

Een leeftijdsstructureerd model voor de mogelijke impact van wijdverbreide toegang tot antiretrovirale middelen op de HIV-epidemie in Zuid-Afrika

Bull. Math. Biol. 72 (2010) 2180 – 2198

[hal: 01349881](#)

Nicolas Bacaër

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

Carel Pretorius

SACEMA, DST / NRF Centre of Excellence in Epidemiological Analysis and Modelling
University of Stellenbosch, Zuid-Afrika

Bertran Auvert

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Universiteit van Versailles, INSERM U687, Parijs, Frankrijk

Overzicht

Granich et al. [Lancet 373 (2009) 48–57] hebben onlangs met een eenvoudig wiskundig model gesuggereerd dat een jaarlijkse hiv-test, waarbij alle hiv-positieve personen onmiddellijk worden gedetecteerd met antiretrovirale middelen, kan leiden tot een langdurige achteruitgang van de epidemie in Zuid-Afrika. Het zou in een paar jaar miljoenen levens kunnen redden. Het model suggereerde echter dat deze afname niet kon worden bereikt met minder frequente tests. Veel waarnemers hebben erop gewezen dat een jaarlijkse test in de praktijk erg moeilijk is. Toch zijn er kleinschalige proeven in voorbereiding. In dit artikel gebruiken we een realistischer leeftijdsstructureerd model. Het model suggereert dat het recent gerapporteerde hoge niveau van condoomgebruik al kan leiden tot een langdurige daling van HIV in Zuid-Afrika. Het model suggereert ook dat proeven die bijvoorbeeld jaarlijks 20% van de bevolking testen interessant zouden zijn. Ze zouden vergelijkbare, hoewel mindere, voordelen hebben in termen van verminderde sterfte en incidentie. Ze zouden veel gemakkelijker te generaliseren zijn naar grotere populaties; ze zouden niet leiden tot langdurige persistentie van hiv.

Onze simulaties suggereren ten slotte dat de leeftijdsverdeling van incidentie in Zuid-Afrika de afgelopen twintig jaar aanzienlijk is veranderd. Dit roept twijfel op over een hypothese die momenteel wordt gebruikt door EPP / Spectrum, de software die UNAIDS gebruikt voor zijn schattingen.

1. Inleiding

Alleen al in Zuid-Afrika zijn er momenteel meer dan 5 miljoen hiv-positieven [10, p. 35]. Jaarlijks sterven daar meer dan 300.000 mensen aan aids [10, p. 35] ondanks het antiretrovirale programma, dat behandeling biedt aan mensen van wie de HIV-status is gedetecteerd en van wie het aantal CD4's lager is dan 200. Aanbevelingen voor behandeling in Zuid-Afrika zullen deze drempel waarschijnlijk verhogen tot 350. Maar het probleem blijft dat veel mensen met hiv hun status negeren en in een zeer laat stadium van infectie naar het ziekenhuis gaan, wanneer het CD4-aantal al ver onder de 350 of 200 ligt.

Modelwerk [14] suggereert dat een jaarlijkse hiv-test, waarbij iedereen onmiddellijk wordt gedetecteerd met antiretrovirale middelen, ongeacht het aantal CD4's, kan leiden tot een langdurige daling van de hiv-epidemie. Het zou miljoenen levens redden. Het model suggereert ook dat een lagere frequentie van tests onvoldoende zou zijn voor deze daling, maar toch een aanzienlijk aantal levens kan redden. De structuur en aannames van het in [14] gebruikte model waren relatief eenvoudig en enigszins optimistisch. De resultaten waren echter verrassend genoeg dat een aantal experts antiretrovirale middelen niet alleen als een behandeling, maar ook als een mogelijke preventiemethode begonnen te beschouwen,

In 2009 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie verschillende vergaderingen belegd om een beter inzicht te krijgen in de kosten en baten van de door [14] voorgestelde strategie. Antiretrovirale (inclusief medische bewaking) kosten jaarlijks enkele honderden dollars per patiënt [14]. Zelfs als de nieuwe "test en behandel"-strategie miljoenen levens zou kunnen redden, zou het na de uitrol ervan minstens tien jaar lang enkele miljarden dollars per jaar kosten. Modelleren kan financieringsinstanties helpen beslissen of zo'n duur project het proberen waard is.

In dit artikel gebruiken we een leeftijdsstructureerd model om de "test en behandel"-strategie van [14] te bestuderen. We beschouwen een gemiddelde hypothetische gemeenschap waarin de leeftijdsverdeling, HIV-prevalentie en mortaliteitsstatistieken gelijk zijn aan die van Zuid-Afrika op nationaal niveau. Het model bevat ook een variabele voor de tijd sinds hiv-infectie en verschillende parameters die rekening houden met de geschiedenis van hiv-interventies. De vraag welke details in het model moeten worden opgenomen, is natuurlijk controversieel. Er bestaat geen consensus over de reden waarom de epidemie zich zo snel verspreidde in Zuid-Afrika, vergeleken met Centraal- of West-Afrika.

Volgens [16] was de grote populatie van migrantenmannen die in de mijnen werkten, evenals de bijbehorende sekswerkers een sleutelfactor. Mocht dit het geval zijn, dan zou in principe een ander model nodig zijn dan het onze, met meerdere risicogroepen. We zullen echter aanvankelijk een relatief hoge HIV-prevalentie nemen, omdat het het gevolg is van een eerste epidemie onder sekswerkers en hun klanten. Andere auteurs benadrukken de lage besnijdenis bij mannen [28] of het feit dat de leeftijd van het eerste huwelijk relatief laat is [4]. Deze factoren worden alleen impliciet in aanmerking genomen door de waarschijnlijkheid van HIV-overdracht en de leeftijds specifieke rotatiesnelheid van seksuele partners.

Er zijn al een groot aantal leeftijdsstructureerde modellen voor HIV, zie bijvoorbeeld [2, 17, 18, 23]. Ons doel is om te proberen het eenvoudigste leeftijdsstructureerde model te ontwikkelen dat kan worden aangepast aan de leeftijdsgegevens van de prevalentie en mortaliteit van HIV in Zuid-Afrika, inclusief het bevolkingsonderzoek van 2008 [21]. Het resultaat is daarom van gemiddelde complexiteit: met antiretrovirale middelen in tegenstelling tot de eerste modellen [2], maar zonder de risicogroepen van [17] en zonder de gepaarde paren van [18], met mechanistische hypothesen voor de incidentie in tegenstelling tot [23]. Een van de belangrijkste uitdagingen voor ons model is het reproduceren van de snelle groei van de epidemie begin jaren negentig en de recente stabilisatie op het niveau dat in Zuid-Afrika werd waargenomen.

Hoofdstuk 2 beschrijft de parameters van ons model. De vergelijkingen worden gegeven in de appendix. Paragraaf 3 laat zien hoe ons model past bij historische gegevens. Het toont ook prognoses voor de komende tien jaar in drie scenario's: voortzetting van het huidige antiretrovirale programma, een gematigde "test en behandel"-strategie waarbij 20% van de bevolking jaarlijks wordt getest, en een intensieve "test en behandel"-strategie bijna zoals in [14] maar met 50% van de bevolking jaarlijks getest. De resultaten suggereren dat, als het onlangs gerapporteerde hoge condoomgebruik niet te ver van de realiteit verwijderd is en aanhoudt, alle scenario's leiden tot langdurige daling van HIV. Maar zoals getoond in sectie 4, een aanvullende "test en behandel"-strategie kan de komende tien jaar een aanzienlijk aantal levens redden, en dit aantal neemt toe met de frequentie van tests. Dus een jaarlijkse test, zoals vereist door [14], is misschien niet zo cruciaal voor het succes van toekomstige tests.

Ons model suggereert ook dat de leeftijdsverdeling van incidentie in Zuid-Afrika het afgelopen decennium aanzienlijk is veranderd, waarschijnlijk omdat het gebruik van condooms veel sneller is toegenomen onder jonge volwassenen dan onder andere groepen. Dit roept twijfel op over de methode die de EPP / Spectrum-

software gebruikt om de leeftijdsspecifieke incidentie van HIV te berekenen. EPP / Spectrum is software die door UNAIDS wordt gebruikt voor schattingen.

2. Het model

De vergelijkingen van ons model en een samenvatting van de parameterwaarden zijn te vinden in de bijlage. Ons computerprogramma is beschikbaar op www.ummiscio.ird.fr/perso/bacaer/SAHIV.sci en werkt met Scilab (<http://www.scilab.org>), gratis software die erg lijkt op MatLab.

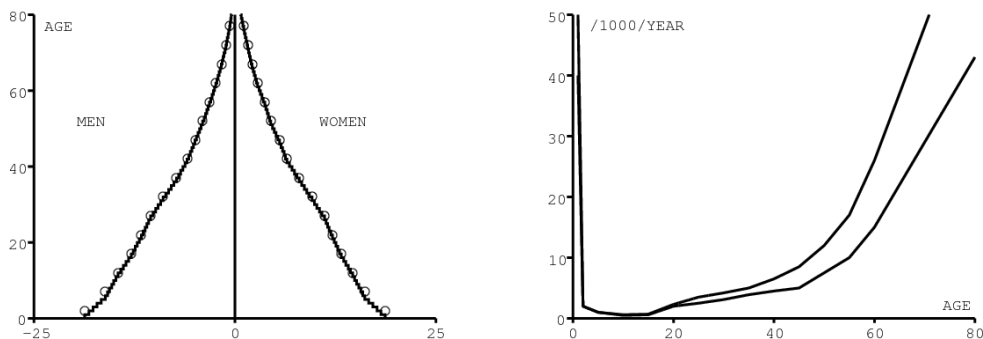
2.1 Demografie

Het model omvat mensen tussen de 0 en 100 jaar. De simulaties zijn begonnen in 1986 (zie paragraaf 2.4 hieronder voor een uitleg van deze keuze). We stellen ons een gemeenschap voor met dezelfde leeftijdsstructuur als heel Zuid-Afrika. Hiervoor wordt de internationale database van het Amerikaanse Census Bureau [26] gebruikt (figuur 1a). Aangezien [26] de bevolking in groepen van 5 jaar geeft, werden de leeftijden in elke groep verdeeld om een vlotte leeftijdspiramide te verkrijgen. De leeftijdspiramide is opnieuw geschaald naar 20 mannelijke geboorten en 20 vrouwelijke geboorten in 1986. De gemeenschap telt dus ongeveer 1400 mensen.

Aangezien de simulatie in 1986 begon met een geïnfecteerde persoon (zie paragraaf 2.4), betekent dit dat de initiële HIV-prevalentie onder volwassenen rond de 1/1000 ligt. Als de verdubbelingstijd één jaar is, kan de prevalentie van hiv in vier jaar een procent bereiken. Als we een grotere gemeenschap beschouwen, zeg 100.000 mensen, met slechts één aanvankelijk geïnfecteerde persoon, zou het tien jaar duren voordat de prevalentie hetzelfde niveau bereikt. De prevalentie was in 1986 echter zeer laag en in 1991 al relatief hoog (zie paragraaf 3). We stellen ons met andere woorden voor dat de epidemie twee fasen had:

- een zeer snel proces van percolatie waarbij sekswerkers in het hele land rond 1986 betrokken waren, wat leidde tot een prevalentie van ongeveer 1/1000 in veel gemeenschappen,
- een algemene epidemie na 1986.

We modelleren alleen deze tweede fase.



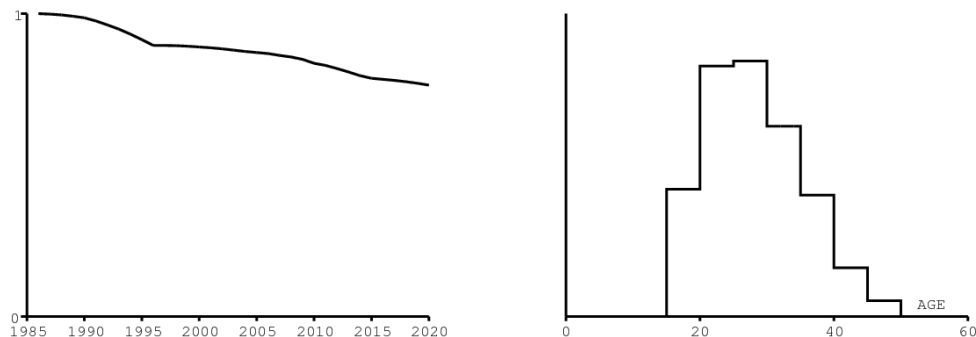
Figuur 1. (a) Leeftijdspiramide in 1986. (b) Sterfte onder mannen (bovenste curve) en sterfte onder vrouwen (onderste curve) exclusief aids naar leeftijd.

Er worden typische curven gebruikt [1, p. 6] voor de sterfte van hiv-negatieve mensen ouder dan 15 jaar. Volgens [25] hebben we voor kinderen die in 1990 zijn geboren

- kindersterfte (vóór een jaar) van 43/1000 meisjes
- sterfte voor 5 jaar van 57/1000 meisjes
- kindersterfte van 47/1000 jongens
- sterfte voor 5 jaar van 63/1000 jongens.

Tussen de 5 en 15 jaar hebben we geprobeerd een redelijke keuze te maken (Figuur 1b).

In Zuid-Afrika is de afgelopen twee decennia een demografische transitie geweest. Aangezien dit moeilijk te modelleren is, nemen we gewoon het jaarlijkse aantal geboorten dat sinds 1986 is gemeld en geëxtrapoleerd naar 2020 door [26]. Meer specifiek wordt rekening gehouden met de evenredige afname van het aantal geboorten, vergeleken met 1986 (figuur 2a).

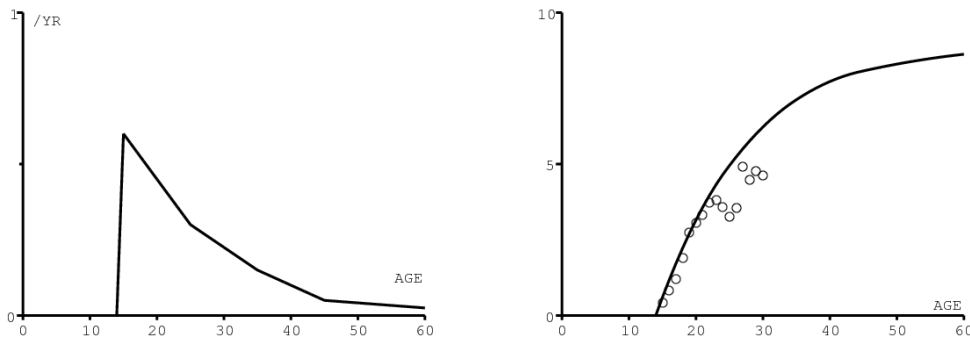


Figuur 2. (a) Gerapporteerde en verwachte daling van het jaarlijkse aantal geboorten tussen 1986 en 2020, vergeleken met 1986. (b) Vrouwelijke vruchtbaarheid naar gestandaardiseerde leeftijd (verticale schaal niet weergegeven).

Hoewel het geboorteprocess niet mechanistisch is gemodelleerd, is leeftijdgestandaardiseerde vrouwelijke vruchtbaarheid nog steeds nodig om de overdracht van HIV van moeder op kind te schatten. De curve voor leeftijdsgroepen van 5 jaar is afkomstig van [25] en weergegeven in figuur 2b. Eenvoudigheidshalve wordt aangenomen dat de vruchtbaarheid voor elke leeftijdsgroep gelijk is.

2.2 Seksueel gedrag

Stel dat de rotatiesnelheid van mannelijke seksuele partners wordt gegeven als een functie van de leeftijd van de vrouw in figuur 3a. We passen dus relatief goed bij het cumulatieve aantal mannelijke seksuele partners zoals gemeten in een onderzoek onder vrouwen van 15 tot 30 jaar op *Orange Farm*, een sloppenwijk bij Johannesburg (Figuur 3b, persoonlijke communicatie van Bertran Auvvert). De snelle groei van de hiv-epidemie in Zuid-Afrika is echter moeilijk te simuleren met ons model als we geen rekening houden met een significante onderrapportage van het aantal seksuele partners. Daarom zal een correctiefactor worden gebruikt, zoals uitgelegd in paragraaf 2.5 hieronder.

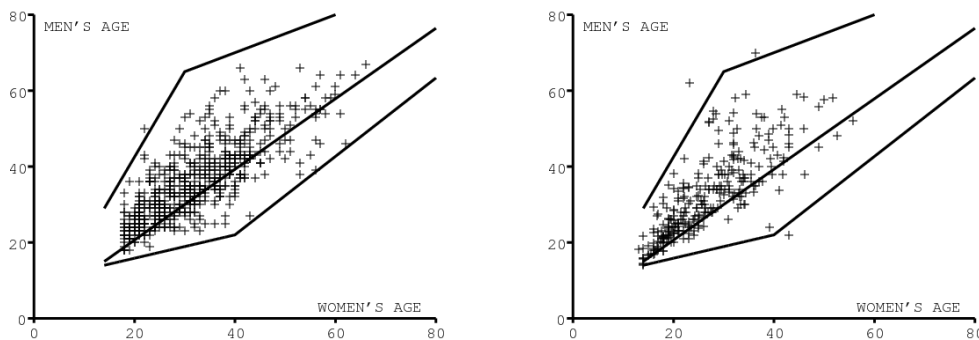


Figuur 3. (a) Rotatiesnelheid van mannelijke seksuele partners volgens de leeftijd van de vrouw. (b) Cumulatief aantal mannelijke seksuele partners volgens de leeftijd van de vrouw. (a) en (b) de onderrapportage negeren.

Stel dat de functie die beschrijft hoe vrouwen van leeftijd x mannelijke seksuele partners van leeftijd y kiezen een driehoekige kansverdeling is,

- gelijk aan 0 voor $y < x_{\min}(x)$ en $y > x_{\max}(x)$,
- met een maximum in $y = x_{\text{opt}}(x)$,
- lineair door stukken (ononderbroken lijnen in figuur 4a en figuur 4b).

$x_{\min}(x)$, $x_{\max}(x)$ en $x_{\text{opt}}(x)$ zijn functies die zijn gekoppeld aan gegevens van twee steden: Guguletu, nabij de stad Kaapstad (Figuur 4a, persoonlijke communicatie van M. Kamupira en L. Myer), en Carletonville, ten westen van Johannesburg (Figuur 4b, persoonlijke communicatie van B. Williams).



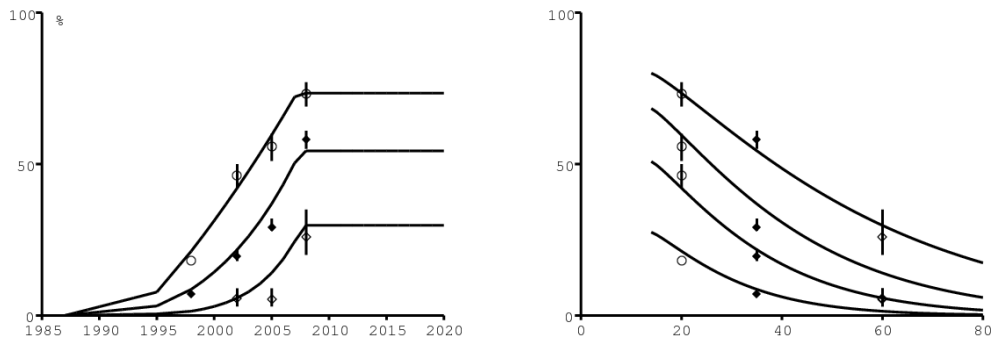
Figuur 4. Keuze van mannelijke partner volgens leeftijd van de vrouw. De drie lijnen komen overeen met de minimumleeftijd, de gewenste leeftijd en de maximumleeftijd. De gegevens zijn afkomstig van Guguletu (a) en Carletonville (b).

2.3 Gebruik van condooms

De nationale onderzoeken van 2002, 2005 en 2008 bevatten statistieken over het gebruik van een condoom tijdens de laatste geslachtsgemeenschap [21, p. 45]. Het percentage condoomgebruik, zoals gerapporteerd door vrouwen, en het betrouwbaarheidsinterval zijn weergegeven in Figuur 5a en Figuur 5b voor leeftijdsgroepen 15-24 (witte cirkels), 25-49 (zwarte diamanten) en ouder dan 50 jaar (witte diamanten). De gegevens voor de leeftijdsgroepen 15-24 en 25-49 voor het jaar 1998 zijn een gemiddelde van de gegevens uit een demografisch en gezondheidsonderzoek [6, p. 89]. Merk op dat de door mannen gerapporteerde statistieken over condoomgebruik niet in aanmerking worden genomen [21, p. 45], die significant hoger zijn in de leeftijdsgroep van 15-24 jaar.

Voor ons model wordt voor het gemak aangenomen dat het gebruik een functie is van de leeftijd van de vrouw, maar niet van de leeftijd van de man. Het is een lineair afnemende functie van leeftijd na eerste geslachtsgemeenschap op 14-jarige leeftijd, zoals de gegevens suggereren [21, p. 45]. Aangenomen wordt dat het maximale gebruik van condooms tussen 1987 en 1995 lineair stijgt van 0 naar 10%, tussen 1995 en 2007 van 10% naar 80% en daarna constant blijft. Aangenomen wordt dat het gebruik van condooms exponentieel afneemt met de leeftijd. Aangenomen wordt dat de snelheid waarmee het met de leeftijd afneemt, in de loop van de tijd afneemt om beter bij de gegevens te passen. Zie details in de bijlage.

Het gebruik van condooms kan nog steeds toenemen in alle leeftijdsgroepen. Er wordt echter conservatief aangenomen dat het op het niveau van 2008 zal blijven, dat al hoog was. Figuur 5a toont het niveau van condoomgebruik in het model op de leeftijd van 20, 35 en 60 jaar (op de een of andere manier de leeftijdsgroepen 15-24, 25-49 en ouder dan 50) als functie van de tijd. (Solide lijnen).

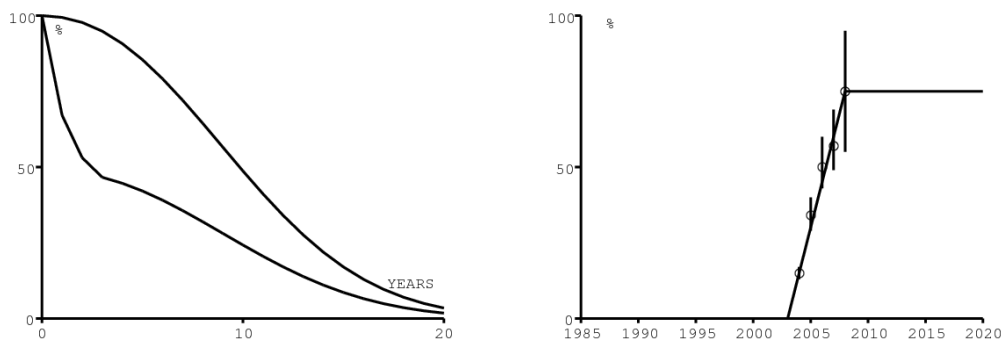


Figuur 5. (a) Gebruik van condooms als functie van de tijd op de leeftijd van 20, 35 en 60 jaar (ononderbroken lijnen, van boven naar beneden) in het model en gegevens voor de leeftijdsgroepen van 15-24, 25-49 en 50 jaar en meer. (b) Gebruik van condooms naar leeftijd in 1998, 2002, 2005 en 2008 (van onder naar boven). Gegevens zijn voor dezelfde leeftijdsgroepen als in (a).

Figuur 5b laat hetzelfde niveau van condoomgebruik zien, maar naar leeftijd voor de jaren 1998, 2002, 2005 en 2008. Wat betreft het aantal seksuele partners, is er waarschijnlijk een statistische vertekening in het gerapporteerde niveau van condoomgebruik, een voorkeur voor overrapportage. Om het te vereenvoudigen, passen we alleen de bias aan voor het aantal seksuele partners.

2.4 HIV, preventie van overdracht van moeder op kind en antiretrovirale middelen

Aangenomen wordt dat de AIDS-sterfte van HIV-positieve mensen zonder antiretrovirale middelen afhangt van de tijd sinds infectie, maar niet van de leeftijd voor volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar. Meer bepaald veronderstellen we dat dit overeenkomt met een Weibull-overlevingscurve met een vormparameter gelijk aan 2.25 zoals in [14]. We nemen echter een mediane levensduur van 10 jaar in plaats van 11 jaar, omdat dit beter aansluit bij figuur 8a. Figuur 6a toont de overlevingscurve die zowel natuurlijke sterfte als AIDS-sterfte combineert voor een geïnfecteerde vrouw op 20-jarige leeftijd. Bij hiv-positieve kinderen onder de 5 jaar is er in het eerste levensjaar een extra oversterfte van 30%. We gaan ervan uit dat de oversterfte na 5 jaar lineair terugkeert naar hetzelfde niveau als die van volwassenen. Deze hypothese sluit redelijk goed aan bij de gegevens van [13]. Figuur 6a toont dus de overlevingscurve van een bij de geboorte besmet meisje.



Figuur 6. (a) Overlevingscurve van een besmet meisje bij de geboorte (onderste curve) en van een geïnfecteerde vrouw op 20 jaar (bovenste curve) als functie van de tijd sinds de infectie. (b) Toegang tot preventie van overdracht van moeder op kind.

In Zuid-Afrika is nevirapine sinds 2002 verkrijgbaar in openbare ziekenhuizen. Er wordt aangenomen dat het de kans op overdracht van hiv van moeder op kind van 40% tot 5% vermindert (zie [23] voor verdere bespreking). en dat de toegang tot preventie van overdracht van moeder op kind tussen 2003 en 2008 is gestegen van 0 naar 75%, en daarna constant is gebleven (figuur 6b). De gegevens en betrouwbaarheidsintervallen in Figuur 6b voor de jaren 2004-2008 zijn afkomstig van [24, p. 278] en [27, p. 101].

Aangenomen wordt dat de toegang tot het huidige antiretrovirale programma tussen 2003 en 2007 is gestegen van 0 naar 100% (figuur 7a hieronder, stippellijn). Aangenomen wordt dat in dit programma slechts 40% van de mensen met hiv antiretrovirale middelen krijgt, ongeacht de leeftijd en tijd sinds infectie. Dit percentage is gekozen om zich aan te passen aan het totale aantal mensen dat antiretrovirale middelen krijgt (zie figuur 8b hieronder). Als we afzonderlijke gegevens hadden voor het aantal mannen en vrouwen dat antiretrovirale middelen krijgt, is het aantal vrouwen zeker hoger omdat vrouwen antiretrovirale middelen kunnen krijgen na een zwangerschapsbezoek, dan zouden we verschillende percentages kunnen gebruiken. Geen enkele zeer significante verandering in het percentage mensen met hiv die uiteindelijk antiretrovirale middelen krijgen, zou het gevolg moeten zijn van een verandering in de CD4-drempel van 200 naar 350, aangezien het gemiddelde CD4-aantal aan het begin van de behandeling al ver onder de 200 ligt; Pas als mensen met hiv erg ziek worden, gaan ze naar het ziekenhuis, worden ze getest en krijgen ze uiteindelijk een behandeling.

Aangenomen wordt zoals in [14] dat mensen die antiretrovirale middelen krijgen 100 keer minder besmettelijk zijn dan mensen met hiv die dat niet doen, ook al is dit een beetje optimistisch.

Ten slotte wordt aangenomen dat personen die antiretrovirale middelen krijgen, een constante aan aids gerelateerde sterfte hebben die gelijk is aan de helft van de sterfte vlak voor het begin van de behandeling. Iemand die bijvoorbeeld na 10 jaar infectie met antiretrovirale middelen begint, ziet zijn sterfte als gevolg van aids dalen van 13,6% per jaar tot 6,8% per jaar en overleeft dus gemiddeld 15 jaar. Iemand die na 15 jaar infectie met antiretrovirale middelen begint, ziet de overmatige sterfte als gevolg van aids dalen van 22% per jaar tot 11% per jaar, en overleeft dus gemiddeld 9 jaar. Gezien de variabiliteit van dit aantal onder HIV-negatieve mensen [14, aanvulling, figuur 1], is het moeilijk deze hypothesen te vertalen in CD4-nummer. Aangenomen wordt dat, zoals in [14], 1,5% van de mensen elk jaar de behandeling stopt.

We nemen aan dat de eerste geïnfecteerde persoon in 1986 in ons model arriveerde. Een groot onderzoek uit 1986 toonde aan dat er in die tijd bijna geen hiv in Zuid-Afrika was [12]. Er wordt enigszins willekeurig aangenomen dat de eerste geïnfecteerde persoon een 16-jarige vrouw is. Merk echter op dat te beginnen met een oudere vrouw, en dus met een lagere rotatiesnelheid van mannelijke seksuele partners, de epidemische curve met een paar jaar verschuift. Natuurlijk kan het eerste geval ook een man zijn.

2.5 Kans op overdracht, onderrapportage van seksuele partners en de wijze van aanpassing

Er zijn twee kenmerken van de epidemie in Zuid-Afrika die een model moet reproduceren: zeer snelle groei aan het begin en stabilisatie met een hoge prevalentie in tien jaar tijd. In het model zonder leeftijdsopbouw van [14] werd dit verkregen met een hoge initiële reproduceerbaarheid en aangenomen dat de incidentie

exponentieel afneemt met de prevalentie als gevolg van gedragsveranderingen. Dit betekent ook dat de incidentie de neiging heeft toe te nemen wanneer de prevalentie afneemt als gevolg van de interventies. Het model produceerde een logistische curve, dus het was voldoende om twee of drie parameters aan te passen om deze aan te passen aan HIV-gegevens. [3] gebruikte dezelfde methode.

In ons meer mechanistische model suggereerden simulaties dat het moeilijk was om de snelle groei van het begin van de epidemie te reproduceren met een rotatiesnelheid van seksuele partners zoals in figuur 3a. De kracht van infectie houdt het product van dit percentage in met een kans op overdracht door een paar (in het algemeen verschillend van man tot vrouw en van vrouw tot man).

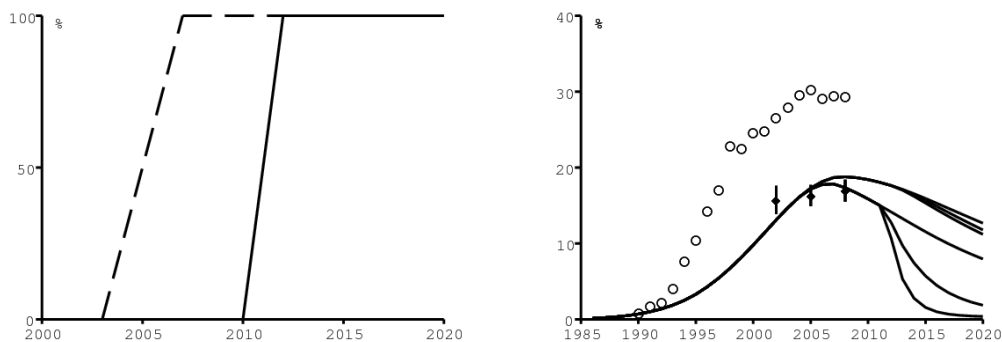
Zelfs bij het kiezen van hoge waarden voor de kans op overdracht door een koppel (85% van man op vrouw en 50% van vrouw op man), moest worden aangenomen dat het werkelijke cumulatieve aantal mannelijke seksuele partners de het dubbele van dat vermeld in figuur 3b. Dit leidt tot een cumulatief aantal mannelijke seksuele partners die over het hele leven neigt naar 16 in plaats van 8. We krijgen dus een goede aanpassing met de prevalentie naar leeftijd van hiv in 2002, 2005 en 2008 [21].

3. Simulaties

We hebben drie scenario's uit 2010 geprobeerd:

- de eerste met het huidige antiretrovirale programma (wachten tot mensen met hiv naar het ziekenhuis komen om zich te laten testen) dat onveranderd doorgaat,
- de tweede met een "test en behandel" -strategie waarbij jaarlijks 20% van de bevolking wordt getest,
- de derde met een 'test en behandel'-strategie waarbij jaarlijks 50% van de bevolking wordt getest.

De oorspronkelijke "test en behandel" -strategie stelde een testpercentage voor van 1 per jaar in het continue tijdmodel van [14]. Dit zou in ons model (met een tijdsstap van één jaar) overeenkomen met een jaarlijkse dekking gelijk aan 63% ($1 - e^{-1} \approx 63\%$). Voor de implementatie van de "test en behandel" -strategie gaan we uit van een lineair toenemende acceptatie van 0 tot 100% tussen 2010 en 2012 (Figuur 7a, onderbroken lijn).

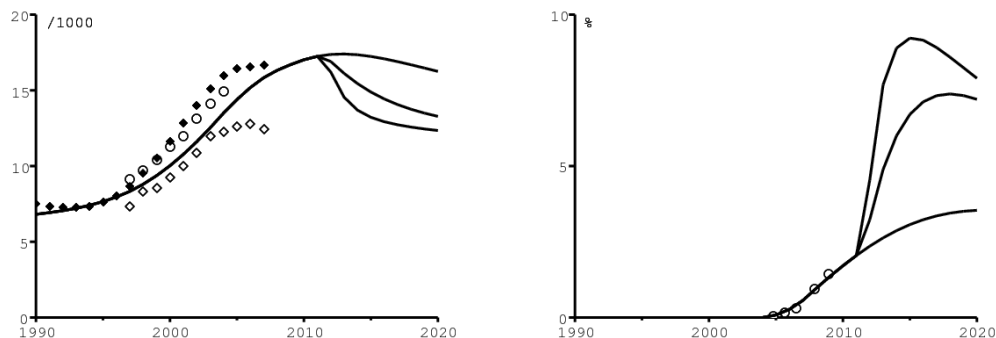


Figuur 7. (a) Toegang tot het huidige antiretrovirale programma (stippellijn) en tot de "test en behandel" -strategie (onderbroken lijn). (b) Prevalentie van HIV in prenatale klinieken (kringen) en in de populatie van 15 tot 49 jaar (drie onderbroken lijnen vanaf de bovenkant voor het model, gegevens van [21]). De onderste drie onderbroken lijnen tonen de prevalentie van mensen met hiv zonder antiretrovirale middelen in de bevolking van 15 tot 49 jaar.

Laten we ons eerst concentreren op geaggregeerde statistieken. Figuur 7b toont (van boven naar beneden) HIV-prevalentie in prenatale klinieken, HIV-prevalentie in de populatie van 15 tot 49 jaar en de prevalentie van HIV-positieve mensen zonder antiretrovirale middelen in de populatie van 15 tot 49 jaar. Gegevens van prenatale klinieken (witte cirkels) voor de jaren 1990-2008 zijn afkomstig van [10, p. 7]. De zwarte stippen voor de bevolking van 15 tot 49 jaar zijn afkomstig van [21, p. 31]. De onderbroken lijnen bovenaan in Figuur 7b (de drie scenario's zijn moeilijk te onderscheiden) zijn afkomstig uit ons model en tonen de prevalentie in de populatie van 15 tot 49 jaar.

De twee 'test en behandel'-strategieën hebben weinig effect op de algehele prevalentie van hiv, aangezien de afname van het aantal nieuwe infecties wordt gecompenseerd door de afname van de sterfte door aids. De onderste drie onderbroken lijnen in Figuur 7b vertegenwoordigen de HIV-positieve populatie zonder antiretrovirale middelen. De laagste curve komt overeen met de strategie met de hoogste testfrequentie. In tegenstelling tot [14, Figuur 4B], neemt de HIV-prevalentie af (en zou asymptotisch convergeren naar nul), zelfs in het basisscenario zonder een "test en behandel" -strategie. Dit betekent natuurlijk niet dat er geen nieuwe interventie nodig is.

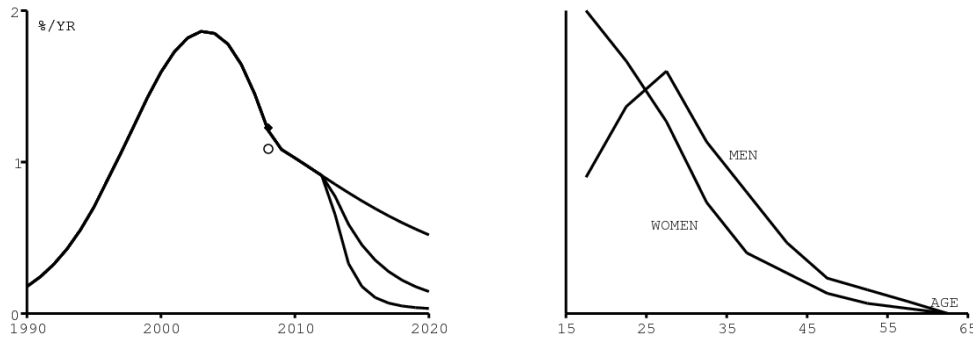
Figuur 8a toont sterfte, het totale aantal sterfgevallen gedeeld door de totale bevolking. De witte diamanten komen overeen met de geregistreerde sterfgevallen [22], de witte cirkels met de sterfgevallen geschat op [1] en de zwarte diamanten met de sterfgevallen geschat op [26]. Het meest recente aantal geregistreerde sterfgevallen (witte ruit, jaar 2007) wordt waarschijnlijk volgend jaar herzien omdat er vertraging is in de verwerking van overlijdensregisters. Ons model houdt geen rekening met de continue daling van de sterfte exclusief aids, die verantwoordelijk was voor de kleine daling van de sterfte begin jaren negentig volgens [26] (deze daling was duidelijker in de jaren tachtig, gegevens niet getoond). Het is duidelijk dat de "test en behandel" -strategie met de hoogste frequentie van tests de sterfte het meest vermindert.



Figuur 8. (a) Mortaliteit. (b) Aandeel van de totale populatie die antiretrovirale middelen krijgt.

Figuur 8b laat zien hoe het model aansluit bij de gegevens voor het deel van de totale populatie dat antiretrovirale middelen krijgt. Zoals gerapporteerd [11, p. 16] kregen 19.500 mensen antiretrovirale middelen uit de volksgezondheidssector in oktober 2004, 78.000 in juli 2005 en 140.000 in maart 2006. Volgens [27, p. 56] bedroeg het aantal mensen dat antiretrovirale middelen ontving 458.951 in december 2007 en 700.500 in december 2008. De overeenkomstige proporties van de totale bevolking werden verkregen door deze aantallen te delen door de totale bevolking van Zuid-Afrika, geraamd op [26]. Het aantal mensen dat antiretrovirale middelen krijgt, zou na 2015 al beginnen te dalen in de meest intensieve "test en behandel"-strategie.

Figuur 9a toont de incidentie van hiv bij volwassenen (leeftijd ≥ 15) volgens de drie scenario's. De plotselinge verandering in de helling van de curve in 2008 is te wijten aan de groei van het condoomgebruik vóór 2008 en aan onze veronderstelling dat het condoomgebruik na 2008 constant blijft (figuur 5). De cirkel (resp. Zwarte stip) in figuur 9a vertegenwoordigt de schatting van 2008 van UNAIDS (resp. Van ASSA, de Society of Actuaries of South Africa) voor incidentie bij volwassenen [10, p. 35]. Volgens ons model zou de incidentie met het huidige antiretrovirale programma nog steeds hoger zijn dan 0,5% per jaar in 2020.

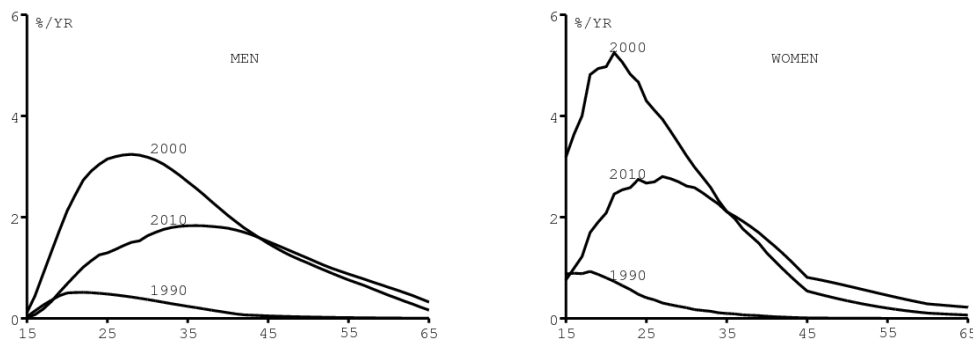


Figuur 9. (a) Incidentie van HIV bij volwassenen (leeftijd ≥ 15) in het model en schattingen van 2008 van UNAIDS (cirkel) en ASSA (zwarte stip) [10, p. 35]. (b) Hypothese over de gestandaardiseerde leeftijdsverdeling van de incidentie van HIV volgens de Spectrum-software [23, p. 16] voor gegeneraliseerde epidemieën (verticale schaal niet aangegeven).

Laten we na deze geaggregeerde statistieken eens kijken naar de statistieken die op leeftijd zijn gestructureerd. Laten we allereerst bedenken dat Spectrum, de software die UNAIDS voor haar schattingen gebruikt, ervan uitgaat dat de gestandaardiseerde leeftijdsverdeling van de incidentie van hiv bij mannen en vrouwen in de tijd constant is (figuur 9b); de temporele variatie van de totale incidentie wordt daar gegeven door een andere software, EPP [23, p. 16].

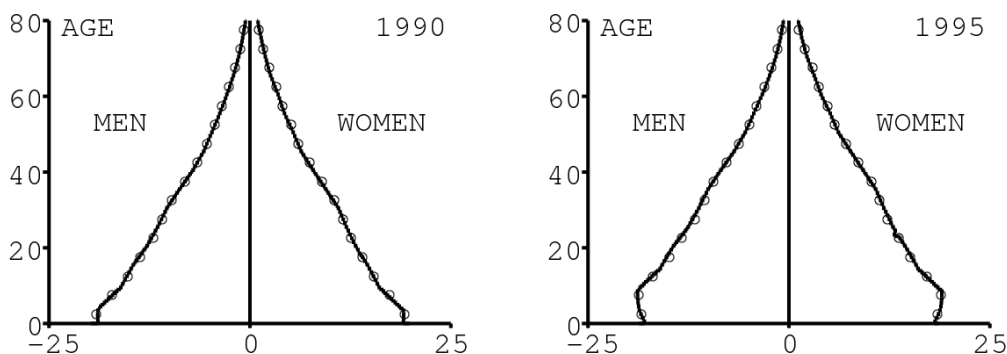
Figuur 10 laat daarentegen zien hoe de leeftijdsverdeling van HIV-incidentie in de tijd verandert in ons model. Er is een vrij grote verandering. Of het nu voor mannen (figuur 10a) of voor vrouwen (figuur 10b) is, de leeftijd waarop de incidentie het grootst is, verschuift naar toenemende leeftijd tussen 1990 en 2010. Dit komt door het toenemende gebruik van condooms. Deze groei was sneller bij jonge volwassenen dan bij ouderen, volgens figuur 5.

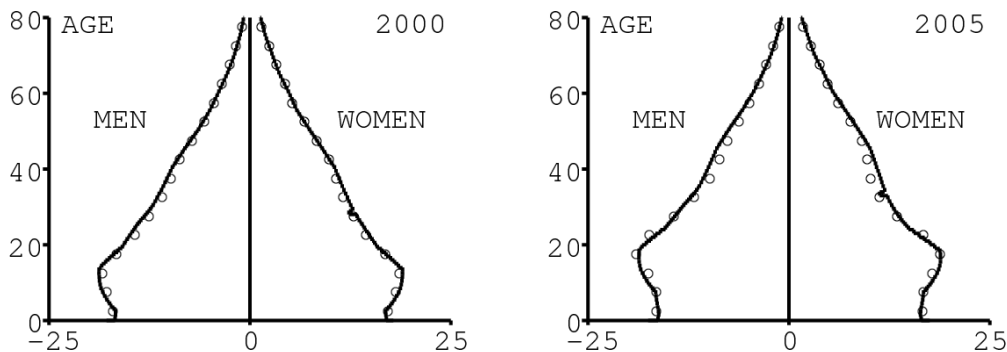
Merk op dat de verdeling voor mannen die in Spectrum worden gebruikt (Figuur 9b) dicht bij die voor 2000 ligt, waarbij de maximale incidentie tussen 25 en 30 jaar wordt bereikt. Maar onze simulatie suggereert dat de piek in 2010 rond de 35 wordt bereikt (figuur 10a). Evenzo ligt de distributie die Spectrum voor vrouwen gebruikt (Figuur 9b) dicht bij die voor 1990, met een incidentie die met de leeftijd afneemt. Maar we krijgen heel verschillende distributies voor de jaren 2000 en 2010.



Figuur 10. (a) Leeftijdsverdeling van HIV-incidentie bij mannen in 1990, 2000 en 2010. (b) Hetzelfde bij vrouwen.

Figuur 11 toont de leeftijdsopbouw geproduceerd door het model. We vergelijken de piramide om de 5 jaar met die van [26] (witte cirkels), om te controleren. Het is belangrijk om een correcte leeftijdsopbouw te hebben om zowel de geaggregeerde data als de uitgesplitste data naar leeftijd te kunnen aanpassen.

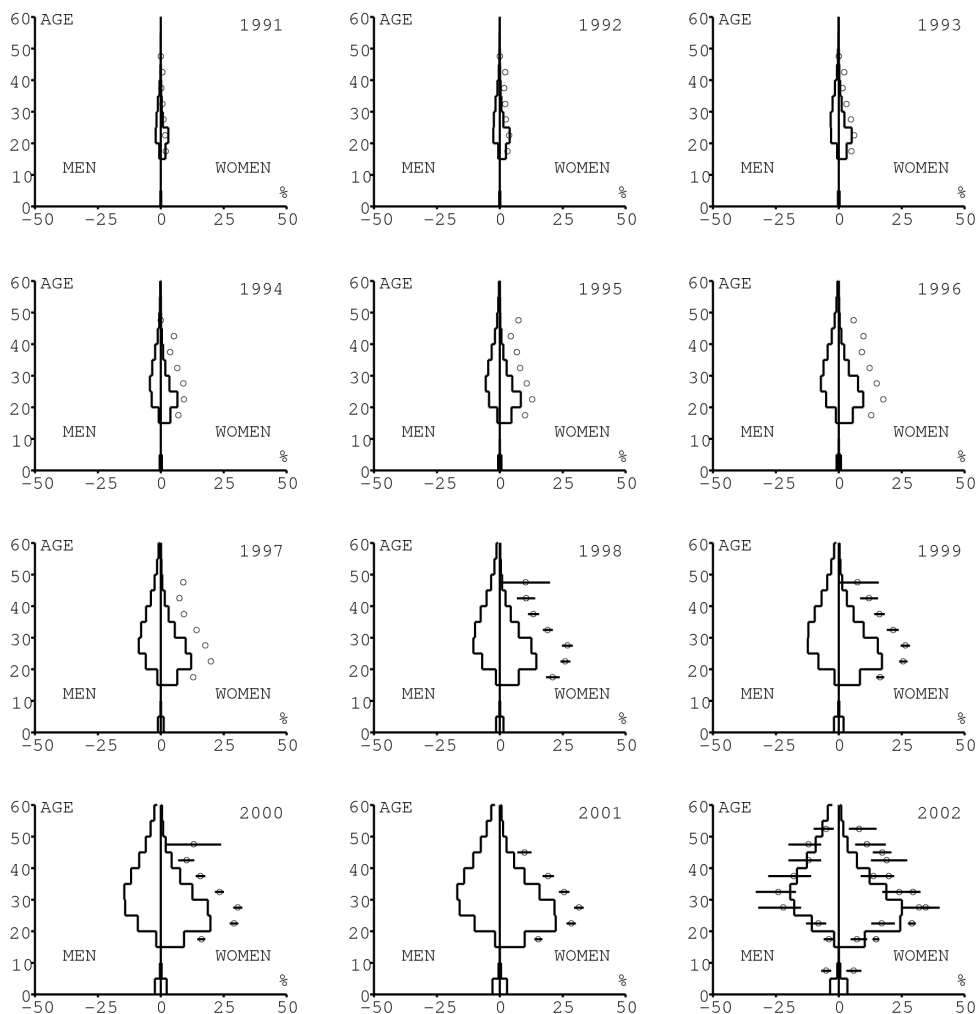


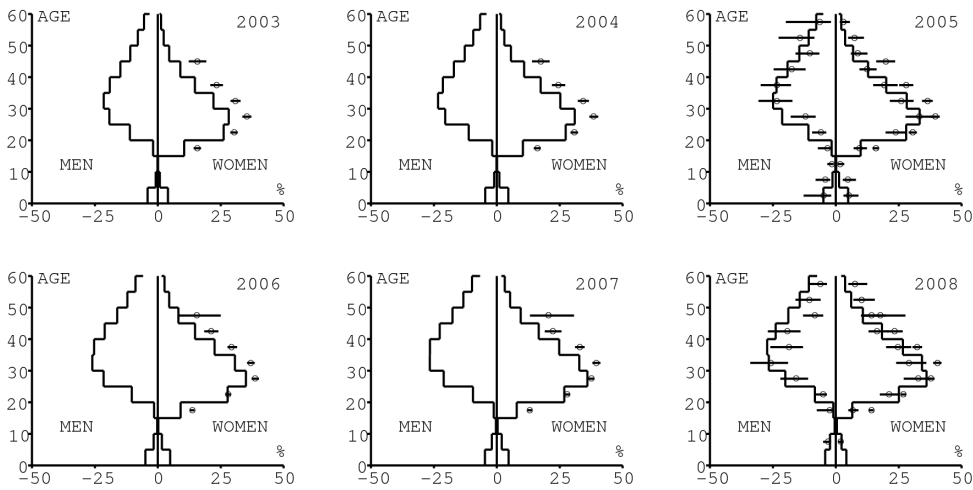


Figuur 11. Leeftijdspiramide in 1990, 1995, 2000 en 2005.

Figuur 12 laat zien hoe het model aansluit bij de leeftijds specifieke gegevens over de prevalentie van hiv per leeftijdsgroep van 5 jaar over de periode 1991-2008. Bedenk met figuur 7a dat onze drie scenario's pas na 2010 beginnen te verschillen. Er zijn twee sets gegevens. De eerste reeks vertegenwoordigt de prevalentie van hiv bij vrouwen in prenatale klinieken: deze wordt zonder betrouwbaarheidsinterval gegeven voor de jaren 1991-1997 in [8, p. 8] en met betrouwbaarheidsintervallen voor de jaren 1998-2000 in [5], voor de jaren 2001-2002 in [7, p. 9], voor de jaren 2003-2005 in [9, p. 13] en voor de jaren 2006-2008 in [10, p. 8].

De tweede reeks gegevens is afkomstig van de drie nationale onderzoeken die in 2002 [19], 2005 [20] en 2008 [21] zijn uitgevoerd. Ze omvatten niet alleen vrouwen, maar ook mannen en kinderen. De betrouwbaarheidsintervallen worden weergegeven door horizontale balken in Figuur 12. De gegevens zijn voor leeftijdsgroepen van 5 jaar, behalve voor kinderen in 2002 en 2008 die zijn gegroepeerd in de leeftijdsgroep van 2 tot 14 jaar. De punten in figuur 12 zijn ingesteld op de mediane leeftijd van de leeftijdsgroepen. Gegevens van prenatale klinieken overschatten de prevalentie onder vrouwen van dezelfde leeftijdsgroep, zoals te zien is in de jaren 2002, 2005 en 2008. We hebben de parameters van ons model aangepast aan de populatiegegevens. Gegevens van prenatale klinieken zijn daarom bovengrenzen voor de gesimuleerde prevalentie. De aanpassing aan de gegevens in figuur 12 is niet perfect. De prevalentie van hiv wordt duidelijk onderschat voor oudere vrouwen in 2002 en overschat voor jonge vrouwen in 2005. De resultaten van 2008 zijn redelijk goed.



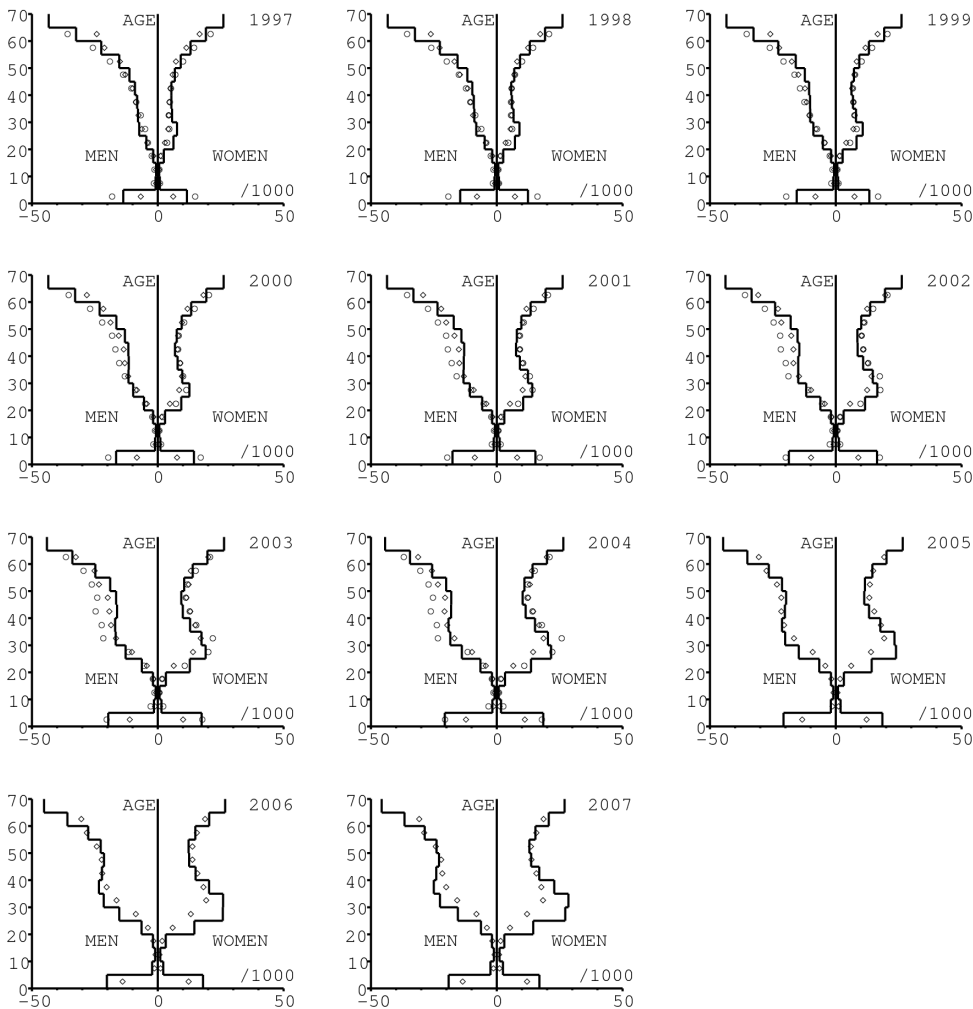


Figuur 12. Prevalentie van hiv bij mannen en vrouwen naar leeftijd (verticale as) tussen 1991 en 2008. Gegevens komen uit prenatale klinieken (1991-2008) en bevolkingsonderzoeken (2002, 2005 en 2008) .

Figuur 13 laat zien hoe het model past bij de leeftijdsspecifieke sterftegegevens voor 5-jarige leeftijdsgroepen. Er zijn weer twee sets gegevens:

- een reeks overlijdens geregistreerd voor de jaren 1997-2007 [22, p. 45-48],
- een reeks sterfgevallen alleen gecorrigeerd voor de jaren 1997-2004 [1, p. 169].

De sterfte die overeenkomt met deze gegevens werd berekend door het aantal sterfgevallen in de leeftijdsgroepen van 5 jaar van een bepaald jaar te delen door de bevolking in deze leeftijdsgroep volgens [26]. We hebben geprobeerd het model aan te passen met de gecorrigeerde sterftecijfers. Er is een significant verschil met de sterfgevallen als gevolg van de geregistreerde sterfgevallen, met name voor kinderen jonger dan 5 jaar.



Figuur 13. Sterfte onder mannen en vrouwen als functie van leeftijd (verticale as) van 1997 tot 2007. De gegevens komen overeen met geregistreerde sterfgevallen (1997-2007) en gecorrigeerde sterfgevallen (1997-2004).

4. Discussie

Breid het verschil tussen de curven in figuur 9a voor de incidentie van hiv uit naar de gehele volwassen bevolking in Zuid-Afrika (ongeveer 35 miljoen mensen). De "test en behandel"-strategie waarbij 20% van de bevolking jaarlijks wordt getest, zou 850.000 nieuwe infecties voorkomen in vergelijking met het huidige antiretrovirale programma in de periode 2010-2020. De strategie waarbij jaarlijks 50% van de bevolking wordt getest, zou 1,4 miljoen nieuwe infecties voorkomen.

Vergelijk nu de curven in figuur 8a voor sterfte. De totale bevolking van Zuid-Afrika is ongeveer 48 miljoen. De "test en behandel" -strategie waarbij 20% van de bevolking jaarlijks wordt getest, zou 1,0 miljoen sterfgevallen voorkomen in vergelijking met het huidige antiretrovirale programma over de periode 2010-2020. De strategie waarbij jaarlijks 50% van de bevolking wordt getest, zou 1,5 miljoen doden voorkomen

Vergelijk ten slotte de curven in figuur 8b voor de prevalentie van antiretrovirale middelen, en zet dit terug op de schaal van de totale bevolking van Zuid-Afrika. Aangenomen wordt dat eerstelijns (en mogelijk tweede lijn) antiretrovirale middelen en medische follow-up ongeveer US \$ 1.000 per jaar kosten (zie [14] voor een meer gedetailleerde bespreking).

De "test en behandel" -strategie waarbij 20% van de bevolking jaarlijks wordt getest, zou ongeveer 14 miljoen mensen \times jaar antiretrovirale middelen meer vertegenwoordigen dan het huidige antiretrovirale programma over de periode 2010-2020. Het zou 14 miljard dollar extra kosten. De extra kosten per gereed leven zouden ongeveer \$ 14.000 bedragen. Met 50% van de geteste populatie, zou de cijfers zijn 22 miljoen mensen \times jaar, \$ 22 miljard en \$ 15.000.

Deze conclusies lijken op die van [14]. Ons model suggereert echter dat de jaarlijkse testfrequentie die [14] vereist voor langdurige eliminatie van hiv waarschijnlijk niet zo kritisch is. Het doel van een "test en behandel" -strategie zou meer zijn om een maximum van HIV-positieve mensen op te sporen onder de 5 miljoen die momenteel in Zuid-Afrika wonen en om hun voorzienbare dood in de komende jaren te vermijden. Praktisch gezien levert een dergelijke strategie veel problemen op. Maar onze resultaten suggereren dat het interessant zou zijn om proeven te starten met slechts 20% van een gemeenschap die jaarlijks wordt getest. Het testen van een kwart van alle volwassenen per jaar was al een doelstelling van het nationale strategische plan voor 2007-2011 in Zuid-Afrika (<http://www.info.gov.za/otherdocs/2007/aidsplan2007/>).

De tweede les uit ons model is dat de leeftijdsverdeling van hiv-incidentie in Zuid-Afrika waarschijnlijk sterk is gevarieerd. Dit roept twijfel op over een hypothese die wordt gebruikt in de huidige versie van de EPP / Spectrum-software die door UNAIDS wordt gebruikt voor haar schattingen van HIV-statistieken over de hele wereld. Specifiek veronderstelt Spectrum dat de leeftijdsverdeling van HIV-incidentie tijdens de epidemie niet varieert. In Spectrum-software wordt de tijd- en leeftijdsafhankelijkheid van de incidentie niet berekend met een mechanistische hypothese, in tegenstelling tot ons model (zie vergelijkingen (1) - (2) in de appendix). In plaats daarvan gebruikt Spectrum de incidentie bij volwassenen die wordt geproduceerd door de EPP-software; Deze incidentie is afhankelijk van tijd, maar niet van de leeftijd; het wordt verkregen door aanpassing aan geaggregeerde prevalentiegegevens. Spectrum gaat er dan van uit dat de leeftijdsverdeling van de incidentie is zoals in figuur 9b als er geen demografisch en gezondheidsonderzoek is dat de prevalentie van hiv in het land aangeeft. Als er één of twee onderzoeken zijn, wordt de leeftijdsverdeling van de incidentie voor een jaar berekend op basis van deze onderzoeken [15]. Maar de aldus verkregen leeftijdsverdeling zou dan sinds het begin van de epidemie constant zijn gebleven [23, p. 15-17]. Spectrum kan dus de incidentie te verdelen in volwassenen gegeven door EPP tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Figuur 10 suggereert dat de leeftijdsverdeling van incidentie tijdens een epidemie aanzienlijk kan variëren. Samengevat, ons model stelt voor om de manier te veranderen waarop Spectrum de leeftijdsverdeling van incidentie in de tijd berekent. Een mechanistische benadering zoals in ons model zou een alternatief kunnen zijn.

Bijlage: modelvergelijkingen

De index k geeft vrouwen ($k = f$) of mannen ($k = m$) aan.

- $S_k(t, x)$ is de gezonde populatie van geslacht k in de leeftijdsklasse $x \geq 1$ op het tijdstip t ($t \geq t_0$). De leeftijdsklasse x komt eigenlijk overeen met mensen van wie de exacte leeftijd tussen $x - 1$ en x ligt.
- $I_k(t, x, y)$ is de bevolking van geslacht k in de leeftijdsklasse x op tijdstip t die HIV positief is geweest voor y jaar en zonder antiretrovirale middelen ($1 \leq y \leq x$).
- $A_i(t, x, y)$ is de seropositieve populatie van geslacht k in de leeftijdsklasse x op het tijdstip t die antiretrovirale middelen krijgt en die y jaar ($1 \leq y < x$) heeft doorgebracht met de infectie maar zonder behandeling. Met andere woorden, de teller y neemt toe met de tijd dat de geïnfecteerde persoon geen behandeling krijgt. Het blijft constant tijdens de behandeling. Als de behandeling wordt gestopt, dan is de persoon terug in het compartiment I en de meter is weer te groeien in de tijd.

Voor het gemak definiëren we

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

$$\text{en } N_k(t, x) = S_k(t, x) + I_k^*(t, x) + A_k^*(t, x).$$

Tabel 1 definieert de verschillende parameters en hun waarden. Meer specifiek is de oversterfte door aids

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

met $\rho_0 = 0,4$ en

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

Anderszins,

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

We gaan ervan uit dat de parameter $c_0(t)$ stijgt lineair van 0 tot 10% tussen 1987 en 1995, vervolgens van 10% tot 80% tussen 1995 en 2007, en blijft daarna constant. De parameter $c_1(t)$ is gelijk aan 0,03 tot 1998, neemt lineair af tot 0,01 in 2008 en blijft daarna constant. Gezien de gewenste vorm van de overlevingscurve voor hiv-positieve kinderen (Figuur 6a) en gezien de gegevens over het gebruik van condooms (Figuur 5a, b) is het moeilijk om zulke moeizame aannames te vermijden.

Tabel 1. Notaties en parameterwaarden.

k	geslacht (vrouwelijk of mannelijk)	f of m	
t_0	jaar van introductie van HIV	1986	[12]
t	tijd	$t \geq t_0$	
ω	maximumleeftijd	100 jaar	
X	leeftijd	$1 \leq x \leq \omega$	
y	tijd sinds infectie zonder antiretrovirale middelen	$1 \leq y \leq x$	
x_0	leeftijd van de eerste geïnfecteerde vrouw	16 jaar oud	keuze
$b(t_0)$	mannelijke (en vrouwelijke) jaarlijkse geboorten op dat moment t_0	20	aanpassing
p_f	kans op HIV-overdracht (mannelijk naar vrouwelijk)	85%	aanpassing
p_m	kans op HIV-overdracht (van vrouw op man)	50%	aanpassing
q_0	kans op overdracht van moeder op kind	40%	[23]

q_1	kans op overdracht van moeder op kind met preventie	5%	[23]
ε	relatieve besmettelijkheid van mensen op antiretrovirale middelen	1%	[14]
ϕ	het stoppen van antiretrovirale middelen	1,5%	[14]
τ	jaarlijks percentage getest op HIV	0, 20, 50%	
$N_k(t_0, x)$	leeftijd piramide op het moment t_0	figuur 1a	[26]
$\mu_k(x)$	sterfte als HIV-negatief	figuur 1b	[1]
$b(t)/b(t_0)$	evolutie van geboorten	figuur 2a	[26]
$\beta(x)$	genormaliseerde vrouwelijke vruchtbaarheid	figuur 2b	[25]
u	onderrapportage van mannelijke seksuele partners	0,5	aanpassing
$u r(x)$	verloop van mannelijke seksuele partners	figuur 3	B. Auvert
$s(x, y)$	keuze van mannelijke seksuele partner	figuur 4	gegevens
$c(t, x)$	condoom gebruik	figuur 5	[6, 21]
$\rho(x, y)$	overmatige sterfte door aids	figuur 6a	[13]
$\rho_1(y)$	overmatige sterfte als gevolg van aids bij volwassenen	figuur 6a	[14]
$\sigma(y)$	antiretrovirale sterfte	$\rho_1(y)/2$	
$h_1(t)$	toegang tot preventie van overdracht van moeder op kind	figuur 6b	[27]
$h_2(t)$	toegang tot het huidige antiretrovirale programma	figuur 7a	
$h_3(t)$	toegang tot "testen en behandelen"	figuur 7a	
ψ	aandeel startende antiretrovirale middelen momenteel	40%	aanpassing

Bewaar de notaties van [14] en stel in $J_k(t, x) = I_k^*(t, x) + \varepsilon A_k^*(t, x)$. Aangenomen wordt dat de kracht van infectie is

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

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

$\lambda_f(t, x)$ en $\lambda_m(t, x)$ liggen beide tussen 0 en 1. Wanneer de prevalentie van hiv en antiretrovirale middelen laag is,

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

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

Met betrekking tot $\lambda_f(t, x)$,

- een vrouw van x heeft een rotatiesnelheid van haar mannelijke seksuele partners gelijk aan $r(x)$,
- met een waarschijnlijkheid $s(x, z)$, de leeftijd van de mannelijke partner is z
- met een waarschijnlijkheid $J_m(t, z) / N_m(t, z)$, is deze mannelijke partner besmettelijk.

Met betrekking tot $\lambda_m(t, x)$,

- vrouwen van leeftijd z kiezen mannen van x met een waarschijnlijkheid $s(z, x)$
- een man van x heeft een aandeel $1 / N_m(t, x)$ van "seksuele vraag" voor mannen van x leeftijd.

Dit model laat zich volledig leiden door de keuzes die vrouwen maken. Dit vermijdt het probleem van een evenwicht tussen mannelijke en vrouwelijke voorkeuren. Het lijkt in zekere zin op klassieke demografische modellen waarbij het aantal geboorten afhangt van het aantal vrouwen maar niet van het aantal mannen, of de modellen voor door vectoren overgedragen ziekten waarbij muggen mensen in een bepaald tempo bijten [2].

De kans dat een pasgeborene hiv-positief is, is

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

wat inhoudt dat vrouwen die een paar jaar antiretrovirale middelen gebruiken, geen hiv overdragen op hun kinderen.

Aangenomen wordt dat het opstartpercentage van antiretrovirale middelen is

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

Merk op dat met het huidige antiretrovirale programma ($h_2 = 1$ en $h_3 = 0$), Hiv-positieve mensen lopen tegelijkertijd twee risico's: het risico om te overlijden $\rho(x, y)$ en het risico (of liever de kans) om antiretrovirale middelen te starten tegen de snelheid $\rho(x, y) \psi / (1 - \psi)$. Dus een fractie van ψ begint de antiretrovirale middelen.

Definieer de beginconditie op tijd t_0 . $N_k(t_0, x)$ wordt gegeven voor alle $1 \leq x \leq \omega$.

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

Met $t \geq t_0$ en $1 \leq x \leq \omega - 1$, wordt de gezonde populatie gegeven door

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

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

De geïnfecteerde populatie zonder behandeling wordt gegeven $t \geq t_0$ en $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ door

$$\begin{aligned}
I_k(t+1, 1, 1) &= b(t) \pi(t), \\
I_k(t+1, x+1, 1) &= (1 - \mu_k(x)) \lambda_k(t, x) S_k(t, x), \\
I_k(t+1, x+1, y+1) &= (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y))(1 - \theta(t, x, y)) I_k(t, x, y) \\
&\quad + \phi(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y)) A_k(t, x, y).
\end{aligned}$$

De behandelde populatie wordt opgegeven $t \geq t_0$ en $1 \leq y \leq x \leq \omega - 1$ door

$$\begin{aligned}
A_k(t+1, x+1, y) &= (1 - \phi)(1 - \mu_k(x))(1 - \sigma(y)) A_k(t, x, y) \\
&\quad + (1 - \mu_k(x))(1 - \rho(x, y)) \theta(t, x, y) I_k(t, x, y),
\end{aligned}$$

en $A_k(t, 1, 1) = 0$ voor alle t .

Bedankt

Delen van dit artikel werden gepresenteerd op de WHO-werkbijeekomst *Modeling the Impact of ART on TB and HIV* (Genève, 4-6 november 2009) en op de UNAIDS-bijeenkomst " *Developing Models for HIV Estimates* " (Londen, 19-20 januari 2010, <http://www.epidem.org>). Speciale dank aan Brian Williams voor zijn suggesties en Mercy Kamupira voor het delen van gegevens.

Bibliografische referenties

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.