale derzeit | 40% | Einstellung |

Behalten Sie die Notationen von [14] bei und setzen Sie $J_k(t, x) = I_k^*(t, x) + \varepsilon A_k^*(t, x)$. Es wird angenommen, dass die Infektionskraft ist

$$\lambda_f(t, x) = 1 - \exp\left(-p_f(1 - c(t, x)) r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z)\right),$$

$$\lambda_m(t, x) = 1 - \exp\left(-p_m \sum_z (1 - c(t, z)) r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x)\right).$$

$\lambda_f(t, x)$ und $\lambda_m(t, x)$ liegen beide zwischen 0 und 1. Wenn die Prävalenz von HIV und antiretroviralen Medikamenten niedrig ist,

$$\lambda_f(t, x) \simeq -p_f(1 - c(t, x)) r(x) \sum_z s(x, z) J_m(t, z)/N_m(t, z), \quad (1)$$

$$\lambda_m(t, x) \simeq -p_m \sum_z (1 - c(t, z)) r(z) s(z, x) J_f(t, z)/N_m(t, x). \quad (2)$$

In Bezug auf $\lambda_f(t, x)$,

- Eine Frau im Alter von x hat eine Rotationsrate ihrer männlichen Sexualpartner von $r(x)$,
- mit einer Wahrscheinlichkeit $s(x, z)$ ist das Alter des männlichen Partners z
- mit einer Wahrscheinlichkeit $J_m(t, z)/N_m(t, z)$ ist dieser männliche Partner ansteckend.

In Bezug auf $\lambda_m(t, x)$,

- Frauen im Alter von z wählen Männer im Alter von x mit einer Wahrscheinlichkeit $s(z, x)$
- Ein Mann im Alter von x hat einen Anteil $1/N_m(t, x)$ der "sexuellen Nachfrage" für Männer im Alter von x .

Dieses Modell orientiert sich vollständig an den Entscheidungen der Frauen. Dies vermeidet das Problem des Ausgleichs zwischen männlichen und weiblichen Vorlieben. In gewisser Weise sieht es aus wie klassische demografische Modelle, bei denen die Anzahl der Geburten von der Anzahl der Frauen, aber nicht von der Anzahl der Männer abhängt, oder die Modelle für durch Vektoren übertragene Krankheiten, bei denen Mücken Menschen mit einer bestimmten Rate beißen [2].

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Neugeborenes HIV-positiv ist, ist

$$\pi(t) = \left(q_0(1 - h_1(t)) + q_1 h_1(t)\right) \frac{\sum_x \beta(x) I_f^*(t, x)}{\sum_x \beta(x) N_f(t, x)},$$

Dies bedeutet, dass Frauen, die einige Jahre lang antiretrovirale Medikamente einnehmen, HIV nicht auf ihre Kinder übertragen.

Es wird angenommen, dass die Startrate von antiretroviralen Medikamenten beträgt

$$\theta(t, x, y) = h_2(t) \rho(x, y) \psi / (1 - \psi) + h_3(t) \tau.$$

Beachten Sie, dass mit dem aktuellen antiretroviralen Programm ($h_2 = 1$ und $h_3 = 0$) sind HIV-positive Menschen parallel zwei Risiken ausgesetzt: dem Risiko, mit der Rate zu sterben $\rho(x, y)$ und das Risiko (oder vielmehr die Chance), antiretrovirale Medikamente mit der Geschwindigkeit zu beginnen $\rho(x, y) \psi / (1 - \psi)$. Eine ψ -Fraktion startet also die antiretroviralen Medikamente.

Definieren Sie den Anfangszustand zum Zeitpunkt t_0 . $N_k(t_0, x)$ ist für alle $1 \leq x \leq \omega$ gegeben.

- Für alle $1 \leq x \leq \omega$, $S_k(t_0, x) = N_k(t_0, x)$ und $S_m(t_0, x_0) = N_m(t_0, x_0) - 1$.
- Für alle $1 \leq y \leq x \leq \omega$, $I_k(t_0, x, y) = 0$ und $I_m(t_0, x_0, 1) = 1$.
- $A_k(t_0, x, y) = 0$ für alle $1 \leq y < x \leq \omega$.

Mit $t \geq t_0$ und $1 \leq x \leq \omega - 1$ ist die gesunde Bevölkerung gegeben durch

$$S_k(t + 1, 1) = b(t) (1 - \pi(t)),$$

$$S_k(t + 1, x + 1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \lambda_k(t, x)) S_k(t, x).$$

Die infizierte Bevölkerung ohne Behandlung ist gegeben für $t \geq t_0$ und $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ durch

$$I_k(t + 1, 1, 1) = b(t) \pi(t),$$

$$I_k(t + 1, x + 1, 1) = (1 - \mu_k(x)) \lambda_k(t, x) S_k(t, x),$$

$$I_k(t + 1, x + 1, y + 1) = (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))(1 - \theta(t, x, y)) I_k(t, x, y) + \phi(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y)) A_k(t, x, y).$$

Die behandelte Bevölkerung ist gegeben für $t \geq t_0$ und $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ durch

$$A_k(t + 1, x + 1, y) = (1 - \phi)(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y)) A_k(t, x, y) + (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y)) \theta(t, x, y) I_k(t, x, y),$$

und $A_k(t, 1, 1) = 0$ für alle t .

Vielen Dank

Teile dieses Artikels wurden auf dem WHO-Arbeitstreffen zur *Modellierung der Auswirkungen von ART auf TB und HIV* (Genf, 4.-6. November 2009) und auf dem UNAIDS-Treffen " *Entwicklung von Modellen für HIV-Schätzungen* " (London, 19.-20. Januar 2010, <http://www.epidem.org>). Besonderer Dank geht an Brian Williams für seine Vorschläge und an Mercy Kamupira für den Datenaustausch.

Literaturhinweise

1. B. A. Anderson, H. E. Phillips, (2006), Adult mortality (age 15–64) based on death notification data in South Africa : 1997–2004, Report No. 03–09–05, Statistics South Africa, Pretoria. <http://www.statssa.gov.za>
2. R. M. Anderson, R. M. May, (1990), *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
3. Bacaër, N., Oufiki, R., Pretorius, C., et coll., 2008. Modeling the joint epidemics of TB and HIV in a South African township. *J. Math. Biol.* 57, 557–593.
4. Bongaarts, J., 2007. Late marriage and the HIV epidemic in sub-Saharan Africa. *Popul. Stud. (Camb.)* 61(1), 73–83.
5. Department of Health of South Africa, (2001), National HIV and Syphilis Sero-prevalence Survey of women attending Public Antenatal Clinics in South Africa 2000.
6. Department of Health, Medical Research Council, Measure DHS+, (2002), South Africa Demographic and Health Survey 1998, Department of Health, Pretoria.
7. Department of Health of South Africa, (2003), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2002.
8. Department of Health of South Africa, (2004), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2003.
9. Department of Health of South Africa, (2006), National HIV and Syphilis Antenatal Sero-prevalence Survey in South Africa 2005.
10. Department of Health of South Africa, (2009), 2008 National Antenatal Sentinel HIV and Syphilis Prevalence Survey, South Africa.
11. R. Dorrington, L. Johnson, D. Bradshaw, et coll., (2006), The demographic impact of HIV/AIDS in South Africa : National and Provincial Indicators for 2006, Centre for Actuarial Research, South African Medical Research Council and The Actuarial Society of South Africa.
12. Dusheiko, G. M., Brink, B. A., Conradie, J. D., et al., 1989. Regional prevalence of hepatitis B, delta, and human immunodeficiency virus infection in southern Africa : a large population survey. *Am. J. Epidemiol.* 129, 138–45.
13. Ferrand, R. A., Corbett, E. L., Wood, R., et al., 2009. AIDS among older children and adolescents in Southern Africa : projecting the time course and magnitude of the epidemic. *AIDS* 23, 2039–2046.
14. Granich, R. M., Gilks, C. F., Dye, C., et al., 2009. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission : a mathematical model. *Lancet* 373(9657), 48–57.
15. Hallett, T. B., Zaba, B., Todd, J., et al., 2008. Estimating incidence from prevalence in generalized epidemics : Method and validation. *PLoS Med.* 5(4) : e80.
16. Hargrove, J., 2008. Migration, mines and mores : the HIV epidemic in southern Africa. *South African J. Sci.* 104, 53–61.
17. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., 2006. Modelling the demographic impact of HIV/AIDS in South Africa and the likely impact of interventions. *Demogr. Res.* 14, 541–573.
18. Johnson, L. F., Dorrington, R. E., Bradshaw, D., et al., 2009. Sexual behaviour patterns in South Africa and their association with the spread of HIV : Insights from a mathematical model. *Demogr. Res.* 21, 289–339.
19. O. Shisana, L. Simbayi, (2002), Nelson Mandela HSRC Study of HIV/AIDS, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
20. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2005), South African National HIV Prevalence, HIV Incidence, Behaviour and Communication Survey 2005, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
21. O. Shisana, T. Rehle, L. Simbayi, et coll., (2008), South African National HIV Prevalence, Incidence, Behaviour and Communication Survey 2008, HSRC Press, Le Cap, Afrique du Sud.
22. Statistics South Africa, (2009), Mortality and causes of death in South Africa, 2007 : Findings from death notification.
23. J. Stover, (2009), AIM : A computer program for making HIV/AIDS projections and examining the demographic and social impacts of AIDS, Futures Group International, Washington.
24. ONUSIDA, (2008), Report on the global AIDS epidemic.
25. United Nations Statistics Division, (2009), UNData.
26. US Census Bureau, (2009), International Database.
27. OMS, ONUSIDA, UNICEF, (2009), Towards universal access, scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector, progress report 2009.
28. Williams, B. G., Lloyd-Smith, J. O., Gouws, E., et coll., 2006. The potential impact of male circumcision on HIV in Sub-Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), 1032–1040.