

Modellering van de gecombineerde epidemieën van tuberculose en hiv in een sloppenwijk in Zuid-Afrika

J. Math. Biol. 57 (2008) 557 – 593
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01358623>

Nicolas Bacaër

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

Rachid Ouifki, Carel Pretorius

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

Robin Wood

Desmond Tutu HIV Center, Institute of Infectious Diseases and Molecular Medicine
University of Cape Town, Zuid-Afrika

Brian Williams

WHO-afdeling Stop TB, Genève, Zwitserland

Overzicht

Voor de interactie tussen de hiv- en tuberculose-epidemie wordt een eenvoudig wiskundig model met zes compartimenten gepresenteerd. Met gegevens uit een sloppenwijk in de buurt van Kaapstad in Zuid-Afrika, waar de HIV-prevalentie hoger is dan 20% en waar het jaarlijkse aantal TB-meldingen bijna 2000 per 100.000 bedraagt, worden de parameters van het model geschat. We onderzoeken hoe verschillende preventieve maatregelen het verloop van deze epidemieën kunnen veranderen. Het bevorderen van condooms, een verhoogde detectie van tuberculose en profylaxe van tuberculose hebben duidelijk een positief effect. De impact van antiretrovirale middelen op de incidentie van hiv is onduidelijk en hangt af van hun vermogen om seksuele overdracht te verminderen. Deze antiretrovirale middelen zouden het aantal meldingen van tuberculose aanzienlijk verminderen.

1. Inleiding

In Zuid-Afrika leven 5,5 miljoen mensen met hiv, of 12% van de totale bevolking (UNAIDS, 2006, p. 455). Jaarlijks worden ongeveer 270.000 actieve gevallen van tuberculose gemeld (WHO, 2007, p. 137). Ongeveer 60% van de volwassenen met actieve tuberculose is besmet met hiv; co-infectie met HIV en *Mycobacterium tuberculosis* (afgekort als *M. tuberculosis*) vergroot de kans op progressie van latente tuberculose naar actieve tuberculose aanzienlijk.

(Lawn et al., 2006a; Wood et al., 2007) hebben deze epidemieën in detail bestudeerd in een sloppenwijk nabij Kaapstad. Tabel 1 toont de schattingen van het aantal meldingen van tuberculose, berekend op basis van het jaarlijkse aantal meldingen en twee volkstellingen in 1996 en 2004, uitgaande van een lineaire evolutie van de bevolking tussen deze twee jaren. De tabel toont ook de prevalentie van hiv, geschat met gegevens van een prenatale kliniek.

Tabel 1. Tuberculose-meldingen per 100.000 mensen per jaar; HIV-prevalentie (%). Gegevens van (Lawn et al., 2006a, tabel 1).

jaar	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
tuberculose	580	653	913	897	982	1410	1366	1472	1468
HIV	6.3	8.9	11.6	14.2	16.5	18.4	19.9	21.1	21.9

In 2005 waren er 259 actieve tbc-gevallen onder volwassenen (≥ 15 jaar) (Wood et al., 2007); 66% van de geteste personen op HIV was HIV-positief. De volwassen populatie werd geschat op 10400 en de totale populatie op 13000. Daarom was het aantal meldingen van tuberculose bij de populatie $259/13000 \approx 1.992$ per 100.000 inwoners per jaar. Bovendien hadden 12 mensen in een steekproef van de populatie van 762 volwassenen niet-gediagnosticeerde actieve tuberculose (3 seronegatieve en 9 seropositieve). Ongeveer 23% (174/762) van de mensen in de steekproef was hiv-positief. Meer dan 80% van de uitstrijkjes die behandeld werden voor tuberculose was genezen.

Er zijn veel onderzoeken in de medische literatuur gericht op bepaalde aspecten van de gecombineerde epidemieën van HIV en tuberculose in deze sloppenwijk of andere nabij Kaapstad (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005a, 2006a en 2006b; Lawn and Wood, 2006a, 2006b en 2007; Wood et al., 2007). Hier bouwen we een wiskundig model dat gegevens over tuberculose en HIV integreert om deze epidemieën beter te begrijpen. We houden het eenvoudigste model dat consistent is met de beschikbare data; het model is niet gestructureerd naar leeftijd. Het belangrijkste doel is om de impact van verschillende preventie maatregelen te bestuderen. Gezien de extreem hoge niveaus van hiv en tbc in deze context, is het essentieel om te weten welke maatregelen het meest effectief zijn. Een belangrijk project ter bestrijding van hiv en tuberculose in deze sloppenwijk wordt voorbereid. Het model kan helpen bij het plannen van interventies. Bovendien kunnen het model en de voorspellingen ervan dienen als een kader voor het beoordelen van het slagen of mislukken van interventies.

Hoofdstuk 2 bespreekt de wiskundige modellen die hiv en tuberculose combineren. Sectie 3 introduceert ons model, dat we hebben geprobeerd zo eenvoudig mogelijk te houden. Paragraaf 4 analyseert enkele wiskundige eigenschappen van dit model. Hoofdstuk 5 geeft een overzicht van de waarden van de parameters in de medische literatuur. In paragraaf 6 worden verschillende parameters geschat op basis van gegevens uit de Zuid-Afrikaanse sloppenwijk. Paragraaf 7 stelt een vertakkingsdiagram voor dat kwalitatief en kwantitatief laat zien hoe de evenwichtstoestanden van het model afhangen van bepaalde waarden van de parameters. Deze aanpak is nodig omdat sommige parameters slechts bij benadering bekend zijn. Hoofdstuk 8 onderzoekt hoe verschillende interventies de HIV- en TB-epidemieën zouden kunnen beïnvloeden. We bestuderen met name de voorbijaande dynamiek aangezien convergentie naar een evenwichtstoestand enkele decennia duurt. Het belangrijkste probleem is de impact van antiretrovirale middelen op het aantal TB-meldingen; Het antwoord is niet duidelijk. In feite hebben mensen die gelijktijdig zijn geïnfecteerd met antiretrovirale middelen een 80% lager risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose, maar hun levensverwachting is ook langer. Aangezien hun risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose nog vele malen groter is dan dat van hiv-negatieve mensen, kan dit de overdracht van tuberculose vergroten. Onze numerieke resultaten suggereren het tegenovergestelde: antiretrovirale middelen kunnen het aantal meldingen van tuberculose aanzienlijk verminderen, zelfs als de prevalentie van hiv toeneemt.

2. Herziening van epidemische modellen met hiv en tuberculose

Tabel 2 geeft een overzicht van de epidemische modellen met hiv en tuberculose. Studies zijn in wezen van twee typen: computersimulaties van het voorbijaande gedrag van realistische maar complexe modellen, of wiskundige studies van evenwichtstoestanden en hun stabiliteit in eenvoudiger en minder realistische modellen. Deze modellen waren gericht op de situatie in sub-Sahara Afrika, de Verenigde Staten, Rusland, India en Braziliaanse gevangenis. Sommige modellen hebben

geprobeerd een overzicht te geven door alle vijf WHO-regio's te beschouwen. Andere modellen hadden geen betrekking op een bepaalde regio. De modellen combineren i -lessen voor hiv en j -lessen voor tuberculose. Het model zou dus moeten zijn $i \times j$ compartimenten. Sommige modellen hebben meerdere compartimenten samengevoegd, terwijl andere meer compartimenten hebben toegevoegd om rekening te houden met specifieke interventies. Daarom geeft tabel 2 het aantal compartimenten aan in de vorm $i \times j \pm k$. Sommige modellen hebben de vorm van een systeem van differentiaalvergelijkingen. De meeste anderen gebruiken verschilvergelijkingen in discrete tijd. Ten slotte noemen we het onderhanden werk van Lungu (2007). Verschillende andere modellen hebben in het algemeen twee ziekten bestudeerd die dezelfde populatie infecteren; maar ofwel hadden ze geen apart compartiment voor co-geïnfecteerde mensen (Moghadas en Gumel, 2003), of ze hadden geen latentieperiode (Blyuss et al., 2005), wat een belangrijk kenmerk is van tuberculose.

Tabel 2. Chronologisch overzicht van modellen met hiv en tuberculose.

(Bermejo et al., 1992)	Statisch model voor Afrika bezuiden de Sahara met $2 \times 2 - 2 = 2$ compartimenten. Affiene relatie tussen de incidentie van tuberculose en de prevalentie van hiv.
(Schulzer et al., 1992)	Simulatie over 20 jaar voor Afrika bezuiden de Sahara. Details in (Schulzer et al., 1994). Impact van een vermeende toename van de HIV-prevalentie op de incidentie van tuberculose.
(Heymann, 1993)	Simulatie over 10 jaar voor Oeganda met $2 \times 4 = 8$ compartimenten. Profylaxe tegen tuberculose is effectiever dan behandeling.
(Massad et al., 1993)	Wiskundige analyse van 16 differentiaalvergelijkingen. Numerieke studie van de stabiliteit van evenwichten.
(Schulzer et al., 1994)	Simulatie gedurende 20 jaar voor Afrika bezuiden de Sahara en Canada. Leeftijdsofbouw en tijd sinds infectie met HIV of <i>M. tuberculosis</i> . Impact van een vermeende toename van de HIV-prevalentie op de incidentie van tuberculose.
(Brewer et al., 1996)	Simulatie over 10 jaar voor de Verenigde Staten met $3 \times 5 - 2 = 13$ compartimenten, 3 leeftijdsgroepen en resistente tuberculose. Combineer preventie tegen tuberculose en behandeling die nodig is om de huidige doelen te bereiken.
(West en Thompson, 1997)	Simulatie over 25 jaar voor de Verenigde Staten met 30 differentiaalvergelijkingen, waaronder homoseksuelen, drugsgebruikers en immigratie. Meer gegevens nodig over de seropositiviteit van tuberculose-gevallen.
(Dye et al., 1998)	Simulatie over 22 jaar voor de hele wereld met leeftijdsopbouw. Meer details zijn beschikbaar op de website van het tijdschrift. Impact van de WHO-tuberculose-strategie op sterfgevallen.
(Murray en Salomon, 1998)	Simulatie over 32 jaar voor de hele wereld met $2 \times 19 = 38$ differentiaalvergelijkingen. Geschatte omvang van het probleem met tuberculose.
(Debanne et al., 2000)	Simulatie over 30 jaar voor de Verenigde Staten. Structuur naar leeftijd, geslacht, etniciteit en regio. 14 compartimenten voor tuberculose.
(Porco et al., 2001)	2-jarige stochastische simulatie voor de Verenigde Staten met $5 \times 6 = 30$ compartimenten. Grootte van tuberculose-epidemieën is zeer gevoelig voor het behandelingspercentage.
(Raimundo et al., 2002)	Wiskundige analyse voor Brazilië van $3 \times 3 - 1 = 8$ differentiaalvergelijkingen. Vertakking diagram van evenwichten. Overdracht van tuberculose vindt plaats in de gevangenis.
(Currie et al., 2003)	Simulatie over 20 jaar voor Kenia, Oeganda en Zuid-Afrika met $3 \times 6 = 18$ compartimenten. Verhoog de detectie en behandeling van tuberculose effectiever dan bij andere interventies.
(Raimundo et al., 2003)	Wiskundige analyse voor Brazilië van $3 \times 3 - 2 = 7$ differentiaalvergelijkingen. Stabiliteit van evenwichtstoestanden.
(Schinazi, 2003)	Wiskundige analyse van 3 differentiaalvergelijkingen en van een ruimtelijk stochastisch model voor Zuidoost-Azië. HIV kon niet binnendringen bij mensen met veel tuberculose.
(Guwatudde et al., 2004)	Simulatie over 20 jaar voor Oeganda met $2 \times 5 + 1 = 11$ differentiaalvergelijkingen. Constante prevalentie van HIV-, BCG-vaccinatie. Profylaxe tegen tbc voor hiv-positieve mensen zou weinig impact hebben.
Atun et al. (2005)	Simulatie over 20 jaar voor Rusland met $3 \times 18 = 54$ compartimenten. Impact van het genezingspercentage voor resistente tbc op het aantal sterfgevallen.
(Williams et al., 2005)	Simulatie over 40 jaar voor India. Details niet beschikbaar. Antiretrovirale middelen zijn nodig om de millenniumdoelstellingen voor ontwikkeling van tuberculose te halen.
(Currie et al., 2005)	Simulatie over 20 jaar voor Kenia met $2 \times 6 = 12$ compartimenten. Verbeter detectie en behandeling van tuberculose effectiever dan antiretrovirale middelen.
(Naresh en Tripathi, 2005)	Wiskundige analyse van 4 differentiaalvergelijkingen. Stabiliteit van evenwichtstoestanden.
(Cohen et al., 2006)	Simulatie over 30 jaar voor Afrika bezuiden de Sahara van $2 \times 22 + 1 = 45$ differentiaalvergelijkingen. Profylaxe versnelt het ontstaan van resistente tuberculose.
(Dowdy et al., 2006)	Simulatie tot evenwicht voor Zuid-Afrika met $3 \times 8 = 24$ compartimenten. Impact van betere diagnostische technieken in vergelijking met andere tbc-interventies.
(Hughes et al., 2006)	70-jarige stochastische simulatie voor Zimbabwe met $3 \times 6 = 18$ compartimenten. 10.000 mensen in huizen. Lopende werkzaamheden.
Atun et al., 2007	Simulatie over 10 jaar voor Rusland met $3 \times 18 = 54$ compartimenten zoals in (Atun et al., 2005). Hoog aantal antiretrovirale middelen nodig bij resistente tbc.
(Sharomi et al., 2008)	Wiskundige analyse van $4 \times 4 - 1 = 15$ differentiaalvergelijkingen met herinfectie. Stabiliteit van evenwichtstoestanden. Subkritische splitsing voor tuberculose.

Al deze modellen bevatten veel onbekende parameters, maar zijn gebaseerd op weinig gegevens. Het lijkt er bijvoorbeeld op dat (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005; Hughes et al., 2006; Raimundo et al., 2003; West en Thompson, 1997) de enigen zijn die hun parameters aanpassen aan de prevalentie van hiv of aids en meldingen van tuberculose. Voor de Zuid-Afrikaanse sloppenwijk van ons onderzoek hebben we twee aanvullende gegevens: het percentage hiv-positieve mensen onder gemelde tbc-gevallen en de prevalentie van tbc op een datum. Deze twee aanvullende beperkingen zouden onze schattingen voor de parameters robuuster moeten maken. Bovendien is de sloppenwijk zeker homogener dan hele landen (de Verenigde Staten in (West en Thompson, 1997), Kenia in (Currie et al., 2003; Currie et al., 2005), Zimbabwe in (Hughes et al., 2006)) en minder uitzonderlijk dan een vrouwengevangenis (Raimundo et al., 2003). Daarnaast hebben we ons gericht op een van de eenvoudigste modellen, met een minimum aan compartimenten en parameters. Toch bevat ons model 22 parameters.

3. Het model

De compartimenten van ons model combineren twee staten voor HIV (seronegatief en seropositief) met drie staten voor tuberculose (gezonde, latente tuberculose en actieve tuberculose), zoals in (Moghadas en Gumel, 2002; Moghadas en Alexander, 2004; Singer en Kirschner, 2004). Tabel 3 toont de zes compartimenten. Index 1 is voor hiv-negatieve mensen en index 2 voor hiv-positieve mensen. Mensen in compartimenten E_1 , E_2 , I_1 en I_2 zijn degenen die besmet zijn met $M. tuberculosis$.

Tabel 3. De zes compartimenten van het model en enkele notaties.

S_1	HIV-negatieve mensen die niet zijn geïnfecteerd met $M. tuberculosis$
S_2	HIV-positieve mensen die niet besmet zijn met $M. tuberculosis$
E_1	HIV-negatieve mensen met latente tuberculose
E_2	HIV-positieve mensen met latente tuberculose
I_1	HIV-negatieve mensen met actieve tuberculose
I_2	HIV-positieve mensen met actieve tuberculose
P	totale populatie: $P = S_1 + E_1 + I_1 + S_2 + E_2 + I_2$
H	HIV-prevalentie: $H = (S_2 + E_2 + I_2)/P$

Tabel 4 toont de parameters van het model. De fysiologische parameters zijn ruwweg hetzelfde wereldwijd of in ieder geval voor mensen die in Afrika bezuiden de Sahara wonen: dit zijn de sterfgevallen μ_1 en μ_2 , parameters voor tuberculose p_1 , p_2 , q_1 , q_2 , a_1 , a_2 , m_1 en m_2 . Integendeel, met name de "sociale" parameters zijn afhankelijk van de onderzoeksregio

- bevolkingsdichtheid en levensomstandigheden (transmissiesnelheid k_1 en k_2),
- toegang tot ziekenhuizen (detectiepercentage γ_1 en γ_2),
- de kwaliteit van de behandeling (ε_1 en ε_2),
- lokale seksuele gewoonten en cofactoren voor de overdracht van hiv, zoals andere seksueel overdraagbare aandoeningen en besnijdenis (d),
- de snelheid waarmee informatie over hiv zich verspreidt (λ)
- de geschiedenis van de epidemie (t_0).

Schattingen voor de meeste fysiologische parameters zijn te vinden in de medische literatuur. Alle sociale parameters moeten worden geschat op basis van lokale gegevens.

Tabel 4. De 22 parameters van het model en enkele notaties (index 1 voor hiv-negatief, 2 voor hiv-positief).

B	geboorten
μ_1, μ_2	sterfte zonder actieve tuberculose
k_1, k_2	maximale snelheid van TB-transmissie
p_1, p_2	percentage nieuwe infecties met snelle progressie tot actieve tuberculose
q_1, q_2	aandeel herinfecties met snelle progressie
a_1, a_2	snelheid van progressie van latente tbc naar actieve tbc
β_1, β_2	genezingspercentage van actieve tuberculose zonder behandeling
γ_1, γ_2	detectiepercentage van actieve gevallen van tuberculose
$\varepsilon_1, \varepsilon_2$	kans op succesvolle behandeling van gedetecteerde tbc-gevallen
m_1, m_2	sterfte met actieve tuberculose
d	maximale snelheid van HIV-overdracht
λ	parameter die veranderingen in gedrag vertegenwoordigt
t_0	datum van introductie van HIV
p'_1, p'_2	verhouding met langzame progressie tot tuberculose: $p'_1 = 1 - p_1$, $p'_2 = 1 - p_2$
b_1, b_2	genezingspercentage van tuberculose: $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$, $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$
$f(H)$	verminderde HIV-overdrachtssnelheid: $f(H) = d e^{-\lambda H}$

De vergelijkingen van ons model zijn

$$\frac{dS_1}{dt} = B - S_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad (1)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p'_1 S_1 - q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(H) H E_1, \quad (2)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(H) H I_1, \quad (3)$$

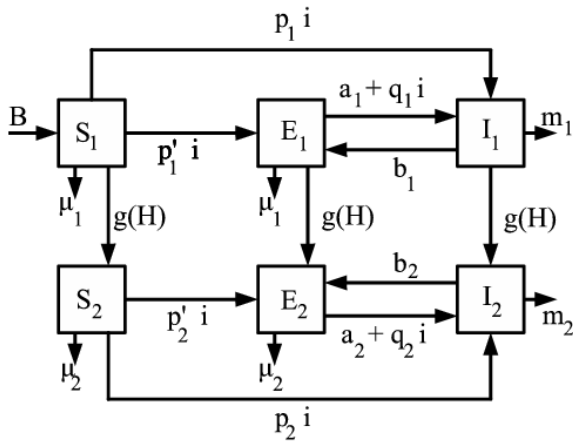
voor HIV-negatieve mensen en

$$\frac{dS_2}{dt} = -S_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - \mu_2 S_2 + f(H) H S_1, \quad (4)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = (p'_2 S_2 - q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(H) H E_1, \quad (5)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (p_2 S_2 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(H) H I_1, \quad (6)$$

voor mensen met hiv. Figuur 1 toont de stromen tussen de verschillende compartimenten.



Figuur 1. Stroom tussen de compartimenten van het model. Hier, $i = (k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$ en $g(H) = f(H) H$.

Tabel 5 toont de correspondentie die we gebruiken tussen de medische woordenschat en ons model. Het TB-meldingspercentage is het tempo waarmee mensen in de actieve TB-compartimenten worden gedetecteerd. Slechts een fractie ε_1 of ε_2 hiervan keren daadwerkelijk terug naar de latente tbc-compartimenten. De incidentie van tuberculose is de snelheid waarmee mensen de actieve tbc-compartimenten binnenkomen gedeeld door de totale bevolking, meestal gegeven "per 100.000 mensen per jaar". De mate van infectie met *M. tuberculosis*, het continue tijdsanalogue van het jaarlijkse infectierisico, is de snelheid waarmee mensen in de compartimenten zonder tuberculose de compartimenten van latente of actieve tuberculose binnendringen. De prevalentie van *M. tuberculosis* is het aandeel van de totale bevolking in de compartimenten met latente of actieve tuberculose. De prevalentie van tuberculose is het aandeel van de totale bevolking in de compartimenten met actieve tuberculose. Dit omvat actieve tuberculose, of deze nu niet is gediagnosticeerd of is gedetecteerd, maar zonder succes is behandeld.

De term "Styblo-quotiënt" wordt gebruikt voor het quotiënt tussen de incidentie van tuberculose en de mate van infectie met *M. tuberculosis*, vermenigvuldigd met 1000. In de medische literatuur beperkt dit quotiënt zich in het algemeen tot meldingen voor uitstrijkje-positieve tuberculose (ongeveer de helft van alle meldingen), met een veronderstelde waarde die constant is en gelijk aan 50 voor HIV-negatieve populaties. Met andere woorden, een infectiepercentage van 1% per jaar komt overeen met een incidentie van 50 gevallen van uitstrijkpositieve tuberculose per 100.000 per jaar, of ongeveer 100 gevallen van uitstrijkpositieve of negatieve tuberculose per 100.000 per jaar. Deze aanname wordt de "Styblo-regel" genoemd (Borgdorff, 2002). Zoals te zien is in tabel 7 kan echter niet meer worden aangenomen dat het Styblo-quotiënt hetzelfde is in regio's met een hoge prevalentie van hiv. Deze opmerking zet vraagtekens bij de methode die wordt gebruikt door (Schulzer et al., 1992).

Endogene reactivering is de bijdrage aan de incidentie van tuberculose die afkomstig is van de latente tuberculosecompartimenten met constante snelheden a_1 of a_2 . Exogene herinfectie is de bijdrage die afkomstig is van de compartimenten van latente tuberculose met een snelheid die afhangt van het aantal gevallen van actieve tuberculose. Primaire tuberculose is de bijdrage die rechtstreeks uit de compartimenten zonder tuberculose komt.

Tabel 5. Correspondentie tussen de medische woordenschat en het model.

meldingspercentage	$(\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2)/P$
infectiepercentage	$(k_1 I_1 + k_2 I_2)/P$
totale incidentie	$T = a_1 E_1 + a_2 E_2 + (p_1 S_1 + p_2 S_2 + q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)$
incidentie	T/P
prevalentie van <i>M. tuberculosis</i>	$(E_1 + I_1 + E_2 + I_2)/P$
prevalentie van tuberculose	$(I_1 + I_2)/P$
quotiënt van Styblo	$1000 \times (\text{incidentiepercentage}) / (\text{infectiepercentage})$
% endogene reactivering	$(a_1 E_1 + a_2 E_2)/T$
% exogene herinfectie	$(q_1 E_1 + q_2 E_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$
% primaire tuberculose	$(p_1 S_1 + p_2 S_2)(k_1 I_1 + k_2 I_2)/T$

Er zijn een aantal belangrijke punten om op te merken:

- Aangenomen wordt dat een hiv-positieve persoon in eerste instantie wordt geïntroduceerd in een stationaire hiv-vrije populatie waar tuberculose endemisch is. We hebben ervoor gekozen om deze eerste persoon met hiv in het compartiment te stoppen S_2 . De formules voor S_1 , E_1 en I_1 voor endemisch evenwicht voor tuberculose is te vinden in rubriek 4.1.
- Er wordt geen rekening gehouden met leeftijd en geslacht. Het model kan met name geen onderscheid maken tussen de verschillende routes van HIV-overdracht, zoals seksuele overdracht en overdracht van moeder op kind. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen long- en extra-pulmonaire tuberculose, met een positieve (infectieuze) en een negatieve uitstrijk (niet-infectieuze) om het aantal compartimenten te minimaliseren.
- Resistente tbc is nog steeds vrij beperkt in de Zuid-Afrikaanse sloppenwijk van onze studie. De effectiviteit van BCG is onduidelijk. Deze aspecten hebben we niet meegenomen in ons model.
- In vergelijking (1) wordt aangenomen dat de geboortes constant zijn, ongeacht het aantal mensen dat sterft aan aids of tuberculose. Ons model houdt dus rekening met de evolutie van grootte-cohorten die bij de geboorte zijn vastgesteld. Het is niet te onredelijk als je alleen data gebruikt
 - HIV-prevalentie, dat wil zeggen het percentage van de bevolking dat leeft met HIV (niet het totale aantal geïnfecteerde mensen),
 - over het aantal meldingen van tuberculose per 100.000 mensen per jaar (en niet het totale aantal gemelde gevallen per jaar).
 Ervan uitgaande dat sterfgevallen werden vervangen door nieuwe immigranten, zou hun tbc- en hiv-status moeten worden gespecificeerd. Informatie over dit onderwerp is moeilijk te verkrijgen. Als we daarentegen aannamen dat geboortes evenredig waren met de populatie, konden we de evenwichten niet meer bestuderen. De demografie van de sloppenwijk is eigenlijk best complex. De bevolking is het afgelopen decennium aanzienlijk gegroeid. De leeftijds piramide heeft een voorkeur voor meer jongvolwassenen en minder kinderen en ouderen. Er zijn ook in- en uitstromen in de bevolking.
- In vergelijkingen (1) en (4) werd de "standaardvorm" gekozen voor tuberculose-infectie en herinfectie (Feng et al., 2000; Sharomi et al., 2008; Singer en Kirschner, 2004). We hebben niet gekozen voor de "wet van massa-actie" die bijvoorbeeld wordt gebruikt in (Gomes et al., 2004; Moghadas en Gumel, 2002; Moghadas en Alexander, 2004). Bij constante geboorten neemt de totale bevolking af naarmate de hiv-epidemie zich ontwikkelt. Als de "wet van massa-actie" zou worden gebruikt voor de overdracht van tuberculose, zou de overdrachtssnelheid dalen en dit zou de tuberculose-epidemie kunstmatig vertragen.
- In vergelijkingen (1) - (3) hebben we ook gekozen voor de "standaardvorm" voor de overdracht van HIV zoals bijvoorbeeld in (Sharomi et al., 2008). Het is de meest gebruikte vorm bij seksueel overdraagbare aandoeningen. Net als in (Williams et al., 2006) maar in tegenstelling tot (Sharomi et al., 2008), wordt aangenomen dat de transmissiesnelheid een exponentieel afnemende functie is van de HIV-prevalentie. Dit omvat gedragsveranderingen naarmate kennis over HIV zich door de bevolking verspreidt. (Williams et al., 2006, supplement) heeft aangevoerd dat deze speciale functie goed aansluit bij de HIV-infectiegegevens in een ander onderzoek in Zuid-Afrika.
- Alle andere termen zijn lineair. In werkelijkheid is het tempo van progressie naar actieve tuberculose een functie van de tijd sinds infectie: het percentage is hoog gedurende de eerste twee jaar en laag voor de rest van het leven (Vynnycky and Fine, 1997). Het is natuurlijk mogelijk om dit in vergelijkingen te zetten

(Feng et al., 2001). Maar om het aantal modelparameters zo klein mogelijk te houden, wordt aangenomen dat een bepaald deel van de nieuw geïnfecteerde onmiddellijk actieve TB ontwikkelt, terwijl de rest de latente toestand bereikt met een constante progressie naar actieve TB, zoals in (Gomes et al., 2004; Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004; Porco and Blower, 1998; Singer and Kirschner, 2004). Evenzo wordt aangenomen dat een bepaald deel van herinfecties leidt onmiddellijk tot actieve tuberculose zoals in (Feng et al., 2000; Gomes et al., 2004; Moghadas and Gumel, 2002; Moghadas and Alexander, 2004; Singer en Kirschner, 2004). De andere herinfecties zijn "verloren" omdat mensen al latente tuberculose hebben.

- Merk op hoe de vergelijkingen mensen modelleren van wie de behandeling is mislukt. Ze worden meegeteld in het meldingspercentage en veroorzaken lagere genezingspercentages bij gevallen van actieve tuberculose. Maar ze worden niet in een apart compartiment geplaatst.

4. Wiskundige analyse

De evenwichtstoestand zonder tuberculose en zonder hiv wordt gegeven door $S_1^0 = B/\mu_1$ en $E_1 = I_1 = S_2 = E_2 = I_2 = 0$.

4.1 Tuberculose alleen

Context. Het model met tuberculose maar zonder hiv heeft slechts drie compartimenten (S_1, E_1, I_1). De vergelijkingen zijn (1) - (3) met $I_2 = 0, H = 0$ en $P = S_1 + E_1 + I_1$

$$\frac{dS_1}{dt} = B - k_1 S_1 I_1 / P - \mu_1 S_1, \quad (7)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = (p_1' S_1 - q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad (8)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (p_1 S_1 + q_1 E_1) k_1 I_1 / P - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1. \quad (9)$$

Deze vergelijkingen zijn, behalve de notaties, dezelfde als die van (Singer en Kirschner, 2004, §3). (Feng et al., 2000) bestudeert een model met vier compartimenten (nog een compartiment voor genezen mensen) en met herinfectie, maar zonder primaire progressie. Zie ook de recensie van (Castillo-Chavez and Song, 2004, §4.5). (Lipsitch en Murray, 2003) hebben gereageerd op het model van (Feng et al., 2000). (Singer en Kirschner, 2004) probeerden voor een model dat de drie routes die leiden tot tuberculose (primaire progressie, reactivering en herinfectie) te laten zien dat een subkritische splitsing optreedt als de herinfectieparameter groot genoeg is, zoals (Feng et al., 2000) merkten dit op. Maar deze parameter is te groot om realistisch te zijn, zoals (Lipsitch en Murray, 2003) opmerkten.

Naar onze mening zijn er twee zwakke punten in de analyse van (Singer en Kirschner, 2004, §3). Het eerste punt is dat, volgens het idee van (Lipsitch en Murray, 2003), de realistische parameters de ongelijkheid moeten verifiëren $q_1 \leq p_1$ aangezien latente tuberculose beschermt tegen snelle progressie naar actieve tuberculose bij herinfectie (Vynnycky and Fine, 1997). Deze ongelijkheid komt niet voor in (Singer en Kirschner, 2004). Het tweede zwakke punt is dat de drempel die wordt gegeven door (Singer en Kirschner, 2004, vergelijking (7)) wordt geschat met behulp van een Latijnse hypercube-steekproef van de parameters. Met een dergelijke methode is de conclusie waarschijnlijk maar niet zeker en kan deze afhangen van de keuze van parameters. We zullen hieronder laten zien dat de subkritische splitsing optreedt wanneer q_1 is boven een drempel q_1^* , wat altijd groter is dan p_1 . Dit laat zien dat de subkritische splitsing niet optreedt voor realistische waarden van de parameters. Ten slotte presenteerde (Singer en Kirschner, 2004) niet de details van de analyse van evenwichtstoestanden, alleen de conclusies. Voor onze studie hebben we de formules nodig voor endemisch evenwicht met tuberculose alleen, omdat het dient als basisvoorwaarde voor het complete model met tuberculose en hiv.

We moeten hier ook de werken vermelden (Moghadas en Gumel, 2002; Moghadas en Alexander, 2004) op een model vergelijkbaar met (7) - (9) maar met een wet van massa-actie in plaats van het standaardformulier. Hun model veronderstelt ook impliciet dat mensen die hersteld zijn van tuberculose de rest van hun leven beschermd zijn (ze keren niet terug naar latentie), een enigszins onrealistische veronderstelling. Formeel komt dit overeen met de zaak $b_1 = 0$ in ons model. Ondanks de opmerkingen van (Lipsitch en Murray, 2003), beweert (Moghadas en Alexander, 2004) dat subkritische splitsing kan optreden voor realistische waarden van de parameters. Merk echter op dat de waarden van de parameters gebruikt in (Moghadas en Alexander, 2004) voor k_1, p_1 en het product $k_1 q_1$ ontmoet geen ongelijkheid $q_1 \leq p_1$. Deze waarden lijken daarom onrealistisch.

Onlangs, in de analyse van een model met hiv en tuberculose, (Sharomi et al., 2008) een uitbreiding bestudeerd van het viercompartimentenmodel voor tuberculose met herinfectie geïntroduceerd door (Feng et al., 2000). De auteurs bestudeerden de subkritische splitsing die optreedt bij het quotiënt q_1/p_1 is boven een bepaalde drempel. Maar deze drempel kan hoger zijn dan 1 (het is moeilijk te zeggen of dit altijd het geval is omdat de formules voor de modellen met vier compartimenten erg ingewikkeld zijn). En inderdaad, de auteurs kozen voor het onrealistische quotiënt $q_1/p_1 = \eta_r = 3$ om hun resultaten te illustreren.

Analyse. Lineariseer het systeem (7) - (9) in de buurt van de evenwichtstoestand zonder ziekte. We verkrijgen

$$\frac{dE_1}{dt} \simeq k_1 p_1' I_1 - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1, \quad \frac{dI_1}{dt} \simeq k_1 p_1 I_1 - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1.$$

De reproduceerbaarheid voor tuberculose, zoals gedefinieerd in (Diekmann en Heesterbeek, 2000), is dus de spectrale straal van de matrix

$$\begin{pmatrix} 0 & k_1 p_1' \\ 0 & k_1 p_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 & -b_1 \\ -a_1 & b_1 + m_1 \end{pmatrix}^{-1},$$

die gemakkelijk kan worden berekend:

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1(a_1 + p_1 \mu_1)}{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}. \quad (10)$$

Aangezien deze formule niet afhankelijk is van de herinfectieparameter, is deze identiek aan (Murphy et al., 2003, vergelijking (10)). Het is dezelfde formule als in (Feng et al., 2000, §1) als $b_1 = 0$ en $p_1 = 0$. Een wat intuïtievare manier om te verkrijgen (10) is te schrijven dat reproduceerbaarheid de verwachting is van het aantal secundaire gevallen dat wordt veroorzaakt door een geïnfecteerd geval in een verder ziektevrije populatie. In dit eerste geval wordt *M. tuberculosis* overgedragen aan k_1 mensen per tijdseenheid en blijft gemiddeld geïnfecteerd $1/(b_1 + m_1)$ tijdseenheden. Bovendien zal elke nieuw geïnfecteerde persoon waarschijnlijk waarschijnlijk besmettelijk zijn p_1 en alleen besmettelijk na reactivering met waarschijnlijkheid $(1 - p_1) a_1 / (a_1 + \mu_1)$. Ten slotte kan het eerste geval na genezing (mogelijk meerdere keren) weer besmettelijk worden, met een waarschijnlijkheid die het product is van $b_1 / (b_1 + \mu_1)$ en van $a_1 / (a_1 + \mu_1)$. De volgende formule geeft inderdaad hetzelfde resultaat als (10)

$$R_0^{\text{TB}} = \frac{k_1}{b_1 + m_1} \left[p_1 + (1 - p_1) \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right] \sum_{n=0}^{\infty} \left(\frac{b_1}{b_1 + m_1} \times \frac{a_1}{a_1 + \mu_1} \right)^n. \quad (11)$$

Omdat de kans op het ontwikkelen van actieve tuberculose door reactivering $a_1 / (a_1 + \mu_1)$ is klein, we krijgen een goede benadering voor reproduceerbaarheid door de oneindige som in (11) te vervangen door de eerste term, die gelijk is aan 1.

Laten we op zoek gaan naar een endemische evenwichtstoestand voor tuberculose

$$(S_1^*, E_1^*, I_1^*, 0, 0, 0)$$

in het systeem (1) - (6) met $S_1^* > 0$, $E_1^* > 0$ en $I_1^* > 0$, dat wil zeggen een niet-triviaal evenwicht (S_1^*, E_1^*, I_1^*) van het systeem (7) - (9). Voor het gemak definiëren we

$$P^* = S_1^* + E_1^* + I_1^*, \quad s_1^* = S_1^*/P^*, \quad e_1^* = E_1^*/P^*, \quad i_1^* = I_1^*/P^*. \quad (12)$$

Na moeizame berekeningen kan worden aangetoond van (7) - (9) dat het aantal gevallen van actieve tuberculose i_1^* moet een positieve wortel zijn van de kwadratische vergelijking

$$(i_1^*)^2 + \left[\frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} + \frac{m_1}{k_1} - 1 \right] i_1^* + \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{q_1 k_1^2} (1 - R_0^{\text{TB}}) = 0. \quad (13)$$

Bovendien hebben we

$$e_1^* = i_1^* \frac{k_1 - m_1 - k_1 i_1^*}{\mu_1 + k_1 i_1^*}, \quad S_1^* = \frac{B}{k_1 i_1^* + \mu_1}, \quad (14)$$

waaruit we kunnen berekenen

$$s_1^* = 1 - e_1^* - i_1^*, \quad P^* = S_1^*/s_1^*, \quad E_1^* = e_1^* P^*, \quad I_1^* = i_1^* P^*. \quad (15)$$

Kwadratische vergelijkingen vergelijkbaar met vergelijking (13) worden gevonden in (Feng et al., 2000, vergelijking (A.1)) en (Moghadas en Gumel, 2002, vergelijking (5.3)). We definiëren

$$k_1^* = \frac{a_1 m_1 + m_1 \mu_1 + \mu_1 b_1}{a_1 + p_1 \mu_1}. \quad (16)$$

en

$$q_1^* = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{b_1 + (1 - p_1)m_1} \times \frac{a_1 + p_1\mu_1}{\mu_1}. \quad (17)$$

Gegeven (10), we hebben $R_0^{\text{TB}} = k_1/k_1^*$. Dus we hebben $R_0^{\text{TB}} < 1$ als $k_1 < k_1^*$, en $R_0^{\text{TB}} > 1$ als $k_1 > k_1^*$. Laten we de evenwichtstoestanden van (7) - (9) in de parameter ruimte bestuderen (k_1, q_1) . In de appendix laten we zien dat:

- met $q_1 < q_1^*$, het systeem (7) - (9)
 - heeft geen endemisch evenwicht wanneer $0 < k_1 < k_1^*$,
 - heeft een endemisch evenwicht wanneer $k_1 > k_1^*$.
 Er is een transkritische vertakking wanneer de parameter k_1 neemt toe van 0 tot $+\infty$.
- met $q_1 > q_1^*$, er is nog een drempel $\hat{k}_1(q_1) < k_1^*$, en
 - het systeem (7) - (9) heeft geen toestand van endemisch evenwicht wanneer $0 < k_1 < \hat{k}_1(q_1)$,
 - het systeem heeft twee endemische evenwichtstoestanden wanneer $\hat{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$,
 - het systeem heeft slechts één endemische evenwichtstoestand wanneer $k_1 > k_1^*$.
 Er is een subkritische splitsing.

Merk op dat de eerste breuk in (17) groter is dan 1 en dat de tweede breuk groter is dan p_1 . q_1^* is daarom altijd groter dan p_1 . Maar een realistische waarde voor q_1 is noodzakelijkerwijs minder dan p_1 , zoals al genoemd. Dit toont aan dat het parametergebied met een subkritische vertakking een wiskundige nieuwsgierigheid is die in de praktijk niet voorkomt. Dit bevestigt de opmerkingen van (Lipsitch en Murray, 2003) en de conclusie van (Singer en Kirschner, 2004). Merk op dat formule (17) voor q_1^* had kunnen worden verkregen in (Singer en Kirschner, 2004) als de uitdrukking (16) voor k_1^* was ingevoegd in vergelijking (7) van (Singer en Kirschner, 2004).

4.2 Alleen HIV

Zonder tuberculose wordt het systeem (1) - (6)

$$\frac{dS_1}{dt} = B - \mu_1 S_1 - f(H) H S_1, \quad \frac{dS_2}{dt} = -\mu_2 S_2 + f(H) H S_1 \quad (18)$$

met $H = S_2/(S_1 + S_2)$. (Hethcote en van den Driessche, 1991; Wang, 2006) hebben onder meer soortgelijke epidemische modellen bestudeerd met een contactpercentage dat niet-lineair afhangt van het aantal geïnfecteerde mensen. (Williams et al., 2006) gebruikten een gecompliceerder model voor HIV-overdracht met een contactpercentage dat niet-lineair afhangt van de prevalentie. Laten we eerst de tweede vergelijking in (18) nabij het ziektevrije evenwicht lineariseren $S_1 = S_1^0$ en $S_2 = 0$,

$$\frac{dS_2}{dt} \simeq -\mu_2 S_2 + f(0) S_2.$$

Dus de reproduceerbaarheid voor HIV wordt gegeven door

$$R_0^{\text{VH}} = f(0)/\mu_2.$$

Met (18) is gemakkelijk te verifiëren dat de endemische evenwichtstoestand met hiv maar zonder tuberculose wordt gegeven door

$$\hat{S}_1 = \frac{B(1 - \hat{H})}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}, \quad \hat{S}_2 = \frac{B \hat{H}}{\mu_1(1 - \hat{H}) + \mu_2 \hat{H}}.$$

$\hat{H} = \hat{S}_2/(\hat{S}_1 + \hat{S}_2)$ is de HIV-prevalentie in steady state. Dit is de oplossing voor de vergelijking

$$(1 - \hat{H}) f(\hat{H}) = \mu_2, \quad \hat{H} \in]0, 1[. \quad (19)$$

De linkerkant van (19) is een afnemende functie, die de waarde aanneemt $f(0) = d$ als $\hat{H} = 0$ en de waarde 0 als $\hat{H} = 1$. Dus vergelijking (19) heeft geen oplossing in $]0, 1[$ als $R_0^{\text{VH}} < 1$ en precies een oplossing in $]0, 1[$ als $R_0^{\text{VH}} > 1$.

4.3 HIV en tuberculose

De endemische evenwichtstoestand met tuberculose kan door HIV worden aangetast. Lineariseer het systeem (4) - (6) in de buurt van dit evenwicht en gebruik de notaties van (12). We verkrijgen

$$\begin{aligned}\frac{dS_2}{dt} &\simeq -k_1 S_2 i_1^* - \mu_2 S_2 + f(0) s_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2' S_2 - q_2 E_2) i_1^* - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(0) e_1^* (S_2 + E_2 + I_2), \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq k_1 (p_2 S_2 + q_2 E_2) i_1^* - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(0) i_1^* (S_2 + E_2 + I_2).\end{aligned}$$

Dus de reproduceerbaarheid r_0^{VIH} voor HIV geïntroduceerd in een populatie met endemische tuberculose is de spectrale straal van de matrix

$$f(0) \begin{pmatrix} s_1^* & s_1^* & s_1^* \\ e_1^* & e_1^* & e_1^* \\ i_1^* & i_1^* & i_1^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} k_1 i_1^* + \mu_2 & 0 & 0 \\ -k_1 p_2' i_1^* & k_1 q_2 i_1^* + a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ -k_1 p_2 i_1^* & -k_1 q_2 i_1^* - a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}^{-1}. \quad (20)$$

Deze matrix heeft rang 1, daarom is de spectrale straal gelijk aan het spoor. Dus we krijgen

$$r_0^{\text{VIH}} = f(0) (s_1^* \tau_{S_2} + e_1^* \tau_{E_2} + i_1^* \tau_{I_2}).$$

τ_{S_2} , τ_{E_2} en τ_{I_2} zijn complexe uitdrukkingen met een simpele interpretatie. Bijvoorbeeld, τ_{S_2} is de levensverwachting van een persoon vanaf het moment dat ze de coupé betreden S_2 (in het gelineariseerde model). Met name, τ_{S_2} , τ_{E_2} en τ_{I_2} zijn allemaal strikt minder dan $1/\mu_2$ als $m_2 > \mu_2$ (zoals het hoort). Dus we hebben

$$r_0^{\text{VIH}} < R_0^{\text{VIH}}.$$

Het is niet verrassend dat de verwachting van het aantal secundaire gevallen veroorzaakt door een "gemiddelde" hiv-positieve persoon in een populatie met endemische tuberculose lager is dan in een populatie zonder tuberculose, aangezien actieve tuberculose het leven van zo iemand verkort.

Evenzo kan het endemische evenwicht met hiv worden aangetast door tuberculose. Vergelijk vergelijkingen (2) - (3) - (5) - (6) dichtbij $(\widehat{S}_1, 0, 0, \widehat{S}_2, 0, 0)$. We definiëren

$$\widehat{P} = \widehat{S}_1 + \widehat{S}_2, \quad \widehat{s}_1 = \widehat{S}_1 / \widehat{P} = 1 - \widehat{H}, \quad \widehat{s}_2 = \widehat{S}_2 / \widehat{P} = \widehat{H}.$$

We verkrijgen

$$\begin{aligned}\frac{dE_1}{dt} &\simeq p_1' \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_1 + \mu_1) E_1 + b_1 I_1 - f(\widehat{H}) \widehat{H} E_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &\simeq p_1 \widehat{s}_1 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_1 + m_1) I_1 + a_1 E_1 - f(\widehat{H}) \widehat{H} I_1, \\ \frac{dE_2}{dt} &\simeq p_2' \widehat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (a_2 + \mu_2) E_2 + b_2 I_2 + f(\widehat{H}) \widehat{H} E_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &\simeq p_2 \widehat{s}_2 (k_1 I_1 + k_2 I_2) - (b_2 + m_2) I_2 + a_2 E_2 + f(\widehat{H}) \widehat{H} I_1.\end{aligned}$$

Dus de reproduceerbaarheid r_0^{TB} voor tuberculose geïntroduceerd in een populatie met HIV die endemisch is, is de spectrale straal van de matrix $M N^{-1}$, met

$$M = \begin{pmatrix} 0 & p_1' k_1 \widehat{s}_1 & 0 & p_1' k_2 \widehat{s}_1 \\ 0 & p_1 k_1 \widehat{s}_1 & 0 & p_1 k_2 \widehat{s}_1 \\ 0 & p_2' k_1 \widehat{s}_2 & 0 & p_2' k_2 \widehat{s}_2 \\ 0 & p_2 k_1 \widehat{s}_2 & 0 & p_2 k_2 \widehat{s}_2 \end{pmatrix} \quad (21)$$

en

$$N = \begin{pmatrix} a_1 + \mu_1 + f(\widehat{H}) \widehat{H} & -b_1 & 0 & 0 \\ -a_1 & b_1 + m_1 + f(\widehat{H}) \widehat{H} & 0 & 0 \\ -f(\widehat{H}) \widehat{H} & 0 & a_2 + \mu_2 & -b_2 \\ 0 & -f(\widehat{H}) \widehat{H} & -a_2 & b_2 + m_2 \end{pmatrix}.$$

Het lijkt erop dat r_0^{TB} kan groter of kleiner zijn dan R_0^{TB} volgens de numerieke waarden van de parameters.

Stel dat dat realistisch is $q_1 < p_1$, zodat er geen subkritische splitsing is voor het model met tuberculose maar zonder hiv. Deze lineaire stabiliteitsanalyse suggereert het volgende vermoeden:

- de toestand van evenwicht zonder enige ziekte is een wereldwijde aantrekkingskracht van het systeem (1) - (6) als $R_0^{\text{VIH}} < 1$ en $R_0^{\text{TB}} < 1$,
- steady state met endemisch HIV is een wereldwijde aantrekkingskracht als $R_0^{\text{VIH}} > 1$ en $r_0^{\text{TB}} < 1$,
- de toestand van evenwicht met endemische tuberculose is een wereldwijde aantrekkingskracht als $R_0^{\text{TB}} > 1$ en $r_0^{\text{VIH}} < 1$,
- in de andere gevallen is er een toestand van endemisch evenwicht met zowel hiv als tuberculose, die numeriek moet worden berekend en een wereldwijde aantrekkingskracht heeft.

Omdat $R_0^{\text{VIH}} > r_0^{\text{VIH}}$ biedt het vierde geval eigenlijk maar twee mogelijkheden:

- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$, $R_0^{\text{TB}} > 1$ en $r_0^{\text{VIH}} > 1$. Er zijn evenwichtstoestanden met alleen HIV en alleen met tuberculose, maar elke evenwichtstoestand is een zadelpunt.
- $R_0^{\text{VIH}} > 1$, $r_0^{\text{TB}} > 1$ en $R_0^{\text{TB}} < 1$. De staat van evenwicht met alleen HIV bestaat, maar het is een zadelpunt. Er is geen evenwichtstoestand met alleen tuberculose.

5. Parameterwaarden volgens medische literatuur

5.1 Demografische parameters

We namen een natuurlijke sterfte $\mu_1 = 0,02$ per jaar zoals bijvoorbeeld in (Cohen et al., 2006), wat overeenkomt met een levensverwachting van 50 jaar. Het is een beetje pessimistisch, zelfs in een gebied waar de inwoners in een zeer grote armoede leven, zoals de sloppenwijk Zuid-Afrika van onze studie. Het sterftecijfer is 0,0064 per jaar in (Heymann, 1993), 0,0081 per jaar in (Guwatudde et al., 2004) en 0,0167 per jaar in (Raimundo et al., 2002). Merk op dat de sterftecijfers in (Guwatudde et al., 2004; Heymann, 1993) overeenkomen met veel te hoge levensverwachtingen.

We kozen voor geboortes B om een totale populatie in evenwicht te hebben zonder ziekte ($S_1 = B/\mu_1$) van 10.000, de geschatte grootte van de sloppenwijk (Lawn et al., 2006a). Dus $B = 200$ per jaar.

5.2 HIV-parameters voor mensen die niet zijn geïnfecteerd met *M. tuberculosis*

We namen voor de sterfte van HIV-positieve mensen $\mu_2 = 0,1$ per jaar zoals in (Cohen et al., 2006) een gemiddelde overleving van 10 jaar hebben. Deze sterfte was 0,13 per jaar in (Heymann, 1993) en in (Guwatudde et al., 2004), volgens een onderzoek in Oeganda (Nunn et al., 1997). Schulzer et al. (1992) ging uit van een vaste overlevingstijd van tien jaar.

5.3 Parameters van tuberculose voor hiv-negatieve mensen

De parameters voor progressie naar actieve tuberculose, p_1 en a_1 . Er is al vermeld dat de snelheid van progressie naar actieve tuberculose een afnemende functie is van de tijd sinds infectie. Gebruikmakend van gegevens uit Nederland voor de periode 1951-1970 (Sutherland et al., 1982) schatten mannen een jaarlijks risico van 5% op het ontwikkelen van primaire tuberculose gedurende de vijf jaar na infectie en 0,025% jaarlijks risico van reactivering na vijf jaar. Voor vrouwen waren de cijfers 6% en 0,002%. (Vynnycky and Fine, 1997) deed een soortgelijk onderzoek met gegevens uit Engeland en Wales voor de periode 1953-1988. Voor personen ouder dan 20 jaar was de schatting voor het cumulatieve risico gedurende de eerste vijf jaar 14%, met een risico van ongeveer 8% in het eerste jaar, 3% in het tweede jaar, 1% in het derde jaar. Het risico van reactivering daarna was 0,03% per jaar. Voor personen onder de 10 en 15 jaar was het cumulatieve risico voor de eerste vijf jaar respectievelijk 4% en 9%, terwijl het risico op reactivering dicht bij 0 en 0,015% per jaar lag. Merk op dat het cumulatieve risico gedurende de eerste vijf jaar in (Sutherland et al., 1982) ongeveer 25% is, aanzienlijk meer dan de 14% in (Vynnycky en Fine, 1997).

Ons model omvat niet de tijd sinds infectie, maar gaat ervan uit dat een bepaald deel van de nieuwe infecties onmiddellijk tuberculose ontwikkelt, terwijl de rest een latente fase ingaat waar de snelheid van progressie naar actieve tuberculose constant is. Aangenomen wordt, zoals in de meer recente schattingen van (Vynnycky en Fine), dat $p_1 = 11\%$ (de schatting voor het cumulatieve risico gedurende de eerste twee jaar) en $a_1 = 0,03\%$ per jaar.

Gezien natuurlijke sterfte μ_1 eerder gekozen, komen deze parameterwaarden overeen met een waarschijnlijkheid van progressie van latente tuberculose naar actieve tuberculose

$$a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 1,5\%,$$

en een totale kans op het ontwikkelen van actieve tuberculose na infectie met *M. tuberculosis*

$$p_1 + a_1/(a_1 + \mu_1) \simeq 12,5\%.$$

Het is echter niet zeker dat schattingen van parameters voor de progressie van tuberculose bij de Britten van toepassing zijn op Afrikanen die onder zeer verschillende omstandigheden leven. We hebben meer gegevens nodig over dit onderwerp.

Ter vergelijking: het percentage hiv-negatieve mensen dat snel overgaat op actieve tuberculose was

- 5% in (Schulzer et al., 1992) (het eerste jaar; geen referentie),
- 5% in (West en Thompson, 1997) (na een korte vertraging van ongeveer een jaar; geen referentie),
- 5% in (Guwatudde et al., 2004) (onmiddellijke progressie; geen referentie),
- 5% per jaar in (Raimundo et al., 2002) (constant risico; geen referentie),
- 7% in (Dowdy et al., 2006) (onmiddellijke progressie; van (Veening, 1968)),
- 14% in (Cohen et al., 2006) (na een korte vertraging van ongeveer een jaar; volgens (Sutherland et al., 1982) en andere referenties),
- 14% in (Hughes et al., 2006) (in de eerste vijf jaar; daarna (Sutherland et al., 1982; Vynnycky and Fine, 1997) en andere referenties).

Het reactiveringspercentage was

- 0,01% per jaar in (Cohen et al., 2006) (van (Vynnycky and Fine, 1997) en andere referenties),
- 0,074% per jaar in (Guwatudde et al., 2004),
- 0,1% per jaar in (Dowdy et al., 2006)
- 0,1% per jaar in (Hughes et al., 2006) (na vijf jaar infectie, volgens (Vynnycky and Fine, 1997)).

(Schulzer et al., 1992) en (West en Thompson, 1997) gebruiken complexere modellen die rekening houden met de tijd sinds infectie. Let op het verschil tussen de parameterwaarden.

Infectie en herinfectie: q_1/p_1 . (Sutherland et al., 1982) is van mening dat latente infectie met *M. tuberculosis* vermindert het risico op ziekte na herinfectie met 63% voor hiv-negatieve mannen en 81% voor hiv-negatieve vrouwen. (Vynnycky en Fine, 1997) vindt een risicoreductie van 16% bij hiv-negatieve adolescenten en 41% bij hiv-negatieve volwassenen. Het model van (Cohen et al., 2006) veronderstelt een risicoverlaging van 65% voor HIV-negatieve mensen, volgens (Sutherland et al., 1982; Vynnycky and Fine, 1997). (Dowdy et al., 2006) gaat uit van een vermindering van 72% voor HIV-negatieve en recentelijk HIV-positieve mensen, volgens (Sutherland et al., 1982). Deze twee studies volgen de resultaten van (Sutherland et al., 1982) in plaats van de meer recente resultaten van (Vynnycky en Fine, 1997). We geven er de voorkeur aan om een gemiddelde van de waarden van (Vynnycky en Fine, 1997) te gebruiken. We veronderstellen dat $q_1/p_1 = 0,7$. Dit komt overeen met een vermindering van 30% van het risico voor HIV-negatieve mensen.

Sterfte m_1 en het natuurlijke genezingspercentage β_1 . Gegevens over onbehandelde sterfte aan tuberculose dateren uit de tijd dat er geen effectieve behandeling was, in het begin van de twintigste eeuw. De kans om te sterven [$m_1/(m_1 + \beta_1)$] was toen ongeveer 50%. Dit is de schatting die is gerapporteerd in (Murray et al., 1990). (Corbett et al., 2003b, Tabel 1) schat dat de ziekte voor HIV-negatieve mensen die niet worden behandeld voor tuberculose [$1/(m_1 + \beta_1)$] duurt ongeveer 2 jaar. Deze twee schattingen voor $1/(m_1 + \beta_1)$ en $m_1/(m_1 + \beta_1)$ geven $m_1 = 0,25$ per jaar en $\beta_1 = 0,25$ per jaar. Dit zijn de waarden die we aannemen voor ons model. Een ander model ging uit van een sterfte van 35% na een jaar (Heymann, 1993, p. 407). Onder de modellen die verschillende sterfte namen voor onbehandelde tuberculose-gevallen die infectieus of niet-infectieus zijn, waren de sterfte respectievelijk 0,3 en 0,2 per jaar (Cohen et al., 2006), of 35% en 10% na een jaar (Dowdy et al., 2006). (Cohen et al., 2006) gingen ervan uit dat de mate waarin HIV-negatieve gevallen van onbehandelde tuberculose terugkeren naar het latente stadium [β_1] was 0,2 per jaar. Al deze waarden zijn niet ver verwijderd van de waarden die we hebben gekozen.

5.4 Parameters met zowel hiv als tuberculose

Het besmettelijkheidsquotiënt k_2/k_1 . Tuberculosegevallen die hiv-positief zijn, zijn gemiddeld minder besmettelijk dan die welke hiv-negatief zijn, aangezien extrapulmonale tbc vaker voorkomt bij mensen met hiv. Modellen splitsen de compartimenten voor actieve tbc-gevallen vaak in twee (hiv-negatief of hiv-positief), met een subcompartiment voor besmettelijke tbc en een subcompartiment voor niet-infectieuze tbc. De percentages besmettelijke hiv-negatieve en hiv-positieve tbc-gevallen waren 50% en 40% in (Schulzer et al., 1992), 57% en 50% in (Guwatudde et al., 2004), 45% en 30% in (Cohen et al., 2006). In ons model maken we geen onderscheid tussen gevallen van infectieuze tuberculose en gevallen die dat niet zijn. We gebruiken gemiddelde besmettelijkheid k_1 voor alle seronegatieve tbc-gevallen en matige infectiviteit k_2 voor alle hiv-positieve tbc-gevallen. Gezien de structuur van ons model, kan rekening worden gehouden met het verschil in infectiviteit door een geschikte waarde voor het quotiënt te kiezen k_2/k_1 . Bij de numerieke waarden van (Cohen et al., 2006) wordt aangenomen dat $k_2/k_1 = 30/45 = 2/3$.

Het tempo van progressie a_2 tot actieve tuberculose voor mensen met hiv. Net als bij hiv-negatieve mensen, hangt de snelheid van progressie naar actieve tbc af van de tijd sinds de infectie, maar ook van het stadium van de hiv-infectie. Ons model maakt echter geen onderscheid tussen stadia van HIV-infectie. We zullen daarom tevreden zijn met schattingen die gemiddelden zijn over alle fasen. Voor hiv-positieve drugsgebruikers in de Verenigde Staten (Selwyn et al., 1989 en 1992)

werd een gemiddeld progressiepercentage gevonden tussen 0,079 en 0,097 per jaar. In Kaapstad (Badri et al., 2002) werd een gemiddelde incidentie van tuberculose (inclusief reactivering, snelle progressie en herinfectie) van 0,097 per jaar gevonden. Maar de incidentie van tuberculose bereikte 0,24 per jaar onder mensen met hiv in stadia 3 en 4 volgens de WHO (Badri et al., 2002). Vervolgens (Selwyn et al., 1989 en 1992), nemen we aan dat de reactiveringssnelheid van ons model is $a_2 = 0,08$ per jaar, wat ook lijkt te stroken met gegevens van (Badri et al., 2002). (Heymann, 1993) gebruikte ook de schatting van (Selwyn et al., 1989 en 1992) in zijn model. Andere studies gebruikten 0,0074 per jaar (Guwatudde et al., 2004) (uitgaande van een vertienvoudiging vergeleken met hiv-negatieve mensen), 0,05 per jaar (Raimundo et al., 2002) of 0,17 per jaar (Cohen et al., 2006) (zonder referentie). (Schulzer et al., 1992) gebruikten een ingewikkelder model dat onderscheidt of infectie met *M. tuberculosis* voor of na infectie met HIV plaatsvond. Let nogmaals op het verschil tussen de parameterwaarden.

Infectie en herinfectie: q_2/p_2 . Er zijn weinig gegevens over herinfectie voor hiv-positieve mensen. Bij de tuberculose-epidemie die werd bestudeerd in (Di Perri et al., 1989), ontwikkelde geen van de vier personen die al een positieve tuberculinetest hadden, tuberculose. (Cohen et al., 2006, supplement, tabel 2) gaat uit van een risicoreductie van 25% voor HIV-positieve mensen (zonder referentie). (Dowdy et al., 2006) gaat uit van een reductie van 25% voor mensen met aids (na (Currie et al., 2003)). Aangenomen wordt hier zoals in (Cohen et al., 2006) dat $q_2/p_2 = 0,75$. Maar er zijn meer gegevens nodig voor bevestiging. Bedenk dat we dat aannamen $q_1/p_1 = 0,7$ voor HIV-negatieve mensen.

Sterfte m_2 en het natuurlijke genezingspercentage β_2 . Sterfte voor hiv-positieve tbc-gevallen [m_2] was 0,325 per jaar in (Guwatudde et al., 2004) (na Elliott et al., 1995) en 1,0 per jaar in (Cohen et al., 2006) (na (Nunn et al., 1997)) voor zowel infectieuze als niet-infectieuze tuberculose. De snelheid waarmee onbehandelde en hiv-positieve tbc-gevallen terugkeren naar een latent stadium [β_2] was 0,1 per jaar in (Cohen et al., 2006). Voor ons model gebruiken we nog steeds de gegevens van (Corbett et al., 2003b, tabel 1): de gemiddelde duur van de ziekte voor seropositieve gevallen van onbehandelde tuberculose [$1/(m_2 + \beta_2)$] is 0,5 jaar. In dezelfde referentie wordt de kans op overlijden [$m_2/(m_2 + \beta_2)$] is 81% voor infectieuze tuberculose (35% van alle gevallen) en 76% voor niet-infectieuze tuberculose (65% van alle gevallen): het gewogen gemiddelde wordt gebruikt, dat bijna 80% is. Deze twee schattingen voor $1/(m_2 + \beta_2)$ en $m_2/(m_2 + \beta_2)$ geven $m_2 = 1,6$ per jaar en $\beta_2 = 0,4$ per jaar.

6. Schatting van de andere parameters uit Zuid-Afrikaanse gegevens

Verhoudingen van behandelingssucces, ε_1 en ε_2 . Het aandeel succesvolle behandelingen is ongeveer 80% (Wood et al., 2007). We nemen deze waarde voor ε_1 en ε_2 .

Detectiepercentages γ_1 en γ_2 . (Wood et al., 2007) geeft aan dat in 2005 259 gevallen van tuberculose werden gemeld bij volwassenen (leeftijd ≥ 15); 66% van de geteste personen op HIV was HIV-positief. De volwassen populatie was dat jaar ongeveer 10.400. Daarnaast hadden 12 van een populatie van de populatie van 762 volwassenen niet-gediagnosticeerde tuberculose (3 hiv-negatief en 9 hiv-positief). De volgende relaties zijn daarom naar verwachting waar:

$$\gamma_1 I_1^{\text{adulte}} \simeq 34\% \times 259, \quad I_1^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 3/762, \quad (22)$$

$$\gamma_2 I_2^{\text{adulte}} \simeq 66\% \times 259, \quad I_2^{\text{adulte}} \simeq 10\,400 \times 9/762. \quad (23)$$

Dit geeft de schattingen $\gamma_1 \simeq 2,2$ per jaar en $\gamma_2 \simeq 1,4$ per jaar. Maar merk op dat aangezien de quotiënten 3/762 en 9/762 klein zijn, de onzekerheid groot is: de binomiale betrouwbaarheidsintervallen op 95% voor de quotiënten 3/762 en 9/762 zijn respectievelijk [0,08% 1,15 %] en [0,54% 2,23%]. Met (22) - (23), het betrouwbaarheidsinterval voor γ_1 is [0.74 10.6] per jaar, en dat voor γ_2 is [0.74 3.0] per jaar. (Corbett et al., 2004) suggereert $\gamma_2 > \gamma_1$. Voor ons model hebben we gekozen

- de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval voor γ_1 , $\gamma_1 = 0,74$ per jaar,
- de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval voor γ_2 , $\gamma_2 = 3,0$ per jaar.

Een van de redenen hiervoor is de recente niet-gepubliceerde gegevens waaruit blijkt dat de mate van infectie met *M. tuberculosis* de afgelopen jaren slechts licht is toegenomen. In onze simulaties ontdekten we dat dit alleen mogelijk is als γ_2 is meerdere malen groter dan γ_1 . De grote toename van het aantal gemelde gevallen van tuberculose moet worden gecompenseerd door een kortere infectieduur om de besmettingssnelheid door *M. tuberculosis* op een relatief laag niveau te houden.

Met deze keuzes krijgen we $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1 \simeq 0,84$ per jaar en $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2 \simeq 2,8$ per jaar. Ter vergelijking: de waarden van b_1 en b_2 voor heel Oeganda in (Guwatudde et al., 2004) waren beide 0,3 per jaar. Maar casusdetectie is waarschijnlijk niet zo goed als in de Zuid-Afrikaanse sloppenwijk van onze studie.

We merken ook op dat de waarschijnlijkheid dat tuberculose wordt opgespoord is

$$\frac{\gamma_1}{m_1 + \beta_1 + \gamma_1} \simeq 60\%, \quad \frac{\gamma_2}{m_2 + \beta_2 + \gamma_2} \simeq 60\%.$$

Hoewel sterfelijkheid m_2 is hoog, de kans op detectie van HIV-positieve gevallen van tuberculose is hetzelfde als die van HIV-negatieve mensen vanwege de hoge waarde van γ_2 hier gebruikt. Bedenk dat het door de WHO gestelde doel voor de detectiekans 70% is. De gemiddelde duur van de ziekte is

$$\frac{1}{b_1 + m_1} \simeq 0,92, \quad \frac{1}{b_2 + m_2} \simeq 0,23$$

jaar. Ter vergelijking: (Corbett et al., 2004) schatte de duur van de ziekte (met positief uitstrijkje) vóór diagnose voor mensen die in Zuid-Afrikaanse mijnen werken: 1,15 jaar voor hiv-negatieve mensen, 0,17 jaar voor mensen met hiv.

Overdrachtssnelheid van *M. tuberculosis* k_1 . Het gemiddelde aantal meldingen van tbc in het decennium vóór 1995 in Zuid-Afrika, dat wil zeggen vóór de stijging van de hiv-prevalentie, bedroeg ongeveer 200 per 100.000 per jaar; zie (Williams en Maher, 2007) en (WHO, 2007, p.184). Het is ook een redelijke schatting voor de sloppenwijk van ons onderzoek, gezien de gegevens in tabel 1. In ons model is het meldingspercentage van tuberculose wanneer er geen hiv is $\gamma_1 i_1^*$. Met vergelijking (13) voor i_1^* kunnen we de enige onbekende parameter schatten die overblijft: k_1 . We verkrijgen $k_1 = 11,4$ per jaar, wat overeenkomt met een meldingspercentage van 203 per 100.000 per jaar. Volgens (Murray et al., 1990) infecteert elke hiv-negatieve persoon met niet-gediagnosticeerde uitstrijkje-positieve tuberculose tussen de 10 en 14 mensen per jaar. Als de uitstrijkpositieve gevallen de helft van alle gevallen vertegenwoordigen, veroorzaakt één geval van seronegatieve tuberculose gemiddeld 5 tot 7 infecties per jaar. Dit bereik van waarden is compatibel met onze schatting $k_1 = 11,4$ per jaar voor het maximale besmettingspercentage in een volledig gezonde populatie. Als bijvoorbeeld $x = 60\%$ van de bevolking al besmet is met *M. tuberculosis*, dan infecteert één geval van actieve tuberculose ongeveer $x k_1$ gezonde mensen per jaar.

De instellingen d , λ en t_0 voor hiv. Laten we de drie vergelijkingen (1) - (3) voor hiv-negatieve mensen en de drie vergelijkingen (4) - (6) voor hiv-positieve mensen optellen. We definiëren $X_1 = S_1 + E_1 + I_1$ en $X_2 = S_2 + E_2 + I_2$. $H = X_2/(X_1 + X_2)$ is de prevalentie van HIV. We krijgen het systeem

$$\frac{dX_1}{dt} = B - \mu_1 X_1 - f(H) H X_1 + (\mu_1 - m_1) I_1, \quad (24)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -\mu_2 X_2 + f(H) H X_1 + (\mu_2 - m_2) I_2. \quad (25)$$

Om een eerste schatting van d , λ en te verkrijgen t_0 , we negeren de termen die bevatten I_1 en I_2 omdat actieve tbc-gevallen slechts een klein deel van de bevolking uitmaken. Het resulterende systeem heeft alleen betrekking op X_1 en X_2 is het formeel identiek aan het systeem (18) voor HIV zonder tuberculose. Laten we nemen $X_1(t_0) = B/\mu_1$ en $X_2(t_0) = 1$. We krijgen hiermee een goede aanpassing aan de hiv-prevalentie in tabel 1 $d = 0,7$ jaar, $\lambda = 5,9$ en $t_0 = 1984$ voor het begin van de hiv-epidemie. Drie parameters zijn nodig en vaak voldoende om te passen bij elke verzameling van toenemende aantallen die ruwweg een logistische curve volgen, zoals hier het geval is. Bedenk dat d , λ en t_0 kan niet afkomstig zijn uit studies over andere plaatsen of regio's.

De parameter p_2 voor snelle progressie tot tuberculose bij hiv-positieve mensen. (Di Perri et al., 1989) bestudeerden een tuberculose-epidemie onder hiv-positieve mensen: na het eerste geval ontwikkelden acht mensen snel tuberculose en zes hadden een nieuwe positieve tuberculinetest, wat suggereert dat $8/14 \simeq 57\%$ pas geïnfecteerde hiv-positieve mensen ontwikkelen primaire tbc. In 1992 (Daley et al. 1992) bestudeerde een vergelijkbare epidemie en vond een aandeel gelijk aan $11/15 \simeq 73\%$. Maar het is mogelijk dat alleen grote epidemieën worden bestudeerd en dat epidemieën met minder gevallen van primaire tuberculose niet worden opgemerkt of geen goed onderwerp zijn voor publicatie. Een vergelijkbare bias zou zijn opgetreden als onze schatting van de waarschijnlijkheid van snelle progressie bij HIV-negatieve mensen was gebaseerd op meldingen van epidemieën zoals (Kline et al., 1995), wat aangeeft $14/41 = 34\%$ primaire tuberculose. Daarom variëren we liever p_2 om de gegevens met betrekking tot het meldingspercentage in tabel 4 aan te passen. Hiertoe werd het systeem (1) - (6) gesimuleerd vanaf de oorspronkelijke toestand

$$S_1(t_0) = S_1^*, \quad E_1(t_0) = E_1^*, \quad I_1(t_0) = I_1^*, \quad S_2(t_0) = 1, \quad E_2(t_0) = I_2(t_0) = 0.$$

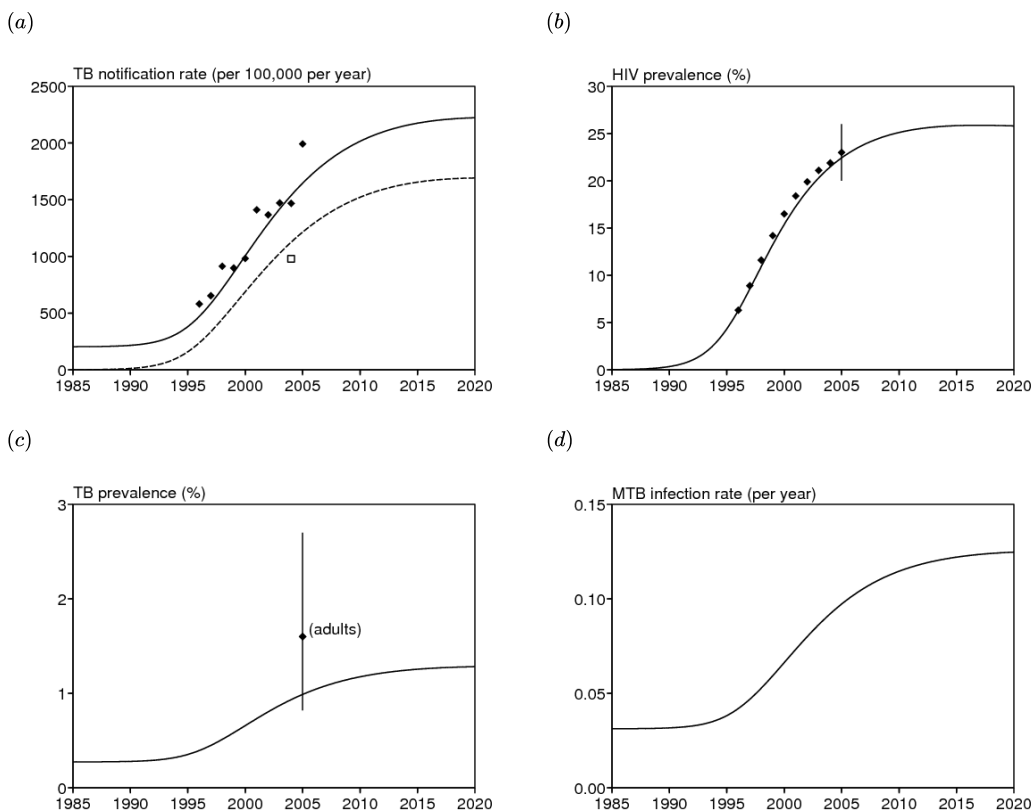
Merk in dit stadium op dat alle parameters in tabel 1 zijn ingesteld, behalve p_2 . De aanpassing geeft $p_2 = 30\%$ (ononderbroken lijn in figuur 2a), bijna driemaal de waarde p_1 voor HIV-negatieve mensen. Merk op dat deze waarde voor p_2 is zelfs lager dan die verregen door de studie van tuberculose-epidemieën bij HIV-positieve mensen (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989). Gezien sterfte μ_2 van mensen met hiv, de schattingen voor a_2 en p_2 komt overeen met een waarschijnlijkheid dat het langzaam evolueert van latente tuberculose naar actieve tuberculose

$$a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 44\%$$

en de kans op het ontwikkelen van actieve tuberculose na infectie met *M. tuberculosis*

$$p_2 + a_2/(a_2 + \mu_2) \simeq 74\%.$$

Ter vergelijking: het percentage hiv-positieve mensen dat snel (ofwel onmiddellijk of binnen een jaar) tot actieve tuberculose evolueerde, bedroeg 20% in (Guwatudde et al., 2004) (zonder referentie), 42% in (Schulzer et al., 1992) (zonder referentie), 67% in (Cohen et al., 2006) (naar (Daley et al., 1992)) en 100% in (West en Thompson, 1997). In modellen met een apart compartiment voor aids zoals (Dowdy et al., 2006) was het percentage 7% voor hiv-positieve mensen zonder aids (hetzelfde als voor hiv-negatieve mensen) en 56% met aids, volgens (Daley et al., 1992; Di Perri, 1989).



Figuur 2. (a) Gegevens en simulatie voor het TB-meldingspercentage. De gestippelde curve toont de bijdrage van mensen met hiv (slechts één datapunt). (b) Gegevens en simulatie voor HIV-prevalentie. (c) Simulatie van de prevalentie van gevallen van actieve tuberculose. Gegevens met het binomiale betrouwbaarheidsinterval van 95% komen overeen met de prevalentie van niet-gediagnosticeerde tuberculose bij volwassenen, die hoger is dan in de algemene bevolking. (d) Infectiegraad met *M. tuberculosis*.

Alle parameterwaarden staan vast en worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6. Numerieke waarden voor modelparameters.

sterfte	μ_1	0,02/jaar	(Cohen et al., 2006)	μ_2	0,1/jaar	(Cohen et al., 2006)
overmatige sterfte	m_1	0,25/jaar	(Corbett et al., 2003b)	m_2	1,6/jaar	(Corbett et al., 2003b)
infecties	k_1	11,4/jaar	aanpassing	k_2	$k_1 \times 2/3$	(Cohen et al., 2006)
primair	p_1	11%	(Vynnycky en Fine, 1997)	p_2	30%	aanpassing
reactivering	a_1	0,0003/jaar	(Vynnycky en Fine, 1997)	a_2	0,08/jaar	(Badri et al., 2002; Selwyn et al., 1989 en 1992)
herinfectie	q_1	$0,7 p_1$	(Vynnycky en Fine, 1997)	q_2	$0,75 p_2$	(Cohen et al., 2006)
genezing	β_1	0,25/jaar	(Corbett et al., 2003b)	β_2	0,4/jaar	(Corbett et al., 2003b)
detectie	γ_1	0,74/jaar	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)	γ_2	3,0/jaar	(Corbett et al., 2004; Wood et al., 2007)
behandeling	ε_1	80%	(Wood et al., 2007)	ε_2	80%	(Wood et al., 2007)
geboorten	B	200 / jaar	(Lawn et al., 2006a)			
contacten	d	0,7/jaar	aanpassing			
preventie	λ	5,9	aanpassing			

Het percentage TB-meldingen dat HIV-positief is. De stippellijn in figuur 2a toont de bijdrage van HIV-positieve mensen aan het aantal meldingen van tuberculose, geproduceerd door simulatie van het volledige model (1) - (6) met de parameters van tabel 6. De curve passeert bijna de enige gegevens beschikbaar (66% van de hiv-positieve mensen onder de gemelde gevallen van tuberculose in 2005 (Wood et al., 2007)). Dit suggereert dat onze parameterschattingen niet onredelijk zijn.

Verificatie van de hypothese die is gebruikt om de parameters voor HIV te schatten d , λ en t_0 . We kunnen controleren of het redelijk was om de voorwaarden inclusief te negeren I_1 en I_2 in (24) - (25). Figuur 2b laat inderdaad zien dat de simulatie van het complete model (1) - (6) met de parameters in tabel 6 nog steeds goed aansluit bij de hiv-gegevens. Merk op dat de gegevens met een binomiaal betrouwbaarheidsinterval van 95% in Figuur 2b overeenkomen met de prevalentie van 23% (174/762) van HIV in de steekproef uit 2005 (Wood et al., 2007).

Andere rondingen. Figuur 2c toont de prevalentie van niet-gediagnosticeerde tuberculose, berekend door het volledige model (1) - (6) te simuleren met de parameters in tabel 6. De gegevens met een binomiaal betrouwbaarheidsinterval van 95% komen overeen met de prevalentie van tuberculose niet gediagnosticeerd bij volwassenen (12/762), die groter moet zijn dan die van de hele bevolking. Figuur 2c suggereert dus ook dat onze schattingen voor de parameters niet onredelijk zijn. Ten slotte tonen we ook het infectiepercentage met *M. tuberculosis* (Figuur 2d), waarover recentelijk gegevens zijn verzameld, maar nog niet zijn gepubliceerd. Onthoud echter dat onze keuzes voor detectiepercentages voor tuberculose, γ_1 en γ_2 , werden beïnvloed door de wetenschap dat het besmettingspercentage niet zo snel was gestegen als het meldingspercentage.

7. Gevoeligheid van evenwichtstoestanden met betrekking tot parameterwaarden

Aangezien alle parameters vast of geschat zijn (tabel 6), observeren we de numerieke resultaten van de wiskundige formules van sectie 4 voor de evenwichtstoestanden. Allereerst de evenwichtstoestand zonder hiv en zonder tuberculose $S_1^0 = 10\,000$. We krijgen ook

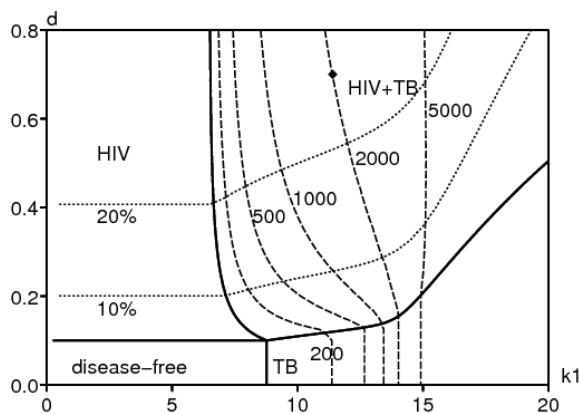
$$R_0^{TB} \simeq 1,3, \quad R_0^{VIH} \simeq 7,0, \quad r_0^{TB} \simeq 1,7, \quad r_0^{VIH} \simeq 5,8.$$

De schatting $R_0^{TB} \simeq 1,3$ ligt dicht bij het interval [0,6 1,2] genoemd in (Murray et al., 1990). Met nationale gegevens over de prevalentie van hiv in prenatale klinieken, (Williams en Gouws, 2001; Williams et al., 2006) een vergelijkbaar resultaat gevonden $R_0^{VIH} \simeq 6,4 \pm 1,6$. Let ook op $r_0^{TB} > R_0^{TB}$: Een "gemiddelde" persoon die pas is geïnfecteerd met *M. tuberculosis*, produceert meer secundaire gevallen als het wordt geïntroduceerd in een populatie zonder tuberculose waar HIV endemisch is dan wanneer het wordt geïntroduceerd in een volledig gezonde populatie. Dit komt omdat deze "gemiddelde" persoon waarschijnlijk hiv-positief is, dus de kans om door te gaan naar actieve tuberculose en anderen te infecteren is groot (het hangt af van de numerieke waarden van verschillende parameters, waaronder a_2 , maar niet de structuur van het model). Tenslotte, $r_0^{VIH} < R_0^{VIH}$, zoals uitgelegd in §4.3. In zekere zin kan worden gezegd dat tuberculose de hiv-epidemie vertraagt.

In de volgende secties bestuderen we de gevoeligheid van de verschillende evenwichtstoestanden met betrekking tot de belangrijkste parameters van het model, namelijk die welke de niet-lineaire termen van het systeem invoeren (1) - (6): de transmissiesnelheden van tuberculose k_1 en k_2 , herinfectieparameters q_1 en q_2 , en de parameters d en λ voor hiv.

7.1 Globaal overzicht van evenwichtstoestanden in het diagram (k_1, d)

Figuur 3 toont een vertakkingsdiagram van evenwichtstoestanden in de parameter ruimte (k_1, d) met behulp van de numerieke waarden in tabel 6, behalve natuurlijk voor k_1 en d , en met een constant quotiënt k_2/k_1 . De zwarte stip bij de lijn 2000 voor het tuberculosepercentage (per 100.000 per jaar) komt overeen met de waarden van k_1 en d in tabel 6. De grenzen tussen de vier gebieden van het vertakkingsdiagram ("ziektevrij", "HIV", "tuberculose" en "HIV + tuberculose") worden verkregen door de vier vergelijkingen op te lossen $R_0^{VIH} = 1$, $r_0^{VIH} = 1$, $R_0^{TB} = 1$ en $r_0^{TB} = 1$ aangaande met k_1 en d . R_0^{VIH} is niet afhankelijk van k_1 en R_0^{TB} is niet afhankelijk van d . Dus de lijn $R_0^{VIH} = 1$ is horizontaal en de lijn $R_0^{TB} = 1$ is verticaal. Lijn $r_0^{VIH} = 1$ scheidt de domeinen "tuberculose" en "HIV + tuberculose". Lijn $r_0^{TB} = 1$ scheidt de domeinen "HIV" en "HIV + tuberculose".



Figuur 3. Vertakkingsdiagram in het vlak (k_1, d) en nivellijnen van het TB-meldingspercentage (lijnen met grote streepjes, 500 betekent 500 per 100.000 per jaar) en HIV-prevalentie (stippellijnen), in stabiele toestand.

Merk op in figuur 3 hoe de contourlijnen voor het TB-meldingspercentage verdraaid zijn wanneer ze de lijn overschrijden $r_0^{VIH} = 1$ van de "tuberculose" -zone tot de "HIV + tuberculose" -zone. Rapportagesnelheden in de buurt van de "herinfectiedrempel" genoemd in sectie 4.1 (bijvoorbeeld de 1000- en 2000-nivellijnen), die volkomen onrealistisch leken zonder hiv, komen nu voor bij kleinere waarden van de overdrachtssnelheid k_1 als de prevalentie van hiv hoog genoeg is. Met $k_1 = 11,4$ per jaar, zoals in tabel 6, stijgt het aantal meldingen van tbc bij steady-state van 200 tot 2000 per 100.000 per jaar, terwijl de hiv-prevalentie stijgt van 0 tot ongeveer 25%.

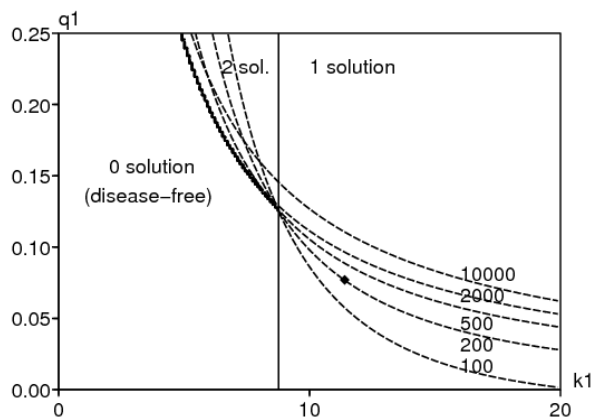
7.2 Evenwichtstoestand met tuberculose maar zonder hiv

De evenwichtstoestand met tuberculose maar zonder hiv wordt aangegeven in de linkerzijde van tabel 7. Dit is het evenwicht dat wordt gebruikt als beginvoorwaarde in de simulaties van het volledige model met zowel hiv als tuberculose. Merk op dat het "Styblo-quotiënt" (voor zowel positieve als negatieve uitstrijkjes) ongeveer 100 is, de waarde die algemeen wordt aanvaard voor HIV-negatieve populaties.

Tabel 7. Kenmerken van endemisch evenwicht met alleen tuberculose (rubriek 4.1) en met zowel tuberculose als HIV (rubriek 4.3).

	alleen tuberculose	tuberculose en HIV
totale populatie	9695	4161
gezond (hiv-negatief) S_1	3904	1112
latente tuberculose (seronegatief) E_1	5764	2029
actieve tuberculose (seronegatief) I_1	27	30
gezond (hiv-positief) S_2	0	208
latente tuberculose (hiv-positief) E_2	0	762
actieve tuberculose (hiv-positief) I_2	0	20
HIV-prevalentie	0	24%
TB-meldingspercentage (/ 100.000 / jaar)	203	2005
HIV-positieve meldingen	0	74%
prevalentie van <i>M. tuberculosis</i>	60%	68%
prevalentie van tuberculose	0,27%	1,2%
<i>M. tuberculosis</i> besmettingspercentage (/ jaar)	3,1%	12%
incidentie van tuberculose (/ 100.000 / jaar)	299	2945
"Styblo-quotiënt"	96	222
reactivering (onder gevallen van tuberculose)	6%	50%
herinfectie (onder tuberculose gevallen)	48%	32%
primaire progressie (onder gevallen van tuberculose)	46%	18%

Figuur 4 laat zien hoe de steady-state met alleen TB verandert als u verandert k_1 en q_1 . Het toont ook de niveaulijnen van het TB-meldingspercentage. De zwarte stip op de niveaulijn 200 per 100.000 per jaar komt overeen met de numerieke waarden van k_1 en q_1 in Tabel 6. Een vergelijkbare figuur, met de hand getekend en zonder de niveaulijnen, is te vinden in (Feng et al., 2000, Figuur 3). Bepaalde lijnen kruisen in de zone van figuur 4 met twee positieve oplossingen. Dit zijn de projecties op het vlak van lijnen getekend op een oppervlak in dimensie 3 met een vouw.

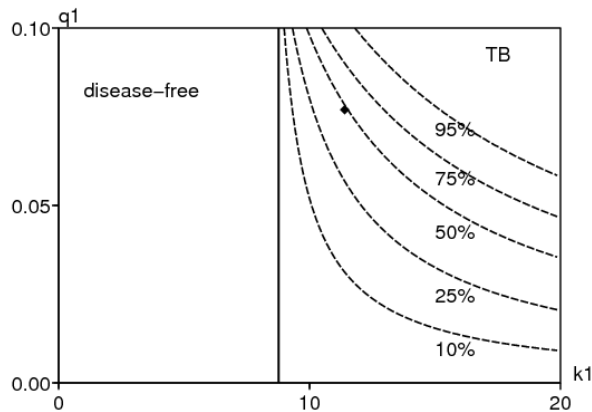


Figuur 4. Alleen tuberculose. Aantal niet-triviale evenwichtstoestanden van het systeem (7) - (9) in de parameterruimte (k_1, q_1) . Er is slechts één oplossing rechts van de verticale lijn, 0 of 2 links. Ook worden de niveaulijnen van het TB-meldingspercentage weergegeven (per 100.000 per jaar, lijnen met streepjes). Sommige lijnen kruisen het gebied met 2 oplossingen.

Numeriek is de drempel waarboven twee niet-triviale evenwichten kunnen bestaan $q_1^* \approx 12,5\%$, wanneer we hebben gekozen $q_1 = 7,7\%$. De andere drempel, die het gebied scheidt waar er 0 of 2 niet-triviale oplossingen zijn van het gebied waar er maar één oplossing is, is $k_1^* \approx 8,8$ per jaar, wanneer we ervoor kozen $k_1 = 11,4$ per jaar. De contourlijnen in Figuur 4 laten zien dat het steady-state TB-meldingspercentage gevoelig is voor veranderingen in q_1 . Dit betekent dat onze schatting in paragraaf 6 van de parameter k_1 moet voorzichtig worden bekeken.

Zoals opgemerkt (Gomes et al., 2004; Singer en Kirschner, 2004) is voor een iets ander model de afhankelijkheid van het TB-meldingspercentage van q_1 is zelfs groter dan een bepaalde "herinfectiedrempel". Zie de opmerkingen aan het einde van de appendix en (Brebán en Blower, 2005; Gomes et al., 2005) voor een bespreking van deze terminologie. Let bijvoorbeeld op de nabijheid tussen de 2000 en 10.000 niveaulijnen in figuur 4. Echter, meldingspercentages dichtbij 2000 per 100.000 per jaar zoals in de sloppenwijk van ons onderzoek (met hiv) behoren al tot de hoogste ooit gerapporteerd in een gemeenschap. Daarom lijkt het onwaarschijnlijk dat de parameterwaarden voor tuberculose in een hiv-vrije gemeenschap boven de "herinfectiedrempel" liggen, zoals gesuggereerd in (Gomes et al., 2004; Singer en Kirschner, 2004).

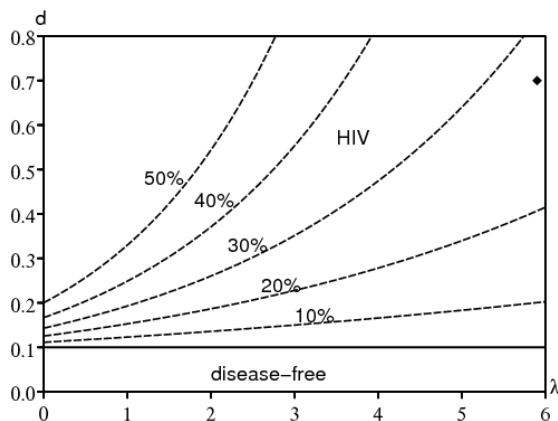
Figuur 5 toont het percentage nieuwe tbc-gevallen als gevolg van herinfectie als functie van k_1 en q_1 . Merk op dat de verticale schaal niet hetzelfde is als in figuur 4. Een zwarte stip geeft de numerieke waarden van aan k_1 en q_1 van tabel 6; het komt overeen met 45% herinfectie bij nieuwe gevallen van tuberculose.



Figuur 5. Alleen tuberculose. Niveaulijnen van het percentage nieuwe gevallen van tuberculose als gevolg van herinfectie in de parameterruimte (k_1, q_1)

7.3 Evenwichtstoestand met hiv maar zonder tuberculose

In ons model wordt de evenwichtstoestand met hiv maar zonder tuberculose gegeven door $\hat{S}_1 \simeq 3450$, $\hat{S}_2 \simeq 1310$ en $\hat{H} \simeq 28\%$. De totale populatie in evenwicht met HIV is minder dan de helft van het evenwicht zonder ziekte S_1^0 omdat we cohorten van B -geboorten per jaar beschouwen en niet de totale reële populatie met zijn inputs en outputs. Figuur 6 toont de gevoeligheid van HIV-prevalentie voor evenwicht met betrekking tot variaties in λ en d . De zwarte stip in de rechterbovenhoek komt overeen met de numerieke waarden van λ en d in tabel 6.



Figuur 6. Alleen HIV. Vertakking diagram in de parameterruimte (λ, d) en evenwichts-HIV-prevalentieniveaus.

7.4 Evenwichtstoestand met zowel hiv als tuberculose

De endemische evenwichtstoestand met zowel hiv als tuberculose kan numeriek worden berekend. Tabel 7 toont de kenmerken. Dit zijn de resultaten die zouden zijn verkregen als de simulaties in figuur 2 waren voortgezet totdat het evenwicht was bereikt. In vergelijking met endemisch evenwicht met alleen tuberculose (linkerkant van tabel 7), werden het aantal meldingen van tuberculose en de incidentie van tuberculose vermenigvuldigd met 10, de prevalentie van tuberculose en het percentage van infectie met 4. De prevalentie van *M. tuberculosis* is slechts licht toegenomen. Reactivering is de belangrijkste weg naar actieve tuberculose geworden. Figuur 3 heeft de gevoeligheid van de hiv-tuberculose steady state al aangetoond.

Leidt de hiv-gerelateerde tuberculose-epidemie tot een verhoogd risico op tuberculose-infectie bij de bevolking, vooral bij hiv-negatieve mensen? Over deze kwestie wordt in de medische literatuur gediscussieerd (Egwaga et al., 2006; Lawn and Wood, 2006a; Williams en Maher, 2007). (Egwaga et al., 2006) ontdekten dat het risico op infectie tussen 1983 en 2003 in Tanzania afnam bij kinderen van 6 tot 14 jaar, ondanks de toenemende populatie-incidentie van hiv-gerelateerde tuberculose. Evenzo vond (Corbett et al., 2003a) geen toename van de incidentie van tuberculose bij hiv-negatieve Zuid-Afrikaanse mijnwerkers. Integendeel, (Lawn and Wood, 2006a) merkte op dat in de Zuid-Afrikaanse sloppenwijk die het onderwerp is van onze studie, het aantal tbc-meldingen onder hiv-negatieve adolescenten is de afgelopen jaren aanzienlijk toegenomen; daarom is het risico op infectie waarschijnlijk ook toegenomen. Dit is wat er in ons model gebeurt: de mate van infectie door *M. tuberculosis* wordt vermenigvuldigd met 4 naarmate de HIV-prevalentie toeneemt van 0 tot het evenwicht van 24%.

8. Beheersmaatregelen

8.1 Gebruik van condooms

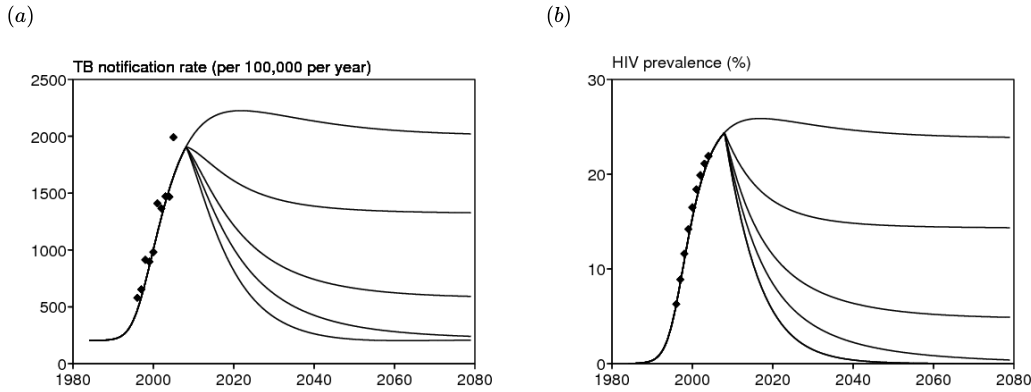
Opmerking met (20) - (21)

- r_0^{VIH} Is evenredig met $f(0) = d$ (de maximale snelheid van HIV-overdracht)
- r_0^{TB} Is evenredig met k_1 (de maximale transmissiesnelheid van tuberculose), met een constant quotiënt k_2/k_1 .

Dus als d tenminste gedeeld wordt door r_0^{VIH} en als de andere parameters constant blijven, dan is de nieuwe r_0^{VIH} zal minder dan 1 zijn en HIV zal op den duur verdwijnen. Evenzo, als k_1 wordt tenminste gedeeld door r_0^{TB} , dan het nieuwe r_0^{TB} zal minder dan 1 zijn en tuberculose zal op lange termijn verdwijnen. In figuur 3 kunnen we, vertrekkend van het zwarte punt dat de werkelijke situatie weergeeft, controleren of k_1 wordt gedeeld door $r_0^{\text{TB}} \simeq 1,7$, dan verhuizen we van de "HIV + tuberculose" zone naar de zone met alleen HIV. Als d wordt gedeeld door $r_0^{\text{VIH}} \simeq 5,8$, dan verhuizen we van de "HIV + tuberculose" zone naar de zone met alleen tuberculose. Afnemen k_1 , moeten we de levensomstandigheden verbeteren. De parameter d neemt af als er meer condooms worden gebruikt.

Figuur 7 toont de impact van een plotselinge daling van de snelheid van HIV-overdracht, van een beginwaarde van d naar een nieuwe waarde d' , over de prevalentie van HIV (Figuur 7b) en ook indirect over het aantal TB-meldingen (Figuur 7a). Impact is een eentonige functie van d' , zoals je zou verwachten. We

kunnen op deze simulaties controleren dat hiv niet op lange termijn verdwijnt, tenzij $d' < d/\tau_0^{\text{VH}} \simeq d/5,8$, dat wil zeggen in de twee simulaties $d' = d/8$ en $d' = 0$ maar niet zo $d' = d$, $d' = d/2$ of $d' = d/4$. In het eerste geval keert het aantal meldingen van tbc uiteindelijk terug naar het niveau van begin jaren tachtig, vóór de introductie van hiv. Het asymptotische gedrag van de snelheid waarmee tuberculose wordt gemeld en de prevalentie van hiv kan ook rechtstreeks worden afgelezen op de niveaulijnen van figuur 3. Maar de snelheid waarmee deze evenwichtstoestanden worden bereikt, wordt alleen in figuur gezien. 7.



Figuur 7. Plotselinge toename condoomgebruik in 2008: de maximale transmissiesnelheid d wordt d' . De verschillende curven komen van boven naar beneden overeen met $d' = d$, $d' = d/2$, $d' = d/4$, $d' = d/8$ en $d' = 0$. (a) Meldingspercentage voor tuberculose. (b) Prevalentie van HIV.

Bij afwezigheid van interventie (Figuur 7, $d' = d$), merk in de simulatie op dat de piek voor HIV-prevalentie ongeveer tegelijkertijd met de piek voor het TB-meldingspercentage optreedt. Dit lijkt niet onvereenigbaar te zijn met gegevens uit Kenia (Currie et al., 2005, figuur 1), wat een vertraging van meerdere jaren suggereert tussen de opkomst van hiv en die van tuberculose. Een reden voor zo'n vertraging zou kunnen zijn dat gevallen van actieve tuberculose vaker voorkomen in de late stadia van hiv-infectie. De gegevens uit de Zuid-Afrikaanse sloppenwijk laten echter geen duidelijke vertraging zien. Ons model met slechts twee compartimenten voor HIV (seronegatief / seropositief) past redelijk goed bij de gegevens voor tuberculose en HIV, hoewel er geen vertraging is.

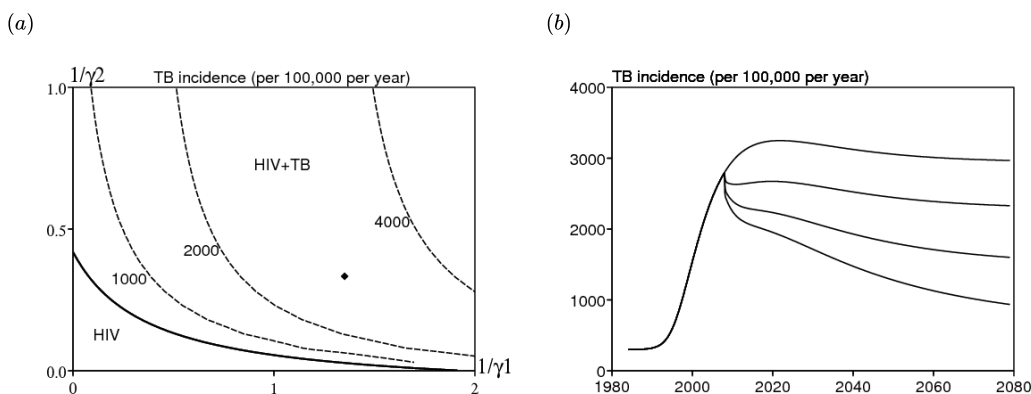
Ten slotte moet worden vermeld dat eind 2006 in Zuid-Afrika een grootschalige promotiecampagne voor het gebruik van condooms op televisie is begonnen. In principe moet het mogelijk zijn om gegevens op te halen over het aantal condooms dat de bevolking van de sloppenwijk heeft gekocht en om te controleren of het gedrag is veranderd.

8.2 Detectie van tuberculose

De mogelijkheid om de detectiepercentages voor tuberculose te verhogen, wordt nu overwogen (γ_1 en γ_2) en de slaagkans van een behandeling (ε_1 en ε_2). Voor de sloppenwijk kan dit worden bereikt door actief te zoeken naar tuberculose-gevallen in plaats van te wachten tot ze naar de kliniek komen. De bovenstaande vier parameters komen alleen via combinaties in het systeem van differentiaalvergelijkingen (1) - (6) $b_1 = \beta_1 + \gamma_1 \varepsilon_1$ en $b_2 = \beta_2 + \gamma_2 \varepsilon_2$. Je moet echter voorzichtig zijn, want γ_1 en γ_2 vallen binnen de uitdrukking van het aantal meldingen van tuberculose ($\gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2$). Als we toenemen γ_1 of γ_2 kan het TB-meldingspercentage bij steady-state alleen stijgen en beginnen te dalen γ_1 of γ_2 is groot genoeg. Het is niet gepast om het TB-meldingspercentage als maatstaf te nemen voor de ernst van de situatie wanneer het detectiepercentage verandert. In plaats daarvan wordt de incidentie van tbc gebruikt.

Figuur 8a toont het vertakkingsdiagram en de contourlijnen van de incidentie van tuberculose in de parameter ruimte ($1/\gamma_1, 1/\gamma_2$), met de numerieke waarden van tabel 6 voor de andere parameters. γ_1 en γ_2 kom niet tussen in de formule voor R_0^{VH} . De evenwichtstoestand met endemisch hiv is er dus nog steeds. Kan deze toestand door tuberculose worden doorbroken? Het antwoord wordt gegeven door de vergelijking $r_0^{\text{TB}} = 1$, een impliciete vergelijking voor γ_1 en γ_2 weergegeven door een dikke zwarte lijn die "HIV + tuberculose" in de linker benedenhoek van Figuur 8a. De waarden van γ_1 en γ_2 in tabel 6 komen overeen met het zwarte punt in de figuur.

Figuur 8b toont de impact van een plotselinge toename van het detectiepercentage van tuberculose γ_2 voor mensen met hiv. Dit heeft bijna geen invloed op de curve voor HIV-prevalentie. Dus we laten het niet zien. Natuurlijk neemt de incidentie van tuberculose monotoon af naarmate het detectiepercentage toeneemt.



Figuur 8. Verhoogd TB-detectiepercentage: (a) Vertakkingsdiagram ($1/\gamma_1, 1/\gamma_2$) en tuberculose incidentie niveau lijnen. (b) Incidentie van tuberculose als functie van de tijd, met een plotselinge toename van het opsporingspercentage van tuberculose voor hiv-positieve mensen in 2008. De parameter γ_2 wordt van boven naar beneden vervangen door $\gamma_2, 2\gamma_2, 4\gamma_2$ of $8\gamma_2$.

8.3 Profylactische behandeling met isoniazide

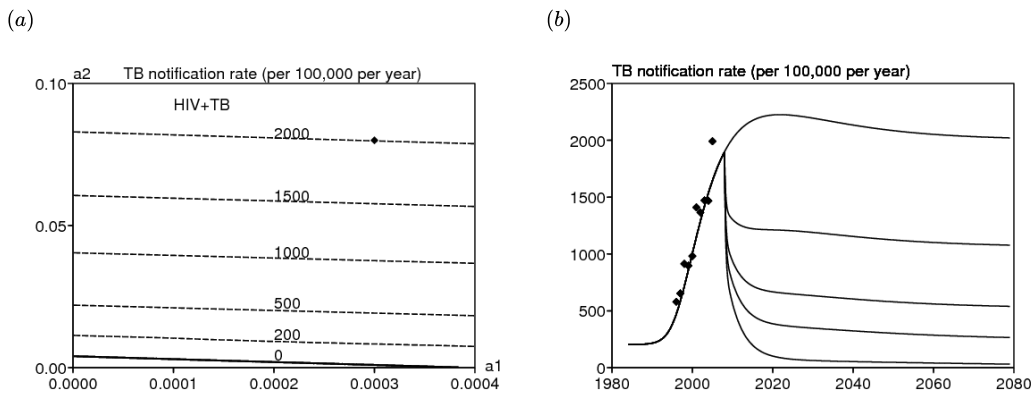
Deze behandeling vermindert

- a_1 indien toegepast op HIV-negatieve mensen
- a_2 indien toegepast op mensen met hiv.

Deze parameters maken geen deel uit van de formule voor R_0^{VH} . Dus HIV is nog steeds aanwezig en de vraag is of tuberculose kan worden gestopt in aanwezigheid van HIV: de drempel wordt gegeven door $r_0^{\text{TB}} = 1$. De bijbehorende curve is te vinden onderaan Figuur 9a, als een niveaulijn 0. De niveaulijnen van het TB-meldingspercentage in het diagram (a_1, a_2) zijn bijna horizontaal (Figuur 9a). Profylaxe voor mensen met hiv heeft dus een veel grotere impact op het aantal TB-

meldingen dan profylaxe voor mensen met hiv. De waarden van a_1 en a_2 in tabel 6 komen overeen met het zwarte punt in figuur 9a, nabij de niveaulijn 2000 voor 100.000 per jaar.

Figuur 9b toont de invloed van een plotselinge daling van de voortgangssnelheid a_2 voor hiv-positieve mensen als gevolg van profylactische behandeling met isoniazide. Dit heeft bijna geen invloed op de hiv-prevalentiecurve; dus we laten het niet zien. De steady-state TB-meldingssnelheid neemt monotoon af wanneer a_2 neemt af.



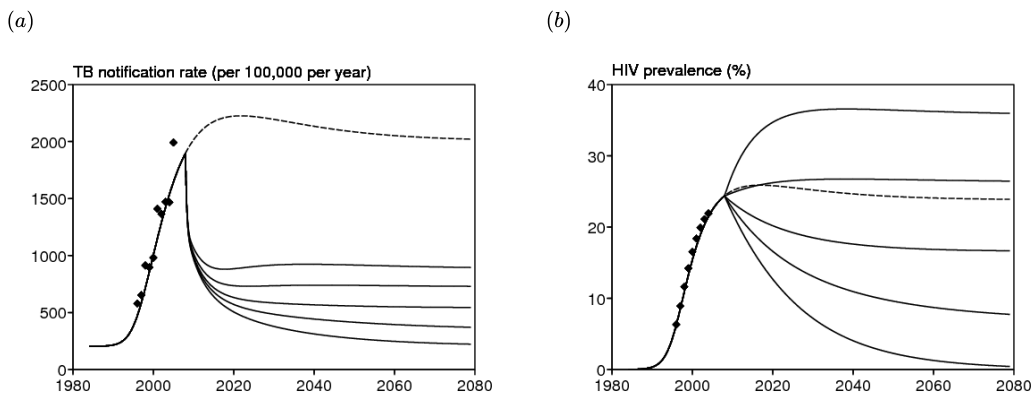
Figuur 9. Profylactische behandeling met isoniazide voor mensen met hiv, die afneemt a_2 : (a) vertakkingsdiagram in de parameter ruimte (a_1, a_2) en nivellijnen van het TB-meldingspercentage, in stabiele toestand. (b) Meldingssnelheid van tuberculose als functie van de tijd. Aanname: vanaf 2008, a_2 wordt van boven naar beneden $a_2, a_2/2, a_2/4, a_2/8$ of 0.

8.4 Antiretrovirale middelen

We bekijken nu de mogelijke impact van antiretrovirale behandeling, meer bepaald drievoudige therapie. Ze verminderen de viral load en daarmee ook de d transmissieparameter voor hiv. Maar ze verhogen ook de levensverwachting van mensen met hiv door te verlagen μ_2 en m_2 (natuurlijk niet onder natuurlijke sterfte μ_1), waardoor het aantal mensen met hiv toeneemt en de overdracht van hiv wordt bevorderd. Deze twee effecten zijn tegengesteld. De impact op HIV op populatieniveau is daarom niet duidelijk en hangt af van de amplitude waarmee de drie parameters veranderen onder invloed van antiretrovirale middelen. Antiretrovirale middelen verminderen ook gemiddeld de snelheid waarmee gelijktijdig geïnfecteerde mensen actieve tuberculose ontwikkelen, maar niet tot hetzelfde niveau als HIV-negatieve mensen die besmet zijn met tuberculose (Badri et al., 2002; Wilson; Lawn et al., 2005a en 2005b; Lawn and Wood, 2006b), en zelfs als een 'immuunreconstructie'-ziekte juist kan toenemen a_2 tijdens de eerste maanden van antiretrovirale therapie (Lawn et al., 2008). Nogmaals, het effect van antiretrovirale middelen op tuberculose is niet duidelijk omdat mensen met hiv op antiretrovirale middelen langer leven. Kwantitatief hebben studies in Zuid-Afrika (Badri et al., 2002; Lawn et al., 2005b) en Brazilië (Miranda et al., 2007) aangetoond dat antiretrovirale middelen met 80% afnemen a_2 , dat wil zeggen, ze verdelen a_2 door 5. Met $a_2 = 0,08$ per jaar zonder antiretrovirale middelen geeft dit $a_2 = 0,016$ per jaar met antiretrovirale middelen. Het is nog steeds 50 keer meer dan $a_1 = 0,0003$ per jaar voor hiv-negatieve mensen. Een ander rapport (Lawn et al., 2006) noemt een risico dat 5 tot 10 keer hoger is na drie jaar antiretrovirale middelen in vergelijking met hiv-negatieve mensen. Verder wordt aangenomen dat

- μ_2 wordt gedeeld door 2 onder invloed van antiretrovirale middelen, wat geeft $\mu_2 = 0,05$ per jaar in plaats van 0,1 per jaar, altijd boven natuurlijke sterfte $\mu_1 = 0,02$ per jaar; de nieuwe levensverwachting voor hiv-positieven op antiretrovirale middelen is 20 jaar;
- m_2 wordt gedeeld door 2 onder invloed van antiretrovirale middelen: $m_2 = 0,8$ per jaar, terwijl $m_1 = 0,25$ per jaar.

Er worden verschillende gevallen overwogen voor de hiv-transmissieparameter d (figuur 10), ervan uitgaande dat 100% van de mensen met hiv vanaf 2008 onmiddellijk antiretrovirale middelen krijgt, ongeacht het aantal CD4 (een variabele die niet is opgenomen in ons model). Deze hypothese is natuurlijk erg optimistisch en vereist dat de hele volwassen populatie van de sloppenwijk op hiv wordt getest. Merk ook op dat in de praktijk en in meer realistische modellen bepaalde factoren een vertraagde start van antiretrovirale middelen kunnen bevorderen (Lawn and Wood, 2007). Met onze parameterwaarden vinden we een verlaging van het aantal meldingen van tuberculose, zelfs in het geval dat antiretrovirale middelen geen invloed hebben op de parameter d (Figuur 10a, continue curve van boven). Dit geval zou leiden tot een toename van de prevalentie van hiv (Figuur 10b, continue curve van boven). De gevallen waar $d' = d/2$ en $d' = d/4$ zijn waarschijnlijk realistischer, aangezien een vermindering van de overdracht van hiv wordt verwacht als iedereen zijn hiv-status kent. In deze gevallen, en in de veronderstelling dat de andere parameterwaarden correct zijn gekozen, neemt de prevalentie van hiv af wanneer $d' = d/4$ maar niet voor $d' = d/2$ (Figuur 10b, 2e en 3e doorlopende curve van boven). De toekomst van HIV-prevalentie is dus onzeker. Maar met een progressiepercentage a_2 verlaagd met 80% en een levensverwachting $1/\mu_2$ vermenigvuldigd met 2, lijkt het erop dat antiretrovirale middelen het aantal meldingen van tuberculose aanzienlijk verminderen, zelfs als het reactiveringspercentage voor hiv-positieve mensen meerdere malen hoger is dan dat van hiv-negatieve mensen.



Figuur 10. Antiretrovirale middelen. (a) Aantal meldingen van tuberculose als functie van de tijd. (b) Prevalentie van HIV als functie van tijd. Hypothese: 100% van de mensen met hiv krijgt vanaf 2008 antiretrovirale middelen. De parameter μ_2 is vervangen door $\mu_2/2$, m_2 door $m_2/2$, a_2 door $a_2/5$, terwijl de parameter d is vervangen door $d, d/2, d/4, d/8$ of 0 (van boven naar beneden). De stippellijn toont de zaak zonder tussenkomst.

Antiretrovirale middelen komen sinds 2006 steeds meer voor in de sloppenwijk. Maar het is nog te vroeg om te begrijpen wat de impact ervan is geweest op de epidemieën van hiv en tuberculose.

9. Conclusie

Dit werk is een eerste poging om de gelijktijdige epidemieën van hiv en tuberculose in een sloppenwijk nabij Kaapstad in Zuid-Afrika te modelleren, waarvoor veel gegevens beschikbaar zijn. De grootste moeilijkheid komt van het grote aantal parameters in het model, wat schatting en wiskundige analyse moeilijk maakt. We hebben ervoor gezorgd dat dit aantal zo klein mogelijk is; het was dus mogelijk om een relatief volledige studie van het model te maken met alleen hiv of alleen tuberculose.

We hebben aangetoond dat de subkritische splitsing in ons model met tuberculose alleen onmogelijk was met realistische waarden van de parameters omdat $M. tuberculosis$ een zekere mate van bescherming biedt tegen een snelle progressie naar actieve tuberculose na herinfectie ($q_1 \leq p_1$). Voor zover wij weten, heeft geen enkel model voor tuberculose ooit een subkritische vertakking met realistische waarden van de parameters gepresenteerd, ondanks alle nadruk die op deze mogelijkheid wordt gelegd in de wiskundige artikelen over tuberculose (Feng et al., 2000; Moghadas en Alexander, 2004; Sharomi et al., 2008). Op dit punt zijn we het eens met (Lipsitch en Murray, 2003) en (Singer en Kirschner, 2004).

Wat betreft het volledige model (1) - (6) met zowel hiv als tuberculose, werd de lineaire stabiliteit van het endemische evenwicht met tuberculose of hiv bestudeerd. In het geval $q_1 \leq p_1$, vermoedden we dat er geen subkritische splitsing was voor (1) - (6). Dit punt moet echter wiskundig worden gecontroleerd. Er werden splitsingsdiagrammen getekend met niveaulijnen voor de prevalentie van hiv en het aantal TB-meldingen. Het meest interessante diagram is weergegeven in figuur 3. Het laat zien hoe, voor een vaste waarde van de transmissiesnelheid van tuberculose, de mate van melding van tuberculose bij steady state kan toenemen van 200 tot 2000 per 100.000 per jaar wanneer de HIV-prevalentie stijgt van 0 tot ongeveer 25%.

(Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005; Gomes et al., 2007) benadrukten de rol van de "herinfectiedrempel" in modellen van hiv-vrije tuberculose. In (Gomes et al., 2004, Figuur 3) en (Gomes et al., 2007, Figuur 2) werd deze drempel bereikt toen ongeveer 1% van de bevolking actieve tuberculose had. In de Zuid-Afrikaanse sloppenwijk had 12 / 762 ≈ 1,6% van een steekproef van de bevolking in 2005 niet-gediagnosticeerde actieve tuberculose. Dit zou kunnen suggereren dat er inderdaad populaties zijn die verder gaan dan de "herinfectiedrempel". Het is echter de vraag of populaties met endemische tuberculose maar met een lage HIV-prevalentie de prevalentie van 1% voor actieve tuberculose daadwerkelijk kunnen bereiken. Met andere woorden,

Zelfs in populaties met een hoge HIV-prevalentie lijkt de "herinfectiedrempel" geen belangrijke rol te spelen. Tabel 7 suggereert dat het percentage herinfectie met hiv en tuberculose lager is dan dat wanneer tuberculose alleen is.

Van de onderzochte interventies hebben de meeste een duidelijk positief effect bij het beperken van de epidemieën van hiv en tuberculose: dit is het geval bij het gebruik van condooms, de detectie van tuberculose en profylactische behandeling. De situatie voor antiretrovirale middelen is ingewikkelder. Hoewel de toekomst voor de prevalentie van hiv onzeker is, lijkt het erop dat wijdverbreide toegang tot antiretrovirale middelen zou leiden tot een aanzienlijke daling van het aantal meldingen van tbc. We weten inderdaad uit onderzoeken in Zuid-Afrika en Brazilië dat antiretrovirale middelen de snelheid van progressie van latente tbc naar actieve tbc met ongeveer 80% of een deling door 5 kunnen verminderen. Als hiv-positieve mensen met antiretrovirale middelen ongeveer tweemaal zo lang leven als de 10-jaars gemiddelde overleving van hiv-positieve mensen zonder toegang tot antiretrovirale middelen, dan wordt verwacht dat de incidentie van tbc met 2/5 zal toenemen. Het is een reductie van 60%.

Dit simpele argument kan onjuist zijn als antiretrovirale middelen de prevalentie van hiv en indirect de incidentie van tuberculose verhogen. Onze numerieke resultaten suggereren dat dit niet het geval is. Zelfs in het ergste geval waar de HIV-prevalentie toeneemt als gevolg van de introductie van antiretrovirale middelen (ononderbroken lijn bovenaan figuur 10b), daalt het aantal TB-meldingen aanzienlijk (ononderbroken lijn bovenaan figuur 10a).

Het is moeilijk te zeggen of de waarnemingen uit dit model met parameters aangepast aan deze sloppenwijk in Zuid-Afrika van toepassing zijn op minder dichte regio's met een hoge HIV-prevalentie. We zouden kunnen proberen hetzelfde model te gebruiken en de parameters aan te passen aan lokale gegevens. Helaas zijn betrouwbare gegevens over zowel hiv als tbc schaars. Zo wordt de prevalentie van HIV in Zimbabwe waarschijnlijk niet zo vaak geschat als (Hughes et al., 2006, figuur 5) zou kunnen suggereren [J. Hargrove, persoonlijke communicatie].

Bijkomend bewijs

i_1^+ en i_1^- zijn de twee mogelijk complexe wortels van vergelijking (13), van de vorm

$$(i_1^*)^2 + c_1 i_1^* + c_0 = 0. \quad (26)$$

We zijn alleen geïnteresseerd in positieve wortels, de enige met biologische betekenis. Het bestaan van positieve wortels hangt met name af van de tekenen van de coëfficiënten van (26). We moeten verschillende gevallen onderscheiden:

- De zaak $k_1 > k_1^*$. Omdat $c_0 < 0$, men heeft $i_1^+ \times i_1^- < 0$. Dit gebeurt alleen als $i_1^+ > 0$ en $i_1^- < 0$. Er is dus maar één positieve wortel van (13).
- De zaak $0 < k_1 < k_1^*$ en $0 < k_1 < \tilde{k}_1(q_1)$, met

$$\tilde{k}_1(q_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1} + m_1. \quad (27)$$

In dit geval hebben we $c_1 > 0$. Dus we hebben $i_1^+ + i_1^- < 0$. Maar $i_1^+ \times i_1^- > 0$. Dus dit geval komt alleen voor als i_1^+ en i_1^- zijn beide negatief of als i_1^+ en i_1^- zijn geconjugeerde complexe getallen waarvan het echte deel negatief is. Er is dus geen positieve wortel van (13). Let daar op $\tilde{k}_1(q_1) < k_1^*$ alleen wanneer $q_1 > q_1^*$, de definitie (17) van q_1^* juist voor dit doel zijn gekozen.

- De zaak $0 < k_1 < k_1^*$ en $k_1 > \tilde{k}_1(q_1)$ (wat impliceert dat $q_1 > q_1^*$). Δ is de discriminant van (13). Benadruk de afhankelijkheid van een parameter door te schrijven $\Delta(k_1)$. Met (13), $\Delta(k_1)$ is een kwadratische veelterm in $1/k_1$, dus de vergelijking $\Delta(k_1) = 0$ heeft maximaal twee wortels in de halve lijn $k_1 > 0$. Men heeft

- $\Delta(k_1) = c_1^2 - 4c_0$,
- $c_1 = 0$ als $k_1 = \tilde{k}_1(q_1)$
- $c_0 = 0$ als $k_1 = k_1^*$.

Men heeft $\Delta(\tilde{k}_1(q_1)) < 0$ en $\Delta(k_1^*) > 0$. Dus de vergelijking $\Delta(k_1) = 0$ heeft minstens één wortel in het interval $]\tilde{k}_1(q_1), k_1^*[$. De vergelijking kan niet twee wortels hebben omdat de functie $k_1 \mapsto \Delta(k_1)$ moet in dit interval een oneven aantal keren van teken veranderen. We definiëren $\tilde{k}_1(q_1)$, de enige wortel. We hebben dan $\Delta(k_1) < 0$ als $\tilde{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$: in dit geval heeft vergelijking (13) geen oplossing tussen de reële getallen. In het geval $\tilde{k}_1(q_1) < k_1 < k_1^*$, men heeft $\Delta(k_1) > 0$, $c_0 = i_1^+ \times i_1^- > 0$, en $c_1 = -(i_1^+ + i_1^-) < 0$: in dit geval heeft vergelijking (13) twee positieve oplossingen.

We moeten nog steeds controleren of (13) een positieve wortel heeft i_1^+ , dan alle componenten van de triplet (S_1^*, E_1^*, I_1^*) gegeven door (14) - (15) zijn positief. Om dit te doen is het voldoende om dat te laten zien $s_1^* > 0$ en $e_1^* > 0$. Maar door (8) en (9) toe te voegen, vinden we $s_1^* = (\mu_1 e_1^* + m_1 i_1^*) / (k_1 i_1^*)$. Dus laat het gewoon zien $e_1^* > 0$, dat wil zeggen $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Merk eerst op met (27) dat als (13) een positieve wortel heeft i_1^+ , dan hebben we noodzakelijkerwijs $k_1 > m_1$. We definiëren $\chi(i_1)$, het kwadratische polynoom aan de linkerkant van (13), zodat $\chi(i_1^*) = 0$. Eenvoudige berekeningen laten zien

$$\chi(1 - m_1/k_1) = \frac{[b_1 + (1 - p_1)m_1](k_1 - m_1 + \mu_1)}{q_1 k_1^2} > 0,$$

$$\chi'(1 - m_1/k_1) = 1 - \frac{m_1}{k_1} + \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{q_1 k_1} > 0,$$

wat impliceert $i_1^* < 1 - m_1/k_1$. Hiermee is het bewijs compleet.

Tot slot zijn hier enkele opmerkingen over het begrip "herinfectiedrempel" (Brebán en Blower, 2005; Gomes et al., 2004; Gomes et al., 2005) voor ons model in het geval waarin $k_1 > k_1^*$. Het is gelijk aan $R_0^{TB} > 1$ en ook $c_0 < 0$. De enige positieve oplossing voor (26) is

$$i_1^* = \left[-c_1 + \sqrt{c_1^2 - 4c_0} \right] / 2.$$

Overweeg het speciale geval waar $4|c_0|/c_1^2$ is klein. Deze case blijkt in het hele gebied digitaal tevreden te zijn $k_1 > k_1^*$ in Figuur 4 behalve in een smalle band langs de curve $c_1 = 0$, wiens vergelijking kan worden geschreven

$$q_1 = Q_1(k_1) = \frac{a_1 + b_1 + (1 - p_1)m_1 + p_1\mu_1}{k_1 - m_1}.$$

Dat kunnen we dan laten zien

$$i_1^* \simeq \begin{cases} -c_0/c_1 & , \quad c_1 > 0, \\ -c_1 & , \quad c_1 < 0. \end{cases}$$

De benadering voor $c_1 > 0$ is het negeren van de kwadratische term in vergelijking (26), terwijl de benadering voor $c_1 < 0$ komt neer op het negeren van de constante term. Merk op dat sindsdien $4|c_0|/c_1^2$ werd aangenomen klein te zijn, de uitdrukking $-c_0/c_1$ is veel kleiner dan $-c_1$. Dus de prevalentie van tuberculose is hoog wanneer $q_1 > Q_1(k_1)$ en veel kleiner wanneer $q_1 < Q_1(k_1)$. Maar zoals (Brebán en Blower, 2005; Gomes et al., 2005) opmerkten voor een iets ander model, is de zoiest verkrege "herinfectiedrempel" wiskundig niet goed gedefinieerd (een soortgelijke situatie doet zich bijvoorbeeld voor wanneer men de breedte van een "grenslaag" in de natuurkunde definieert).

Bedankt

Dit werk is gedeeltelijk gedaan tijdens een bezoek van NB aan SACEMA in Stellenbosch. Een samenvatting werd gepresenteerd op de 38e conferentie van de Internationale Unie tegen Tuberculose en Luchtweegaandoeningen in Kaapstad van 8 tot 12 november 2007. We danken SM Moghadas voor het verzenden van zijn artikelen. R. Oufiki en C. Pretorius droegen in gelijke mate bij aan dit werk.

Bibliografische referenties

- Atun, R. A., Lebcir, R., Drobniewski, F., Coker, R. J. : Impact of an effective multidrug-resistant tuberculosis control programme in the setting of an immature HIV epidemic : system dynamics simulation model. *Int. J. STD & AIDS* 16, 560–570 (2005)
- Atun, R. A., Lebcir, R. M., Drobniewski, F., McKee, M., Coker, R. J. : High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis : system dynamics simulation. *Int. J. STD & AIDS* 18, 267–273 (2007)
- Badri, M., Wilson, D., Wood, R. : Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa : a cohort study. *Lancet* 359, 2059–2064 (2002)
- Bermejo, A., Veeken, H., Berra, A. : Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS* 6, 1203–1206 (1992)
- Blyuss, K. B., Kyrchko, Yu. N. : On a basic model of a two-disease epidemic. *Appl. Math. Comput.* 160, 177–187 (2005)
- Borgdorff, M. W. : Annual risk of tuberculosis infection – time for an update? *Bull. WHO* 80, 501–502 (2002)
- Brebán, R., Blower, S. : The reinfection threshold does not exist. *J. Theor. Biol.* 235, 151–152 (2005)
- Brewer, T. F., Heymann, S. J., Colditz, G. A., Wilson, M. E., Auerbach, K., Kane, D., Fineberg, H. V. : Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *J. Am. Med. Assoc.* 276, 1898–1903 (1996)
- Castillo-Chavez, C., Song, B. : Dynamical models of tuberculosis and their applications. *Math. Biosci. Eng.* 1, 361–404 (2004)
- Cohen, T., Lipsitch, M., Walensky, R. P., Murray, M. : Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in HIV-tuberculosis coinfecting populations. *P. Natl. Acad. Sci.* 103, 7042–7047 (2006)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Fielding, K., Clayton, T., Hayes, R. J., De Cock, K. M., Churchyard, G. J. : Stable incidence rates of tuberculosis (TB) among human immunodeficiency virus (HIV)-negative South African gold miners during a decade of epidemic HIV-associated TB. *J. Infect. Dis.* 188, 1156–1163 (2003a)
- Corbett, E. L., Charalambous, S., Moloi, V. M., et al. : Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am. J. Respir. Care Med.* 170, 673–679 (2004)
- Corbett, E. L., Watt, C. J., Walker, N., Maher, D., Williams, B. G., Raviglione, M. C., Dye, C. : The growing burden of tuberculosis : global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch. Intern. Med.* 163, 1009–1021 (2003b)
- Currie, C. S. M., Williams, B. G., Cheng, R. C. H., Dye, C. : Tuberculosis epidemics driven by HIV : is prevention better than cure? *AIDS* 17, 2501–2508 (2003)
- Currie, C. S. M., Floyd, K., Williams, B. G., Dye, C. : Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health* 5 : 130, doi : 10.1186/1471-2458-5-130 (2005)
- Daley, C. L., Small, P. M., Schechter, G. F., Schoolnik, G. K., McAdam, R. A., Jacobs, W. R. Jr, Hopewell, P. C. : An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus : An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N. Engl. J. Med.* 326(4), 231–235 (1992)
- Debanne, A. M., Bielefeld, R. A., Caughen, G. M., Daniel, T. M., Rowland, D. Y. : Multivariate markovian modeling of tuberculosis : forecasts for the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 6, 148–157 (2000)
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. : *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation.* Wiley, Chichester (2000)
- Di Perri, G., Cruciani, M., Danzi, M. C., Luzzati, R., De Checchi, G., Malena, M., et al. : Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 2, 1502–1504 (1989)
- Dowdy, D. W., Chaisson, R. E., Moulton, L. H., Dorman, S. E. : The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV : a mathematical model. *AIDS* 20, 751–762 (2006)
- Dye, C., Garnett, G. P., Sleeman, K., Williams, B. G. : Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. *Lancet* 352, 1886–1891 (1998)
- Egwaga, S. M., Cobelens, F. G., Muwinge, H., Verhage, C., Kalisvaart, N., Borgdorff, M. W. : The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS* 20, 915–921 (2006)
- Elliott, A. M., Halwiindi, B., Hayes, R. J., Luo, N., Mwinga, A. G., Tembo, G., et al. : The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89, 78–82 (1995)
- Feng, Z., Castillo-Chavez, C., Capurro, A. F. : A model for tuberculosis with exogenous reinfection. *Theor. Pop. Biol.* 57, 235–247 (2000)
- Feng, Z., Huang, W., Castillo-Chavez, C. : On the role of variable latent periods in mathematical models for tuberculosis. *J. Dynam. Diff. Equ.* 13, 425–452 (2001)

- Gomes, M. G. M., Franco, A. O., Gomes, M. C., Medley, G. F. : The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy. *P. R. Soc. Lond. B* 271, 617–623 (2004)
- Gomes, M. G. M., White, L. J., Medley, G. F. : The reinfection threshold. *J. Theor. Biol.* 236, 111–113 (2005)
- Gomes, M. G. M., Rodrigues, P., Hilker, F. M., Mantilla–Beniers, N. B., Muehlen, M., Paulo, A. C., Medley, G. F. : Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post–exposure interventions. *J. Theor. Biol.* 248, 608–617 (2007)
- Guwatudde, D., Debanne, S. M., Diaz, M., King, C., Whalen, C. C. : A re–examination of the potential impact of preventive therapy on the public health problem of tuberculosis in contemporary sub–Saharan Africa. *Prev. Med.* 39, 1036–1046 (2004)
- Hethcote, H. W., van den Driessche, P. : Some epidemiological models with nonlinear incidence. *J. Math. Biol.* 29, 271–287 (1991)
- Heymann, S. J. : Modelling the efficacy of prophylactic and curative therapies for preventing the spread of tuberculosis in Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87, 406–411 (1993)
- Hughes, G. R., Currie, C. S. M., Corbett, E. L. : Modeling tuberculosis in areas of high HIV prevalence. In : Perrone, L. F., Wieland, F. P., Liu, J., Lawson, B. G., Nicol, D. M., Fujimoto, R. M. (Eds), *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference*, Institute of Electrical and Electronics Engineers, Piscataway NJ, pp. 459–465 (2006)
- Kline, S. E., Hedemark, L. L., Davies, S. F. : Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N. Engl. J. Med.* 333, 222–227 (1995)
- Lawn, S. D., Badri, M., Wood, R. : Tuberculosis among HIV–infected patients receiving HAART : long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 19, 2109–2116 (2005a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.–G., Middelkoop, K., Myer, L., Wood, R. : Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri–urban community in South Africa : The need for age–specific interventions. *Clin. Infect. Dis.* 42, 1040–1047 (2006a)
- Lawn, S. D., Bekker, L.–G., Wood, R. : How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 19, 1113–1124 (2005b)
- Lawn, S. D., Myer, L., Bekker, L.–G., Wood, R. : Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub–Saharan Africa : impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS* 20, 1605–1612 (2006)
- Lawn, S. D., Wood, R. : The epidemic of HIV–associated tuberculosis in sub–Saharan Africa : does this also impact non–HIV–infected individuals? *AIDS* 20, 1787–1788 (2006a)
- Lawn, S. D., Wood, R. : Tuberculosis control in South Africa – will HAART help? *S. Afr. Med. J.* 96, 502–504 (2006b)
- Lawn, S. D., Wood, R. : When should antiretroviral treatment be started in patients with HIV–associated tuberculosis in South Africa? *S. Afr. Med. J.* 97, 412–414 (2007)
- Lawn, S. D., Wilkinson, R. J., Lipman, M. C. I., Wood, R. : Immune reconstitution and ‘unmasking’ of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (2008), doi : 10.1164/rccm.200709–1311PP
- Lipsitch, M., Murray, M. B. : Multiple equilibria : Tuberculosis transmission require unrealistic assumptions. *Theor. Pop. Biol.* 63, 169–170 (2003)
- Lungu, E. : Anti–tuberculosis resistance in patients co–infected with HIV and TB. Résumé présenté à la conférence CMS–MITACS, à Winnipeg au Canada, du 31 mai au 3 juin 2007. <http://www.math.ca/Reunions/ete07/abs/pdf/id-el.pdf> (2007)
- Massad, E., Burattini, M. N., Coutinho, F. A. B., Yang, H. M., Raimundo, S. M. : Modeling the interaction between AIDS and tuberculosis. *Math. Comput. Modelling* 17, 7–21 (1993)
- Miranda, A., Morgan, M., Jamal, L., et al. : Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis : the Brazilian experience, 1995–2001. *PLoS ONE* 2, e826 (2007)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : Analysis of a model for transmission dynamics of TB. *Canadian Appl. Math. Quart.* 10, 411–428 (2002)
- Moghadas, S. M., Gumel, A. B. : An epidemic model for the transmission dynamics of HIV and another pathogen. *ANZIAM J.* 45, 1–13 (2003)
- Moghadas, S. M., Alexander, M. E. : Exogenous reinfection and resurgence of tuberculosis : A theoretical framework. *J. Biol. Syst.* 12, 231–247 (2004)
- Murphy, B. M., Singer, B. H., Kirschner D. : On the treatment of TB in heterogeneous populations. *J. Theor. Biol.* 223, 391–404 (2003)
- Murray, C. J. L., Styblo, K., Rouillon, A. : Tuberculosis in developing countries : burden, intervention, and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 65, 6–24 (1990)
- Murray, C. J. L., Salomon, J. A. : Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13881–13886 (1998)
- Naresh, R., Tripathi, A. : Modelling and analysis of HIV–TB coinfection in a variable size population. *Math. Model. Anal.* 10, 275–286 (2005)
- Nunn, A. J., Mulder, D. W., Kamali, A., Ruberantwari, A., Kengeya–Kayondo, J. F., Whitworth, J. : Mortality associated with HIV–1 infection over five years in a rural Ugandan population : cohort study. *Brit. Med. J.* 315(7111), 767–771 (1997)
- OMS : Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. Geneva (2007)
- ONUSIDA : 2006 Report on the global AIDS epidemic. Geneva (2006)
- Porco, T. C., Blower, S. M. : Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor. Pop. Biol.* 54, 117–132 (1998)
- Porco, T. C., Small, P. M., Blower, S. M. : Amplification dynamics : predicting the effect of HIV on tuberculosis outbreaks. *JAIDS* 28, 437–444 (2001)
- Raimundo, S. M., Yang, H. M., Bassanezi, R. C., Ferreira, M. A. C. : The attracting basins and the assessment of the transmission coefficients for HIV and M. Tuberculosis infections among women inmates. *J. Biol. Syst.* 10, 61–83 (2002)
- Raimundo, S. M., Engel, A. B., Yang, H. M., Bassanezi, R. C. : An approach to estimating the transmission coefficients for AIDS and for tuberculosis using mathematical models. *Syst. Anal. Model. Simul.* 43, 423–442 (2003)
- Schinazi, R. B. : Can HIV invade a population which is already sick? *Bull. Braz. Math. Soc.* 34, 479–488 (2003)
- Schulzer, M., Fitzgerald, J. M., Enarson, D. A., Grzybowski, S. : An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub–Saharan Africa resulting from HIV infection. *Tuber. Lung. Dis.* 73, 52–58 (1992)
- Schulzer, M., Radhamani, M. P., Grzybowski, S., Mak, E., Fitzgerald, J. M. : A mathematical model for the prediction of the impact of HIV infection on tuberculosis. *Int. J. Epidemiol.* 23, 400–407 (1994)
- Selwyn, P. A., Hartel, D., Lewis, V. A., Schoenbaum, E. E., Vermund, S. H., Klein, R. S., Walker, A. T., Friedland, G. H. : A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 320, 545–550 (1989)
- Selwyn, P. A., Sckell, B. M., Alcabes, P., Friedland, G. H., Klein, R. S., Schoenbaum, E. E. : High risk of active tuberculosis in HIV–infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268, 504–509 (1992)
- Sharomi, O., Podder, C. N., Gumel, A. B. : Mathematical analysis of the transmission dynamics of HIV/TB coinfection in the presence of treatment. *Math. Biosci. Eng.* 5, 145–174 (2008)
- Singer, B. H., Kirschner, D. E. : Influence of backward bifurcation on interpretation of R_0 in a model of epidemic tuberculosis with reinfection. *Math. Biosci. Eng.* 1, 81–93 (2004)
- Sutherland, I., Svandova, E., Radhakrishna, S. : The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. *Tubercle* 63, 255–268 (1982)

- Veening, G. J. : Long term isoniazid prophylaxis : Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. *Bull. Int. Union Tuberc.* 41, 169–171 (1968)
- Vynnycky E., Fine, P. E. M. : The natural history of tuberculosis : the implications of age–dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol. Infect.* 119, 183–201 (1997)
- Wang, W. : Epidemic models with nonlinear infection forces. *Math. Biosci. Eng.* 3, 267–279 (2006)
- West, R. W., Thompson, J. R. : Modeling the impact of HIV on the spread of tuberculosis in the United States. *Math. Biosci.* 143, 35–60 (1997)
- Williams, B. G., Gouws, E. : The epidemiology of human immunodeficiency virus in South Africa. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 356, 1077–1086 (2001)
- Williams, B. G., Granich, R., Chauhan, L. S., Dharmshaktu, N. S., Dye, C. : The impact of HIV/AIDS on the control of tuberculosis in India. *P. Natl. Acad. Sci.* 102, 9619–9624 (2005)
- Williams, B. G., Lloyd–Smith, J. O., Gouws, E., Hankins, C., Getz, W. M., Hargrove, J., de Zoysa, I., Dye, C., Auvert, B. : The potential impact of male circumcision on HIV in sub–Saharan Africa. *PLoS Med.* 3(7), e262 (2006)
- Williams, B. G., Maher, D. : Tuberculosis fueled by HIV : Putting out the flames. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 6–7 (2007)
- Wood, R., Middelkoop, K., Myer, L., Grant, A. D., Whitelaw, A., Lawn, S. D., Kaplan, G., Huebner, R., McIntyre, J., Bekker, L.–G. : Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV–prevalence : implications for TB control. *Am. J. Resp. Crit. Care* 175, 87–93 (2007)