

Modellering van de HIV / AIDS-epidemie onder drugsgebruikers en sekswerkers in Kunming, China

Bull. Math. Biol. 68 (2006) 525 – 550
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01378034>

Nicolas Bacaër

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

Xamxinur Abdurahman

Afdeling Wiskunde en Systeemwetenschappen
 Xinjiang University, Urumqi, China

Jianli Ye

Centrum voor volksgezondheidstoezicht, CCDC, Beijing, China

Overzicht

Dit artikel presenteert een wiskundig model van de HIV / AIDS-epidemie in Kunming, de provinciale hoofdstad van Yunnan, China. De populatie is verdeeld in verschillende groepen, met individuen die van groep kunnen wisselen. Er worden twee manieren van HIV-overdracht overwogen: het delen van naalden tussen drugsgebruikers en seksuele overdracht tussen sekswerkers en hun klanten. Het model omvat drugsgebruikers die ook klant zijn en drugsgebruikers die sekswerkers zijn. De groepen zijn onderverdeeld in twee subgroepen, die risico lopen of beschermd zijn, afhankelijk van het gebruik van condooms en het delen van spuiten. Er is een systeem van partiële differentiaalvergelijkingen opgesteld om de verspreiding van de ziekte te beschrijven. Voor simulaties, we passen de parameters zoveel mogelijk aan aan de beschikbare gegevens op Kunming. We presenteren bepaalde wiskundige eigenschappen van het model, in het bijzonder de epidemische drempel R_0 die het doel van interventies op het gebied van de volksgezondheid bepaalt. Hoewel het model twee manieren van overdracht van hiv combineert, lijkt de volgende benadering redelijk goed: $R_0 \simeq \max\{R_0^{\text{drogue}}, R_0^{\text{sexe}}\}$, met expliciete formules voor R_0^{drogue} en R_0^{sexe} . De kritische gebruiksniveaus van schone spuiten en condooms, die nodig zijn om zowel de overdracht tussen drugsgebruikers als seksuele overdracht te stoppen, kunnen daarom onafhankelijk van elkaar worden bepaald.

1. Inleiding

De hiv / aids-epidemie is de afgelopen jaren in China vrij snel gegroeid. Eind 2003 werd het cumulatieve aantal met hiv geïnfecteerde mensen geschat op ongeveer 840.000 [44]. Landelijk waren drugsgebruik, onveilige bloedaafname en seksuele overdracht de belangrijkste infectieroutes in aflopende volgorde. Maar er zijn verschillen tussen de provincies. Voor de overdracht van hiv tussen drugsgebruikers lijkt de provincie Yunnan het zwaarst getroffen. Yunnan ligt dichtbij Myanmar, een land dat heroïne produceert. Sommige schattingen suggereren dat in deze provincie momenteel 100.000 mensen besmet zijn [1]. De epidemie onder drugsgebruikers breidt zich uit naar andere risicogroepen zoals sekswerkers en hun klanten, aangezien sommige drugsgebruikers ook klanten of sekswerkers zijn. In dit artikel proberen we de dynamiek van de epidemie in Kunming, de provinciale hoofdstad van Yunnan, te reproduceren. We ontwikkelen een epidemisch model dat de overdracht van HIV koppelt via het delen van naalden en commerciële seks.

De eerste stap was het verzamelen van de beschikbare gegevens over de hiv / aids-epidemie in Kunming. Dit is wat we het nuttigst vonden:

- In de tweede helft van 2001 zijn in verschillende steden in Yunnan gedragsonderzoeken uitgevoerd: Kunming, Qujing, Yuxi, Baoshan, Dali en Chuxiong. Voor het onderzoek onder volwassen mannen [21] werden 388 mannen van 18 tot 50 jaar met vragen gesteld. De afgelopen 12 maanden was 21,4% klant van sekswerkers [21, tabel 149]. Deze cliënten hebben gemiddeld 2,4 keer per maand contact gehad met sekswerkers [Tabel 174]; 46% heeft niet altijd condooms gebruikt [tabel 181]; 0,9% van al deze mannen meldde dat ze verdoovende middelen hadden geïnjecteerd [tabel 136]. Voor het onderzoek onder sekswerkers [22] werden aan 403 sekswerkers vragen gesteld: elk had gemiddeld 3 klanten per week [tabel 78] en werkte gemiddeld 2,5 jaar [tabel 63]. 35% had de vorige maand niet altijd condooms gebruikt [tabel 84]. Geen enkele sekswerker meldde dat hij drugs had geïnjecteerd [tabel 46]. Straatsekswerkers waren goed voor slechts 6,6% van het totaal, de meeste werkten in aflopende volgorde van belangrijkheid in schoonheidssalons, nachtclubs en hotels, bars en karaoke, sauna's en openbare baden [tabel 178].
- Een ander onderzoek [36] meldt dat van de 505 sekswerkers die begin 2000 door de politie in Kunming werden gearresteerd, de 52 die hiv-positief waren, onder de 292 waren die drugs gebruikten. Daarnaast had 86% van deze sekswerkers tenminste één seksueel overdraagbare infectie.
- Tabel 1 vat gegevens over hiv / aids in Kunming samen uit verschillende bronnen: aantal nieuwe hiv-gevallen, cumulatief aantal gemelde gevallen, hiv-prevalentie onder drugsgebruikers, sekswerkers en klanten. Verschillende nummers voor hetzelfde jaar en dezelfde groep komen overeen met verschillende monsters. Om een consistente presentatie te krijgen, zijn alle cijfers afgerond op 0,1%. [45] meldde 13 aidsgevallen in 1999. [46] meldde 17 aidsgerelateerde sterfgevallen tot 2002.

Tabel 1. HIV-gegevens in Kunming. Bronnen: ^a [37], ^b [47], ^c [29], ^d [52], ^e [51], ^f [45], ^g [46], ^h [50], ⁱ [12].

jaar	nieuwe gevallen	totaal gevallen	prevalentie onder drugsgebruikers (%)	prevalentie onder sekswerkers (%)	prevalentie onder klanten (%)
1990	4 ^g	4 ^g	0,6 ^g	0 ^g	0 ^g
1991	5 ^g	9 ^g	0,1 ^g	0,1 ^g	0,1 ^g
1992	5 ^g	14 ^g	0 ^h ; 0,1 ^g	0,1 ^g	0,1 ^g
1993	6 ^g	20 ^g	0 ^h ; 0,2 ^g	0,1 ^g	0,1 ^g
1994	4 ^g	24 ^g	0 ^{a-g-h}	0 ^c ; 0,3 ^g	0,1 ^g
1995	24 ^g	48 ^g	0,7 ^{a-i} ; 0,8 ^h ; 1,4 ^g	0,3 ^g ; 0,5 ^{a-c} ; 0,7 ⁱ	0 ^c ; 0,2 ⁱ
1996	189 ^g	237 ^g	9,3 ^{a-h} ; 14,0 ^g	0,8 ^{a-g} ; 1,5 ^c	0 ^c ; 0,1 ^g
1997			26,7 ^g ; 27,5 ^h	1,5 ^c ; 1,9 ^g	0 ^c ; 1,6 ^g
1998			23,4 ^{b-h}	2,4 ^c	0,3 ^c
1999	384 ^f	1251 ^f	24,4 ^b ; 24,7 ^f	2,2 ^{b-c} ; 2,9 ^f	1,1 ^c ; 1,3 ^f
2000				2,9 ^c	
2001	165 ^e		30,0 ^e	2,0 ^{c-e}	1,8 ^{c-e}
2002		1433 ^g		1,3 ^c	0,3 ^c

- Deskundigen van het Yunnan Drug Institute schatten in 2002 dat er in Kunming 7.000 injecterende drugsgebruikers waren. Het aantal *geregistreerde* gebruikers in Yunnan daalde van 67.000 in 1990 tot 44.245 in 2001, terwijl dat in China als geheel toenam van 70.000 tot 860.000 [39].
- Het percentage drugsverslaafden met naalden in Kunming werd in 1994 op 20,4% geschat [49]. In 2003 had 32% van een steekproef van 150 drugsverslaafden in Kunming spuiten hergebruikt [27].
- De bevolking van Kunming is het afgelopen decennium gestaag gegroeid, zoals blijkt uit tabel 2 [35]. De schattingen voor 1998 zijn gebaseerd op de telling van 1990. De schatting voor 1999 is gebaseerd op de telling van 2000.

Tabel 2. Kunming-populatie.

jaar	1993	1995	1998	1999	2000	2002
bevolking (miljoenen)	1.608	1.645	1.731	2.063	2.108	2.200

De tweede stap was het ontwikkelen van een wiskundig model van de bevolkingsstructuur en de overdracht van HIV in Kunming, met twee tegenstrijdige doelstellingen:

- complex genoeg om een realistische reconstructie van de epidemie tot nu toe te kunnen simuleren;
- eenvoudig genoeg om de meeste parameters met de gegevens te kunnen schatten en om de epidemische drempel wiskundig te kunnen bestuderen, wat het mogelijk maakt het doel te begrijpen dat preventie voor zichzelf moet stellen.

Van vergelijkbare onderzoeken die zich op simulaties hebben gericht, zijn er vier van bijzonder belang. De eerste twee [48, 7] probeerden de toekomst van de Yunnan-epidemie te voorspellen. De derde [32] probeerde hetzelfde, maar voor heel China. De vierde [8] gebruikte een model met gegevens uit verschillende steden in Zuidoost-Azië, zoals Jakarta. De eerste studie gebruikt een heel eenvoudig lineair model, dat alleen exponentiële groei kan voorspellen. De tweede gebruikt de door UNAIDS ontwikkelde EPP-software om epidemieën met gegeneraliseerde seksuele overdracht te simuleren. Merk echter op dat de epidemie in Yunnan nog steeds geconcentreerd is in risicogroepen zoals drugsgebruikers. De derde studie gebruikt een geavanceerder model,

Voor deze eerste drie studies verbergen de geografische niveaus waarop ze opereren vele heterogeniteiten, ofwel tussen de provincies van China [44], of zelfs van de ene stad naar de andere binnen dezelfde provincie. In Yunnan staat de afstand tot de grens met Myanmar en de wegen waarlangs de drugshandel plaatsvindt centraal. Dit is wat ons ertoe bracht om alleen de stad Kunming te beschouwen en niet een groter gebied.

Onze studie is in veel opzichten dichter bij de vierde studie [8], hoewel we minder routes van HIV-overdracht overwegen. In het bijzonder hielden we het idee dat individuen in populatiemodellen met meerdere groepen van groep moeten kunnen veranderen. Zo werken sekswerkers vaak veel korter dan de gemiddelde incubatietijd voor aids. Het is ook nodig om het debat rond al deze simulaties te vermelden, met name over hun voorspellend vermogen [43, 14, 16, 34]. Een ander nadeel van deze simulaties is dat ze vaak weinig indicatie geven van de epidemiedrempel en het langetermijngedrag van het model, het soort informatie dat nodig is om volksgezondheidsdoelstellingen vast te stellen.

Van de wiskundige studies hebben we onze aandacht beperkt tot die met de volgende kenmerken, dichtbij [28]:

- Individuen kunnen door drie staten gaan: S (gezond), I (hiv-positief maar zonder aids) en R (aids). Meer bepaald wordt aangenomen dat degenen in staat R geen besmettelijk contact hebben met de anderen.
- Staat I is gestructureerd door de tijd die is verstreken sinds de HIV-infectie; de incubatietijd van HIV tot AIDS wordt bepaald door een wet van waarschijnlijkheid.
- De leeftijdsopbouw komt niet expliciet voor in het model. Gezonde mensen worden tegen een bepaald tarief geworven. Individuen verlaten de bevolking door "natuurlijke" dood, door sterfte als gevolg van aids of door een constante stroom van "veroudering".
- Overdracht van HIV vindt plaats door willekeurig contact. We houden geen rekening met de vorming van koppels.

Met deze beperkingen kunnen de wiskundige modellen worden geclassificeerd op basis van het aantal homogene groepen in de populatie: één [4, 10, 40, 41], twee [25, 26] of n [20, 11, 24, 38]. Het model van ons artikel presenteert n groepen met $n=18$ voor de toepassing in Kunming. Vergeleken met het zojuist aangehaalde werk zijn er twee verfijningen: de opname van twee routes van HIV-overdracht (het delen van naalden tussen drugsgebruikers en seksuele overdracht tussen sekswerkers en klanten) en de mogelijkheid voor individuen om groepen te veranderen zoals in de simulaties van [8]. Bovendien is er een zekere formele analogie tussen een bevolking in een stad die is opgedeeld in verschillende groepen, met bepaalde mensen die tijdens hun leven van groep veranderen, en een bevolking verdeeld over verschillende steden met migraties tussen steden. Voor contacten, de "proportionele mix" werd gebruikt voor het delen van naalden en een heteroseksuele variant van de proportionele mix voor relaties tussen sekswerkers en klanten. Aangenomen wordt dat de vraag van klanten het activiteitsniveau van sekswerkers bepaalt.

In ons artikel bestuderen we de wiskundige eigenschappen van het model niet zo nauwkeurig als in sommige hierboven geciteerde werken; we beperken onze aandacht tot reproduceerbaarheid en enkele andere elementaire eigenschappen. Er wordt echter meer aandacht besteed aan het schatten van de parameters uit de gegevens. Samenvattend, vergeleken met een van de meest gebruikte modellen voor HIV / AIDS-epidemieën geconcentreerd in risicogroepen in Azië, het model van [8], heeft ons model het voordeel dat het leidt tot een uitdrukking voor reproduceerbaarheid met behoud van een zeker realisme.

In § 2 introduceren we het wiskundige model voor een willekeurig aantal groepen en met parameters die afhankelijk kunnen zijn van tijd. § 3 bespreekt bepaalde wiskundige eigenschappen van het model wanneer de parameters niet afhankelijk zijn van tijd, of realistischer wanneer de parameters na een bepaalde tijd stabiliseren (dit is natuurlijk een wiskundige abstractie, omdat je nauwelijks kunt zeggen dat de Chinese samenleving vandaag in evenwicht is, zelfs in een perifere provincie als Yunnan). Er wordt aangetoond dat de reproduceerbaarheid, die de doelstellingen van volksgezondheidsinterventies bepaalt, van dien aard is $R_0 \geq \max\{R_0^{\text{drogue}}, R_0^{\text{sexe}}\}$. R_0^{drogue} en R_0^{sexe} zijn de gemakkelijk te berekenen reproductiviteit geassocieerd met het delen van naalden en seksuele overdracht. Deze reproduceerbaarheid wordt gegeven door de spectrale straal van matrices van rang 1 of 2. § 4 specialiseert het model in het geval van achttien groepen en bespreekt matrices van contact en verandering van groep. § 5 berekent de reproductiviteiten R_0^{drogue} en R_0^{sexe} voor dit specifieke model. § 6 tenslotte schat de parameters met de gegevens die beschikbaar zijn voor Kunming en toont een simulatie van het jaar 1994 tot eind 2004. De conclusie analyseert numeriek de afhankelijkheid van reproduceerbaarheid in verhouding tot het percentage condoomgebruik en de tarieven voor het delen van naalden voor drugsgebruikers. De volgende benadering ziet er redelijk goed uit

$$R_0 \simeq \max\{R_0^{\text{drogue}}, R_0^{\text{sexe}}\}.$$

De kritische gebruiksniveaus van schone spuiten en condooms, die nodig zijn om zowel de overdracht tussen drugsgebruikers als seksuele overdracht te stoppen, kunnen dus onafhankelijk worden bepaald.

2. Het model

We definiëren

- n : aantal groepen in de populatie.
- $S_i(t)$: aantal gezonde mensen in groep i op tijdstip t .
- $I_i(t, x)$: dichtheid van mensen in groep i op tijdstip t , die al x jaar besmet zijn met hiv, maar zonder aids.

$$I_i(t) = \int_0^\infty I_i(t, x) dx$$

is het aantal van deze mensen in groep i op tijdstip t .

- $R_i(t)$: aantal mensen met aids op het tijdstip t in de groep i net voor het ontwikkelen van klinische symptomen van aids.
- $N_i(t) = S_i(t) + I_i(t)$: actieve bevolking in groep i op tijdstip t .
- $\Lambda_i(t)$: inkomende stroom van nieuwe gezonde mensen in groep i op tijdstip t .
- $\mathbb{A}(t)$: vierkante matrix van maat n , afhankelijk van tijd.

$$\mathbb{A}_{i,j}(t) = \begin{cases} -\alpha_{i \leftarrow j}(t) & \forall i \neq j, \\ \alpha_i + \sum_{k \neq i} \alpha_{k \leftarrow i}(t) & i = j. \end{cases}$$

$\alpha_k > 0$ is de snelheid waarmee individuen in groep k om andere redenen dan aids sterven of de bevolking verlaten als gevolg van veroudering. $\alpha_{i \leftarrow j}(t) \geq 0$ vertegenwoordigt de snelheid waarmee individuen in groep j overgaan in groep i ($i \neq j$).

- $\mathbb{B}^{\text{sexe}}(t, N)$: vierkante matrix van maat n met

$$\mathbb{B}_{ij}^{\text{sexe}}(t, N_1, \dots, N_n) N_j = A_i(t) \frac{a_j(t) N_j}{\sum_k a_k(t) N_k} [1 - c_{ij}(t)] \pi_2(t) + a_i(t) \frac{A_j(t) N_j}{\sum_k a_k(t) N_k} [1 - c_{ji}(t)] \pi_1(t) \quad (1)$$

- $A_k(t)$ is het tarief waarmee individuen in groep k betalen voor seksueel contact. $A_k = 0$ voor alle vrouwelijke groepen.
- $a_k(t)$ is de snelheid waarmee individuen in groep k seksueel contact verkopen. $a_k = 0$ voor alle mannelijke groepen.
- $c_{ij}(t)$ is de kans dat een condoom wordt gebruikt tijdens geslachtsgemeenschap tussen een persoon van groep i en een persoon van groep j .
- $\pi_1(t)$ en $\pi_2(t)$ zijn de kansen op overdracht van HIV van man op vrouw en van vrouw op man, respectievelijk door seksueel contact als er geen condoom wordt gebruikt;
- $\mathbb{B}^{\text{drogue}}(t, N)$: vierkante matrix van maat n met

$$\mathbb{B}_{ij}^{\text{drogue}}(t, N_1, \dots, N_n) N_j = B_i(t) \frac{B_j(t) N_j}{\sum_k B_k(t) N_k} \pi(t).$$

$B_k(t)$ is het aandeel van de injectiespuit (per maand) van individuen in groep k , en $\pi(t)$ is de kans op overdracht van hiv elke keer dat u een spuit deelt.

- $\mathbb{B}(t, N) = \mathbb{B}^{\text{sexe}}(t, N) + \mathbb{B}^{\text{drogue}}(t, N)$.
- $\gamma(t, x)$: snelheid waarmee mensen die gedurende X jaar met HIV zijn besmet AIDS ontwikkelen;
- $\delta(t)$: sterfte onder mensen met aids.

Het model is

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda(t) - \mathbb{A}(t) S(t) - S(t) \odot [\mathbb{B}(t, N(t)) I(t)], \quad (2)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} = -\mathbb{A}(t) I(t, x) - \gamma(t, x) I(t, x), \quad (3)$$

$$I(t, 0) = S(t) \odot [\mathbb{B}(t, N(t)) I(t)]. \quad (4)$$

In deze vergelijkingen, \odot geeft het product van de kolomvectoren aan: $(u_i) \odot (v_i) = (u_i v_i)$. Anderszins,

$$\frac{dR}{dt} = \int_0^\infty \gamma(t, x) I(t, x) dx - \delta(t) R(t).$$

Hier zijn enkele opmerkingen over de vorm van $\mathbb{B}(t, N)$. De term voor het delen van naalden volgt de standaard "proportioneel mengen". Dit negeert de vorming van plaatsen van consumptie of groepen van vriendschappen waar spuiten worden gedeeld. Theoretische modellen met dit detailniveau zijn al ontwikkeld [19,9]. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar voor dergelijke plaatsen in Kunming of andere steden in Yunnan. Er worden alleen schattingen gegeven van het totale aantal drugsgebruikers, het percentage drugsgebruikers dat naalden deelt en de prevalentie van hiv onder drugsgebruikers. Daarom vermijdt proportioneel mengen met een aanname van homogeniteit (zie § 4) het introduceren van te veel onbekende parameters in het model.

Voor de termen die heteroseksuele transmissie vertegenwoordigen, overweeg een gezonde man uit groep i . Stel dat het mengsel proportioneel is. De kans om een sekswerker uit groep j te ontmoeten is $a_j N_j / \sum_k a_k N_k$. In dit geval is de kans dat u geen condoom gebruikt $1 - c_{ij}$. De kans dat de vrouw al besmet is, is I_j / N_j . De kans op overdracht van hiv van vrouwen op mannen is π_2 . Dus de kans op seksuele infectie per tijdseenheid voor een gezonde man in groep i is het product van al deze factoren, zoals in (1) en (2).

Overweeg nu een gezonde vrouw uit groep i . Het kan een sekswerker zijn of een drugsverslaafde die zichzelf af en toe prostitueert om drugs te kopen. Bij een evenredige mix is het aantal klanten dat ze per dag krijgt het quotiënt van de vraag van mannen en het aanbod van sekswerkers

$$\frac{\sum_k A_k N_k}{\sum_k a_k N_k}.$$

De kans dat een cliënt tot groep j behoort is $A_j N_j / \sum_k A_k N_k$. In dit geval is de kans dat u geen condoom gebruikt $1 - c_{ji}$. De kans dat de client al besmet is, is I_j / N_j . De kans op overdracht van HIV van man op vrouw is π_1 . Dus de kans op seksuele infectie per tijdseenheid voor een gezonde vrouw in groep i is het product van al deze factoren, zoals in (1) en (2).

Aangenomen werd dat alle parameters a priori afhangen van mogelijke veranderingen in gedrag of verhoogde toegang tot antiretrovirale geneesmiddelen. π_1 en π_2 kan ook tijdsafhankelijk zijn als rekening moet worden gehouden met de toename van andere seksueel overdraagbare aandoeningen die de overdracht van hiv bevorderen. De tijdsafhankelijkheid van π kan bijvoorbeeld een weerspiegeling zijn van een toename van het gebruik van schone spuiten bij drugsgebruikers.

3. Wiskundige eigenschappen van het model

Beschouw het model in paragraaf 2, maar met tijdonafhankelijke parameters. Laten we een woordenschat introduceren die de uitspraken zal vereenvoudigen. Beschouw de n - groepen als de knooppunten van een wiskundige grafiek met twee soorten randen:

- groepen i en j zijn verbonden door een "infectierand" ($i \leftarrow j$) als $\mathbb{B}_{ij}(N_1, \dots, N_n) > 0$ wanneer alles N_k zijn > 0 , met andere woorden, als individuen in groep i besmet kunnen worden door individuen in groep j ($i = j$ is mogelijk). In het volgende gaan we er altijd van uit dat $i \leftarrow j$ als en alleen als $j \leftarrow i$.
- de groepen i en j ($i \neq j$) zijn verbonden door een "migratierand" ($i \leftarrow j$) als $\alpha_{i \leftarrow j} > 0$ met andere woorden, als individuen in groep j kunnen migreren naar groep i .

Groep i zou een essentiële groep zijn als het tot ten minste één infectierand behoort. Deze definitie is aangepast aan het huidige model en valt niet samen met andere definities in de wetenschappelijke literatuur (zoals [17, p.165] vermeldt, is er geen standaarddefinitie van essentiële groep, dus we voelen ons vrij om het in onze context te gebruiken). We zeggen dat de groep i is een bron respectievelijk een wastafel, als het geen essentiële groep is en bestaat er een wezenlijke groep j en een pad migratie randen in de wiskundige grafiek van i tot j respectievelijk van j tot i . We zeggen dat de set van essentiële groepen is verbonden als deze niet leeg is en als er voor alle essentiële groepen i en j een pad bestaat van randen (van infectie en / of migratie) van i naar j . Dat nemen we nu aan

$$(H_1) \quad \forall i = 1 \dots n, \Lambda_i > 0 \text{ of er is een migratierandpad } (j_0, \dots, j_p) \text{ met } \Lambda_{j_0} > 0 \text{ en } j_p = i.$$

Technisch gezien kan het tweede deel worden geschreven:

$$\exists p \geq 1, \quad \exists (j_0, \dots, j_p), \quad \forall q = 1 \dots p, \alpha_{j_q \leftarrow j_{q-1}} > 0, \quad \Lambda_{j_0} > 0, \quad j_p = i.$$

De hypothese (H_1) betekent simpelweg dat de individuen in groep i "ergens vandaan komen": ofwel kwamen ze rechtstreeks in de populatie in groep i , of ze gingen een groep binnen j_0 en ging door de groepen j_1, \dots, j_{p-1} voordat ze de groep bereiken $j_p = i$.

Stelling 1 *Het evenwicht zonder ziekte wordt gegeven door $S^0 = \mathbb{A}^{-1}\Lambda$ en $I^0 = 0$. Bovendien hebben we $S_i^0 > 0 \forall i = 1 \dots n$.*

Bewijs. Merk allereerst op dat de matrix \mathbb{A} is strikt dominant diagonaal met niet-diagonale elementen positief of nul. Het is dus omkeerbaar en het omgekeerde ervan is een matrix met coëfficiënten ≥ 0 [6]. Met $\Lambda \geq 0$ (dat wil zeggen $\Lambda_i \geq 0 \forall i$), men heeft $S^0 = \mathbb{A}^{-1}\Lambda \geq 0$. We kiezen voor i en (j_0, \dots, j_{p-1}) zoals in de hypothese (H_1). Vergelijking (2) met $I = 0$ leidt tot

$$0 = \Lambda_k - \left(\alpha_k + \sum_{j \neq k} \alpha_{j \leftarrow k} \right) S_k^0 + \sum_{j \neq k} \alpha_{k \leftarrow j} S_j^0, \quad \forall k = 1 \dots n.$$

We gaan uit van het absurde $S_i^0 = 0$. Met de bovenstaande vergelijking waar $k = i$, krijgen we $\Lambda_i = 0$ en $S_{j_{p-1}}^0 = 0$. Door iteratie nemen we $k = j_{p-1}, \dots, k = j_0$, komen we eindelijk aan $\Lambda_{j_0} = 0$ en $S_{j_0}^0 = 0$. Dit is in tegenspraak $\Lambda_{j_0} > 0$.

Laten we, voordat we het belangrijkste vermoeden over evenwichtstoestanden presenteren, de stabiliteit van evenwicht zonder ziekte bestuderen. We definiëren $S = S^0 + s$ en $I = i$. Vergelijk vergelijkingen (3) - (4). We verkrijgen

$$\frac{\partial i}{\partial t} + \frac{\partial i}{\partial x} = -\mathbb{A} i(t, x) - \gamma(x) i(t, x), \quad i(t, 0) \simeq \text{diag}(S^0) \mathbb{B}(S^0) \int_0^\infty i(t, x) dx.$$

$\text{diag}(S^0)$ is de diagonale matrix opgebouwd met de elementen van de vector S^0 . Voor een dergelijk systeem (zie bijvoorbeeld [5]) weten we dat de stabiliteit afhangt van de spectrale straal R_0 van de matrix

$$\Omega = \text{diag}(S^0) \mathbb{B}(S^0) \int_0^\infty e^{-\mathbb{A}t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx} dt \quad (5)$$

volgens $R_0 < 1$ of $R_0 > 1$. Dit wordt als volgt geïnterpreteerd. $P_{ij}(t)$ is de kans dat een individu op het tijdstip t in groep i zit, wetende dat hij op het tijdstip $t = 0$ besmet was en dat hij toen tot groep j behoorde. De matrix $P(t)$ is de oplossing van

$$\frac{dP}{dt} = -\mathbb{A} P(t) - \gamma(t) P(t), \quad P(0) = \mathbf{1}. \quad (6)$$

$\mathbf{1}$ is de identiteitsmatrix van maat n . Let daar op

$$P(t) = e^{-\mathbb{A}t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx}.$$

We definiëren T_{ij} de verwachting van tijd die een hiv-drager in groep i zal doorbrengen, wetende dat hij op het moment van infectie tot groep j behoorde. We hebben dan

$$T = \int_0^\infty P(t) dt.$$

Dus we zien dat

$$\Omega_{ij} = S_i^0 \sum_{k=1}^n \mathbb{B}_{ik}(S^0) T_{kj}.$$

Maar $S_i^0 \mathbb{B}_{ik}(S^0)$ is het aantal individuen in groep i dat per tijdseenheid is geïnfecteerd door een geïnfecteerd individu in groep k net na hun introductie in de populatie zonder evenwichtsziekte. Ω_{ij} is daarom de verwachting van het aantal individuen in groep i op het moment van infectie dat een persoon die op het moment van infectie tot groep j behoorde, gedurende hun leven zal infecteren, ervan uitgaande dat de populatie dicht bij zijn evenwichtstoestand zonder ziekte. Met andere woorden, Ω is de "matrix van de volgende generatie" van [17, p.74].

Laten we nu een vermoeden presenteren dat is geïnspireerd op het werk van [38] voor het specifieke geval van een diagonale matrix \mathbb{A} . Het bewijs dat in deze referentie wordt gepresenteerd, kan waarschijnlijk worden gegeneraliseerd naar het huidige kader, maar er is extra werk nodig om het te verifiëren. In alles wat volgt, wordt aangenomen dat de set van essentiële groepen met elkaar is verbonden.

Gissing. *Als de spectrale straal van de matrix Ω zo is $R_0 < 1$, dan de evenwichtstoestand zonder ziekte (S^0, I^0) is de enige evenwichtstoestand en het is een wereldwijde aantrekkingskracht. Er zijn twee evenwichtstoestanden als $R_0 > 1$: de toestand van evenwicht zonder ziekte en een endemisch evenwicht (S^*, I^*) met $I^* \neq 0$. In dit tweede geval is de endemische evenwichtstoestand een wereldwijde aantrekkingskracht voor elke initiële aandoening met $I_k \neq 0$ voor ten minste één groep k die een bron of een essentiële groep is. De evenwichtstoestand zonder ziekte blijft een attractor voor alle andere initiële aandoeningen.*

De volgende stellingen geven enige informatie over de toestand van het endemisch evenwicht:

Stelling 2. *Voor endemisch evenwicht (S^*, I^*), men heeft*

$$I^*(x) = e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt} I^*(0).$$

Vectoren S^* en $I^*(0)$ zijn oplossingen ≥ 0 en $\neq 0$ van het systeem

$$S^* = \mathbb{A}^{-1}(\Lambda - I^*(0)), \quad (7)$$

$$I^*(0) = S^* \odot \left[\mathbb{B}(S^*) \int_0^\infty e^{-\mathbb{A}t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx} dt I^*(0) \right], \quad (8)$$

met $N^* = S^* + \int_0^\infty I^*(x) dx$.

Deze vergelijkingen worden verkregen door eenvoudige integratie en vervanging in het systeem (2) - (3) - (4). Het bestaan en het unieke karakter van de endemische staat van evenwicht in dit vermoeden aantonen, staat gelijk aan het aantonen van het bestaan en het unieke karakter van een oplossing $(S^*, I^*(0)) \geq 0$ en $\neq 0$ van het systeem (7) - (8).

Stelling 3 $\forall i = 1, \dots, n, S_i^* > 0$.

Bewijs. We kiezen voor i en (j_0, \dots, j_{p-1}) zoals in de hypothese (H_1) . Men heeft $\forall k = 1, \dots, n$,

$$0 = \Lambda_k - \left(\alpha_k + \sum_{j \neq k} \alpha_{j \leftarrow k} \right) S_k^* + \sum_{j \neq k} \alpha_{k \leftarrow j} S_j^* - I_k^*(0), \quad (9)$$

$$I_k^*(0) = S_k^* \sum_j \mathbb{B}_{kj}(N^*) \int_0^\infty I_j^*(x) dx. \quad (10)$$

We gaan uit van het absurde $S_i^* = 0$. Met (10) waar $k = i$, hebben we $I_i^*(0) = 0$. Met (9) waar $k = i$, verkrijgen we $\Lambda_i = 0$ en $S_{j_{p-1}}^* = 0$. Door iteratie, achtereenvolgens nemen $k = j_{p-1}, \dots, k = j_0$, komen we eindelijk aan $\Lambda_{j_0} = 0$ en $S_{j_0} = 0$. Dit is in tegenspraak $\Lambda_{j_0} > 0$.

Stelling 4 *Als groep i een essentiële groep is, dan $I_i^*(x) > 0$ voor alle x . Als groep i een zinkgroep is, dan $I_i^* \neq 0$ Maar $I_i^*(0) = 0$. Als groep i noch een essentiële groep, noch een gootsteen is, dan $I_i^*(x) = 0$ voor alle x .*

Bewijs. Als groep i geen essentiële groep is, dan $B_{ij}(N^*) = 0$ voor alle j . Dus we hebben $I_i^*(0) = 0$ vanwege (10) met $k = i$. Men heeft

$$I^*(x) = e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt} I^*(0)$$

en $I^* \neq 0$. Er is dus een essentiële groep j met $I_j^*(0) > 0$. Overweeg voor een andere essentiële groep i verschillende situaties:

- in het geval $i \leftarrow j$, men heeft $B_{ij}(N^*) > 0$. Uit (10) volgt dat met $k = i$ dat $I_i^*(0) > 0$.
- in het geval $i \leftarrow j$, men heeft $\alpha_{i \leftarrow j} > 0$. Daarom

$$I_i^*(x) = \sum_k [e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt}]_{ik} I_k^*(0) \geq [e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt}]_{ij} I_j^*(0) > 0 \quad \forall x > 0$$

omdat $[e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt}]_{ij}$ is de kans dat een individu geïnfecteerd raakt en in groep i op tijdstip x , wetende dat hij op het moment van infectie in groep j zat. Maar groep i is een essentiële groep. Er bestaat dus h met $h \leftarrow i$. We gebruiken (10) met h in plaats van k en i in plaats van j : we hebben $I_h^*(0) > 0$. Eindelijk hebben we ook $i \leftarrow h$, dus $I_i^*(0) > 0$ resultaten van (10). Met andere woorden, sommige mensen in groep j pas in groep i , mensen in groep i infecteren mensen in de groep uur en tenslotte mensen in de groep h infect mensen in groep i .

- Over het algemeen is er, omdat de essentiële groepen met elkaar verbonden zijn, een pad van randen (van infectie of migratie) i_1, \dots, i_p met $i_1 = i$ en $i_p = j$. Met de twee vorige gevallen krijgen we $I_i^*(0) > 0$.

We definiëren

$$\varepsilon_i(x) = \alpha_i + \sum_{j \neq i} \alpha_{j \leftarrow i} + \gamma(x).$$

Dan wordt (3)

$$\frac{dI_i^*}{dx} = -\varepsilon_i(x) I_i^*(x) + \sum_{j \neq i} \alpha_{i \leftarrow j} I_j^*(x).$$

Met $I_i^*(0) > 0$, men heeft

$$I_i^*(x) = e^{-\int_0^x \varepsilon_i(t) dt} I_i^*(0) + \sum_{j \neq i} \alpha_{i \leftarrow j} \int_0^x e^{-\int_\xi^x \varepsilon_i(t) dt} I_j^*(\xi) d\xi > 0. \quad (11)$$

We hebben dus $I_i^*(x) > 0$ voor alle x voor elke essentiële groep i .

Overweeg een groep i die een gootsteen is. Er is een essentiële groep j en een migratierandpad i_1, \dots, i_p met $i_1 = i$ en $i_p = j$. We gebruiken (11) met i achtereenvolgens vervangen door i_{p-1}, \dots, i_1 en $I_j^*(x) > 0$ voor alle x . We verkrijgen $I_i^* \neq 0$.

We gaan er nu vanuit dat de groepsnummers zijn gerangschikt

- de groepen $1, \dots, N_c$ zijn de essentiële groepen,
- de groepen $N_c + 1, \dots, N_c + N_s$ zijn de gootstenen,
- de groepen $N_c + N_s + 1, \dots, n$ zijn de andere groepen.

\mathbb{A} is dan een bovenste driehoekige matrix met een blok nullen op de lijn $N_c + N_s + 1$ naar rij n en van kolom 1 naar kolom $N_c + N_s$. De matrix $e^{-\mathbb{A}x}$ heeft dezelfde bovenste driehoekige vorm. Men heeft

$$I^*(x) = e^{-\mathbb{A}x} e^{-\int_0^x \gamma(t) dt} I^*(0).$$

We verkrijgen $I_i^*(x) = 0$ voor alles $i > N_c + N_s$, dat wil zeggen voor alle groepen die geen essentiële groepen of putten zijn.

Stelling 5 *We definiëren*

$$\Omega^{\text{drogue}} = \text{diag}(S^0) \mathbb{B}^{\text{drogue}}(S^0) \int_0^\infty e^{-\mathbb{A}t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx} dt$$

en

$$\Omega^{\text{sexe}} = \text{diag}(S^0) \mathbb{B}^{\text{sexe}}(S^0) \int_0^\infty e^{-\mathbb{A}t} e^{-\int_0^t \gamma(x) dx} dt.$$

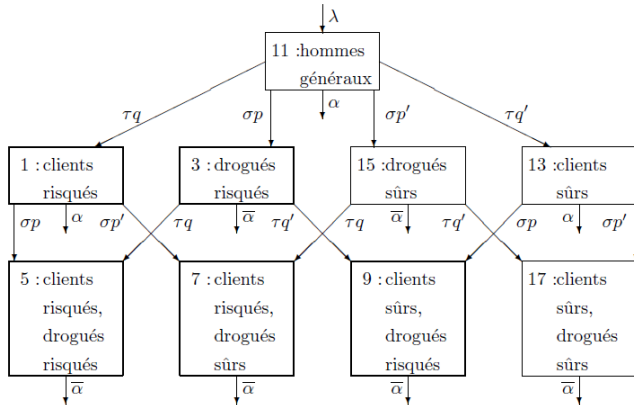
R_0^{drogue} is de spectrale straal van de matrix Ω^{drogue} . R_0^{sexe} is de spectrale straal van de matrix Ω^{sexe} . We hebben dan

$$R_0 \geq \max\{R_0^{\text{drogue}}, R_0^{\text{sexe}}\}.$$

Bewijs. Bedenk dat als twee matrices M en M' met coëfficiënten ≥ 0 zijn zodanig dat $M \leq M'$, dat wil zeggen $M_{ij} \leq M'_{ij}$ voor alle i en j , dan zijn de spectrale stralen zo $R_0(M) \leq R_0(M')$ [23, § 8.1.18]. $e^{-\lambda x}$ is een matrix met coëfficiënten ≥ 0 . Ω^{drogue} en Ω^{sexe} zijn daarom ook matrices met coëfficiënten ≥ 0 . Met $\Omega = \Omega^{\text{sexe}} + \Omega^{\text{drogue}}$, men heeft $\Omega \geq \Omega^{\text{sexe}}$ en $\Omega \geq \Omega^{\text{drogue}}$, vandaar de conclusie.

4. Een specifiek voorbeeld met 18 groepen

Laten we teruggaan naar het model met parameters die afhankelijk kunnen zijn van tijd. We hebben de situatie van Kunming al in gedachten en het soort gegevens dat beschikbaar is om enkele vereenvoudigingen door te voeren. De beschouwde populatie omvat mannen en vrouwen tussen 18 en 50 jaar. Wij bellen $1/32$ jaar⁻¹ de vergrijzing van de bevolking ($32 = 50 - 18$). Stel dat deze populatie is onderverdeeld in achttien groepen, met negen groepen mannen (figuur 1) en negen groepen vrouwen (figuur 2). Sekswerkers en klanten lopen risico als ze niet altijd condoms gebruiken en veilig als ze altijd condoms gebruiken. Evenzo lopen drugsgebruikers risico als ze spuiten soms hergebruiken, en veilig als ze dat nooit doen.



Figuur 1. Modelcompartimenten voor de mannelijke bevolking.

Overweeg de diagrammen voor mannen (Figuur 1). We definiëren

- λ : instroom van jonge mannen in de bevolking.
- α : som van sterfte en veroudering van mannen die niet gedrogeerd zijn.
- τ : snelheid waarmee mannen klant worden.
- q : waarschijnlijkheid dat een nieuwe klant risico loopt; $q' = 1 - q$.
- σ : snelheid waarmee mannen gedrogeerd worden.
- p : kans dat nieuwe drugsverslaafden risico lopen; $p' = 1 - p$.
- $\bar{\alpha}$: som van sterfte en veroudering voor drugsverslaafde mannen.

Al deze parameters kunnen afhangen van tijd t . Aangenomen wordt dat mannen die klant zijn geworden, sekswerkers blijven bezoeken totdat ze de bevolking verlaten vanwege veroudering. Volgens tabel 173 van het rapport van [21],

- 25,6% van de mannen van 18 tot 30 jaar had de afgelopen 12 maanden seksueel contact met een sekswerker,
- 25,2% van de mannen van 30 tot 34 jaar,
- 20,2% van de mannen van 35 tot 39 jaar,
- 19,1% van de mannen van 40 tot 44 jaar,
- 8,8% van de mannen van 45 tot 50 jaar.

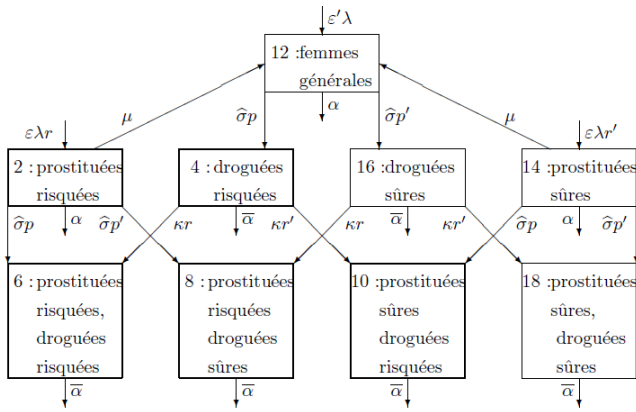
In tegenstelling tot sommige landen in Zuidoost-Azië, is er geen piek in commerciële seks bij de jongste groep. Het lijkt erop dat klant zijn meer een kwestie van inkomen is. Een realistischer model zou klanten in staat kunnen stellen te stoppen met het bezoeken van sekswerkers, maar de beschikbare gegevens voor Yunnan zijn niet echt voldoende om de afwisseling van activiteit en inactiviteit met betrekking tot commerciële seks te begrijpen. Het model gaat er ook van uit dat klanten risico lopen of veilig blijven, met andere woorden: condoms promoten heeft alleen gevolgen voor nieuwe klanten.

Er wordt ook aangenomen dat drugsverslaafden hun hele leven drugs blijven injecteren en dat ze risico blijven lopen of veilig zijn. Deze vereenvoudiging negeert het effect van vrijwillige ontgiffingscentra, verplichte revalidatiecentra, centra voor heropvoeding en proefprogramma's voor risicobeperking voor de periode waarin het model in paragraaf 6 wordt gebruikt, dat wil zeggen van 1994 tot 2004. In 1989 werd in Kunming inderdaad een dergelijk rehabilitatiecentrum opgericht, maar uit een onderzoek bleek dat 80% van de drugsverslaafden die daar zijn gepasseerd, vóór twee jaar recidiveert [31]. Met iets betere resultaten, een proefvrijwillig detoxcentrum met zeven klinieken in Kunming [39], biedt sinds 1996 methadonbehandeling aan drugsverslaafden die het konden betalen, maar met een recidive van 70% [15]. Deze hoge tarieven, die in zekere zin ons vereenvoudigde model rechtvaardigen, kunnen te wijten zijn aan de nabijheid van productiegebieden voor heroïne, met name Myanmar, dat Kunming bijzonder zuivere heroïne brengt. Dit veroorzaakt een sterkere en duurzamere verslaving [31].

Overweeg nu het diagram voor vrouwen (Figuur 2). We definiëren

- λ : instroom van jonge vrouwen (gelijk aan de instroom van jonge mannen).
- ε : kans dat een jonge vrouw sekswerker wordt; $\varepsilon' = 1 - \varepsilon$.
- r : kans dat een nieuwe sekswerker risico loopt; $r' = 1 - r$.
- μ : snelheid waarmee niet-gedrogeerde sekswerkers stoppen met werken.
- κ : snelheid waarmee gedrogeerde vrouwen sekswerker worden.
- $\hat{\sigma}$: snelheid waarmee vrouwen gedrogeerd worden.
- α : som van sterfte en veroudering van niet-gedrogeerde vrouwen (identiek aan mannen).
- $\bar{\alpha}$: som van sterfte en veroudering van gedroogde vrouwen (identiek aan gedroogde mannen).

De verdeling van de vrouwelijke bevolking weerspiegelt enigszins de leeftijdsstructuur: jonge vrouwen kunnen rechtstreeks in de groep van sekswerkers terecht komen. [22, tabel 1] rapporteert een gemiddelde leeftijd van 22,3 jaar voor sekswerkers. Er is ook een klein verschil in de richting van de pijlen vergeleken met figuur 1: sekswerkers die niet gedrogeerd zijn, kunnen dit werk stoppen. Er wordt echter aangenomen dat sekswerkers die gedrogeerd zijn niet stoppen met werken omdat ze voor hun verslaving moeten betalen.



Figuur 2. Modelcompartimenten voor de vrouwelijke bevolking.

Dit model houdt geen rekening met de overdracht van hiv via onveilige bloedafname, niet-commerciële seks, moeder op kind en homoseksuelen. Het draait om het punt waar HIV zich begint te verspreiden van drugsgebruikers naar sekswerkers en hun klanten vanwege het bestaan van groepen 5 en 6: risicogerelateerde drugsgebruikers die ook risicoklanten zijn, sekswerkers, die risico lopen. De componenten van de vector $\Lambda(t)$ en matrix $\mathbb{A}(t)$ die niet nul zijn, worden afgeleid uit figuren 1 en 2. Bijvoorbeeld, $\Lambda_2 = \varepsilon \lambda r$, $\mathbb{A}_{1,1} = \alpha + \sigma$ en $\mathbb{A}_{1,11} = -\tau q$.

Laten we ons wenden tot de vorm van contacten:

- Aangenomen wordt dat de frequentie van bezoeken aan sekswerkers onder de verschillende klantgroepen (groepen 1, 5, 7, 9, 13, 17) hetzelfde is, zodat $A_i = A$ voor deze groepen en $A_i = 0$ voor alle andere groepen. Dit komt neer op het vervangen van de waarschijnlijkheidswet vermeld in [21, tabel 175] voor de frequentie van bezoeken door een cliënt / niet-client dichotomie met een gemiddelde frequentie voor cliënten. Bovendien zijn er geen gegevens voor Yunnan die drugsgebruik koppelen aan de frequentie van bezoeken aan sekswerkers.
- Aangenomen wordt dat de frequentie waarmee sekswerkers (groepen 2, 6, 8, 10, 14, 18) hun diensten verkopen gelijk is, zodat $a_i = a$ voor deze groepen en $a_i = 0$ voor alle andere groepen. Met al deze aannames, de parameter a verdwijnt uit het model door de vorm van $\mathbb{B}_{ij}^{\text{sexe}}$ in 1). Nogmaals, er zijn geen gegevens die drugsgebruik koppelen aan de frequentie van de verkoop van seksuele diensten in Yunnan.
- Aangenomen wordt dat een condoom wordt gebruikt als een van beide partners "veilig" is. Dus de coëfficiënt c_{ij} , die alleen hoeft te worden gedefinieerd als i een groep klanten is en j een groep sekswerkers, is gelijk aan 0 voor $i = 1, 5, 7$ en $j = 2, 6, 8$ en anders gelijk aan 1.
- Aangenomen wordt dat het hergebruik van spuiten gelijk is bij de verschillende groepen die het risico lopen op drugsverslaafden (groepen 3, 4, 5, 6, 9, 10), zodat $B_i = B$ voor deze groepen en $B_i = 0$ voor alle andere groepen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over dit percentage in Yunnan, dus B moet worden gekozen om de HIV-prevalentiegegevens aan te passen.

Eindelijk, voor het geval dat $\gamma(t, x)$ is niet afhankelijk van t (dus vóór de introductie van antiretrovirale therapie), dan is er een vaste kanswet T_I voor de incubatietijd van aids. $\exp(-\int_0^x \gamma(t) dt)$ is de kans dat iemand die besmet is met hiv, na x jaar infectie geen aids heeft. Men heeft

$$1 - \int_0^x T_I(t) dt = \exp\left(-\int_0^x \gamma(t) dt\right).$$

Dus met een formule voor $T_I(x)$, $\gamma(x)$ wordt berekend met de formule

$$\gamma(x) = T_I(x) / \left(1 - \int_0^x T_I(t) dt\right).$$

5. De epidemische drempel

In deze sectie bespreken we de epidemische drempel voor het model met 18 groepen en tijdonafhankelijke parameters en berekenen we de volgende generatie matrix Ω gegeven door (5). Merk op dat groepen 1 tot 10 essentiële groepen zijn, dat ze verwant zijn, dat groepen 12 en 16 zowel bronnen als putten zijn, dat groepen 11, 13, 14 en 15 bronnen zijn en dat de groep 18 is een put. Groep 17 is geen essentiële groep, noch een bron, noch een gootsteen. We zien eerst dat de evenwichtstoestand zonder ziekte voor de mannelijke bevolking wordt gegeven door

$$\begin{aligned} S_{11}^0 &= \frac{\lambda}{\alpha + \sigma + \tau}, & S_1^0 &= \frac{\tau q}{\alpha + \sigma} S_{11}^0, & S_{13}^0 &= \frac{\tau q'}{\alpha + \sigma} S_{11}^0, \\ S_3^0 &= \frac{\sigma p}{\alpha + \tau} S_{11}^0, & S_{15}^0 &= \frac{\sigma p'}{\alpha + \tau} S_{11}^0, \\ S_5^0 &= \frac{\sigma p \tau q}{\alpha} \left(\frac{1}{\alpha + \sigma} + \frac{1}{\alpha + \tau}\right) S_{11}^0, & S_7^0 &= \frac{\sigma p' \tau q}{\alpha} \left(\frac{1}{\alpha + \sigma} + \frac{1}{\alpha + \tau}\right) S_{11}^0, \\ S_9^0 &= \frac{\sigma p \tau q'}{\alpha} \left(\frac{1}{\alpha + \sigma} + \frac{1}{\alpha + \tau}\right) S_{11}^0, & S_{17}^0 &= \frac{\sigma p' \tau q'}{\alpha} \left(\frac{1}{\alpha + \sigma} + \frac{1}{\alpha + \tau}\right) S_{11}^0. \end{aligned}$$

Voor de vrouwelijke populatie wordt de evenwichtstoestand zonder ziekte gegeven door

$$\begin{aligned} S_2^0 &= \frac{\varepsilon \lambda r}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu}, & S_{14}^0 &= \frac{\varepsilon \lambda r'}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu}, & S_{12}^0 &= \frac{\varepsilon' \lambda + \mu(S_2^0 + S_{14}^0)}{\alpha + \hat{\sigma}} \\ S_4^0 &= \frac{\hat{\sigma} p S_{12}^0}{\alpha + \kappa}, & S_{16}^0 &= \frac{\hat{\sigma} p' S_{12}^0}{\alpha + \kappa}, \\ S_6^0 &= \frac{\hat{\sigma} p S_2^0 + \kappa r S_4^0}{\alpha}, & S_8^0 &= \frac{\hat{\sigma} p' S_2^0 + \kappa r' S_{16}^0}{\alpha}, \\ S_{10}^0 &= \frac{\hat{\sigma} p S_{14}^0 + \kappa r' S_4^0}{\alpha}, & S_{18}^0 &= \frac{\hat{\sigma} p' S_{14}^0 + \kappa r' S_{16}^0}{\alpha}. \end{aligned}$$

De enige niet-nulcoëfficiënten van de matrix $\mathbb{B}^{\text{drogue}}(N)$ zijn

$$\mathbb{B}_{i,j}^{\text{drogue}}(N) = \frac{B \pi}{N_{\text{drogués à risque}}} \quad i, j = 3, 4, 5, 6, 9, 10,$$

met $N_{\text{drogués à risque}} = N_3 + N_4 + N_5 + N_6 + N_9 + N_{10}$. We definiëren

$$\beta_0 = \int_0^\infty e^{-\alpha t - \int_0^t \gamma(x) dx} dt,$$

met vergelijkbare uitdrukkingen voor $\beta_\sigma, \beta_{\hat{\sigma}}, \beta_{\sigma+\tau}$ en $\beta_{\sigma+\mu}$. We vervangen α door $\alpha + \sigma, \alpha + \hat{\sigma}, \alpha + \sigma + \tau$ en $\alpha + \hat{\sigma} + \mu$. We definiëren op dezelfde manier $\bar{\beta}_0, \bar{\beta}_\tau$ en $\bar{\beta}_\kappa$, met $\bar{\alpha}$ die vervangt α . We verkrijgen voor de matrix van propositie 5:

$$\frac{\Omega_{i,j}^{\text{drogue}} S_0^{\text{drogué à risque}}}{B \pi S_i^0} = \sum_{k=3,5,9} T_{k,j} + \sum_{k=4,6,10} T_{k,j} \quad (12)$$

met $i = 3, 4, 5, 6, 9, 10$ en $j = 1 \dots 18$, terwijl $\Omega_{i,j}^{\text{drogue}} = 0$ voor de andere indices. Bedenk dat de definitie van $T_{i,j}$ is net na (6). Merk op dat de rechterkant van (12) de verwachting is dat een hiv-positieve persoon geïnfecteerd zal raken in een groep risicovolle drugsgebruikers, als ze tijdens hun infectie tot groep j behoorden. Met (6) komen we aan bij

$$\sum_{k=3,5,9} T_{k,j} + \sum_{k=4,6,10} T_{k,j} = \begin{cases} \bar{\beta}_0 & j = 3, 4, 5, 6, 9, 10, \\ p \sigma \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_\sigma}{\alpha + \sigma - \bar{\alpha}} & j = 1, 11, 13, \\ p \hat{\sigma} \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\hat{\sigma}}}{\alpha + \hat{\sigma} - \bar{\alpha}} & j = 2, 12, 14, \end{cases}$$

en 0 voor $j = 7, 8, 15, 16, 17, 18$. Ω^{drogue} heeft een spectrale straal

$$R_0^{\text{drogue}} = B \pi \bar{\beta}_0.$$

Laten we inderdaad de karakteristieke vergelijking schrijven voor de eigenwaarden van Ω^{drogue} als determinant en laten we de determinant ontwikkelen langs de lijnen vol nullen. Het probleem wordt gereduceerd tot het vinden van de eigenwaarden van een rang 1 matrix van het formulier

$$(S_3 S_4 S_5 S_6 S_9 S_{10})^T (1 1 1 1 1 1) B \pi \bar{\beta}_0 / S_0^{\text{drogués à risque}}.$$

T geeft de transpositie van vectoren aan. Maar de spectrale straal van de matrices van de vorm

$$(y_1 \dots y_k)^T (z_1 \dots z_k)$$

is gegeven door

$$\sum_{i=1}^k y_i z_i,$$

zoals gemakkelijk te verifiëren is, zie anders [17, p. 80].

De enige niet-nulcoëfficiënten van de matrix $\mathbb{B}^{\text{sexe}}(N)$ zijn

$$\mathbb{B}_{i,j}^{\text{sexe}}(N) = \begin{cases} \frac{A \pi_2}{N_{\text{prostituées}}} & i = 1, 5, 7; j = 2, 6, 8, \\ \frac{A \pi_1}{N_{\text{prostituées}}} & i = 2, 6, 8; j = 1, 5, 7, \end{cases}$$

met $N_{\text{prostituées}} = N_2 + N_6 + N_8 + N_{10} + N_{14} + N_{18}$. We halen voor de matrix Ω^{sexe}

$$\frac{\Omega_{i,j}^{\text{sexe}} S_0^{\text{prostituées}}}{A S_i^0} = \begin{cases} \pi_2 \sum_{k=2,6,8} T_{k,j}, & i = 1, 5, 7, j = 2j', \\ \pi_1 \sum_{k=1,5,7} T_{k,j}, & i = 2, 6, 8, j = 2j' + 1, \end{cases}$$

en $\Omega_{i,j}^{\text{sexe}} = 0$ als niet. Let daar op $\sum_{k=2,6,8} T_{k,j}$ (resp. $\sum_{k=1,5,7} T_{k,j}$) is de verwachting van de tijd die een hiv-positieve persoon besmet zal zijn met een groep risicogroep sekswerkers (resp. risicoklanten), als ze tijdens hun infectie tot groep j behoorden. Met (6) komen we aan bij

$$\begin{aligned} \sum_{i=2,6,8} T_{i,12} &= \frac{\kappa r \hat{\sigma}}{\alpha + \hat{\sigma} - \bar{\alpha} - \kappa} \left[\frac{\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\kappa}{\kappa} - \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\hat{\sigma}}}{\alpha + \hat{\sigma} - \bar{\alpha}} \right] \\ \sum_{i=2,6,8} T_{i,14} &= \sum_{i=2,6,8} T_{i,12} - \frac{\kappa r \hat{\sigma}}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu - \bar{\alpha} - \kappa} \left[\frac{\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\kappa}{\kappa} - \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\hat{\sigma}+\mu}}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu - \bar{\alpha}} \right] \\ \sum_{i=2,6,8} T_{i,2} &= \sum_{i=2,6,8} T_{i,14} + \beta_{\hat{\sigma}+\mu} + \hat{\sigma} \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\hat{\sigma}+\mu}}{\alpha + \hat{\sigma} + \mu - \bar{\alpha}}, \\ \sum_{i=2,6,8} T_{i,4} &= \sum_{i=2,6,8} T_{i,16} = r(\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\kappa), \\ \sum_{i=2,6,8} T_{i,6} &= \sum_{i=2,6,8} T_{i,8} = \sum_{i=1,5,7} T_{i,5} = \sum_{i=1,5,7} T_{i,7} = \bar{\beta}_0, \\ \sum_{i=1,5,7} T_{i,1} &= \beta_\sigma + \sigma \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_\sigma}{\alpha + \sigma - \bar{\alpha}}, \\ \sum_{i=1,5,7} T_{i,3} &= \sum_{i=1,5,7} T_{i,15} = q(\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\tau), \\ \sum_{i=1,5,7} T_{i,11} &= \sigma q \left[\frac{\bar{\beta}_0 - \beta_\sigma}{\alpha + \sigma - \bar{\alpha}} - \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\sigma+\tau}}{\alpha + \sigma + \tau - \bar{\alpha}} \right] \\ &\quad + \frac{\tau q \sigma}{\alpha + \sigma - \bar{\alpha}} \left[\frac{\bar{\beta}_0 - \bar{\beta}_\tau}{\tau} - \frac{\bar{\beta}_0 - \beta_{\sigma+\tau}}{\alpha + \sigma + \tau - \bar{\alpha}} \right], \\ \sum_{i=1,5,7} T_{i,9} &= \sum_{i=1,5,7} T_{i,13} = \sum_{i=1,5,7} T_{i,17} = \sum_{i=2,6,8} T_{i,10} = \sum_{i=2,6,8} T_{i,18} = 0. \end{aligned}$$

Ω^{sexe} heeft een spectrale straal

$$R_0^{\text{sexe}} = \frac{A}{S_0^{\text{prostituées}}} \left\{ \pi_1 \pi_2 \left[\sum_{j=1,5,7} \left(\sum_{i=1,5,7} T_{i,j} \right) S_j^0 \right] \left[\sum_{j=2,6,8} \left(\sum_{i=2,6,8} T_{i,j} \right) S_j^0 \right] \right\}^{1/2}.$$

We schrijven inderdaad als determinant de karakteristieke vergelijking voor de eigenwaarden van Ω^{sexe} . We ontwikkelen de determinant langs de lijnen vol nullen. We nemen de lijnen in de volgorde 1-5-7-2-6-8. Het probleem keert terug om de eigenwaarden van een matrix van rang 2 van het formulier te vinden

$$M = \left(\begin{array}{c|c} 0 & M_2 \\ \hline M_1 & 0 \end{array} \right).$$

M_1 en M_2 zijn matrices 3×3 gegeven door

$$M_1 = \pi_1 \text{ colonne}(S_i)_{i=2,6,8} \text{ ligne} \left(\sum_{j=1,5,7} T_{i,j} \right),$$

$$M_2 = \pi_2 \text{ colonne}(S_i)_{i=1,5,7} \text{ ligne} \left(\sum_{j=2,6,8} T_{i,j} \right).$$

ξ is een niet-nul eigenwaarde van M als en slechts als ξ^2 is een niet-nul eigenwaarde van de matrix $M_1 M_2$. De spectrale straal wordt berekend zoals hierboven, omdat het een matrix van rang één is. Zie bijvoorbeeld [42, p. 415].

Beschouw het geval waarin de waarschijnlijkheidswet van de incubatie van aids een gammawet is

$$T_I(x) = \omega^\nu x^{\nu-1} e^{-\omega x} / \Gamma(\nu).$$

ω en ν zijn gerelateerd aan het gemiddelde M_I en de variantie V_I van T_I door relaties $\omega = M_I/V_I$ en $\nu = (M_I)^2/V_I$. Door integratie door delen, krijgen we

$$\beta_0 = \int_0^\infty e^{-\alpha x} \left(1 - \int_0^x T_I(t) dt \right) dx = \frac{1}{\alpha} \left(1 - \int_0^\infty e^{-\alpha x} T_I(x) dx \right) = \frac{1 - (1 + \alpha/\omega)^{-\nu}}{\alpha}$$

en soortgelijke uitdrukkingen voor $\beta_\sigma, \beta_{\hat{\sigma}}, \beta_{\sigma+\mu}, \beta_{\sigma+\tau}, \bar{\beta}_0, \bar{\beta}_\tau$ en $\bar{\beta}_\kappa$.

Het lijkt moeilijk om de spectrale straal van de volledige matrix Ω expliciet te berekenen. We kunnen deze spectrale straal natuurlijk numeriek berekenen voor alle parameterwaarden met de vorige formules. We herinneren ons dat $R_0 \geq \max\{R_0^{\text{sexe}}, R_0^{\text{drogue}}\}$. Deze sectie geeft expliciete formules voor R_0^{sexe} en R_0^{drogue} .

6. Schatting en simulatie voor Kunming

Voor de simulatie hebben we de waarden van de parameters uit tabel 3 gehaald.

Tabel 3. Parameters en numerieke waarden gekozen voor de simulatie.

	periode	1994-2004
α	veroudering	1/32 jaar ⁻¹
$\bar{\alpha}$	uittredingspercentage	1/18 jaar ⁻¹
$1/\delta$	levensverwachting met aids	1 jaar
M_I	gemiddelde incubatieduur	12,6 jaar
$\sqrt{V_I}$	standaarddeviatie van de incubatietijd	9,4 jaar
λ	ingangsstroom	27.000 jaar ⁻¹
σ	percentage mannelijke medicatie	9×10^{-4} jaar ⁻¹
$\hat{\sigma}$	percentage vrouwelijke medicatie	3×10^{-4} jaar ⁻¹
τ	tarief om klant te worden	$1,2 \times 10^{-2}$ jaar ⁻¹
A	klantbezoeken	2,4 maanden ⁻¹
$1/\mu$	werktijd	2,5 jaar
ε	jonge vrouwen worden sekswerkers	30%
p	nieuwe risicovolle drugsverslaafden	25% ↗ 50%
q	nieuwe klanten in gevaar	70% ↘ 10%
r	nieuwe sekswerkers in gevaar	70% ↘ 10%
π_1	kans op overdracht van man op vrouw	0,7%
π_2	kans op overdracht van vrouw op man	1,4%
$B\pi$	wisselkoers van de spuit \times kans op overdracht	4 jaar ⁻¹
κ	gedroegde vrouwen die zichzelf prostitueren	0,1 jaar ⁻¹

Enkele opmerkingen zijn nodig:

- We kiezen de datum t medio 1994 = 0. Hoewel in Kunming al enkele gevallen van hiv gemeld zijn, maakt deze keuze als uitgangspunt een betere aanpassing aan de snelle groei van de infectie mogelijk onder drugsgebruikers in 1995-1996.
- Aangezien de leeftijd van de onderzochte populatie tussen 18 en 50 jaar is en aangezien de sterfte in deze leeftijdsgroep laag is voor mensen die niet gedroegd zijn, hebben we alleen voor α de veroudering behouden.
- In tabel 2 is de populatie voor het jaar 1999 waarschijnlijk het meest betrouwbare cijfer omdat het afkomstig is van een telling. Schattingen voor de volgende jaren (2000 en 2002) geven aan dat de bevolking in deze periode met ongeveer 45.000 per jaar groeit. We verkrijgen dus omgekeerd de schatting van 1.838 miljoen voor de totale bevolking in 1994 en ongeveer 0.92 miljoen voor de 18-50 jaar als we veronderstellen dat ze ongeveer 50% van de totale bevolking vertegenwoordigen.
- We hebben als uitgangspunt genomen

$$S(t=0) = (63784, 11662, 711, 118, 215, 157, 645, 472, 92, 67, 361635, 440899, 27336, 4998, 2133, 354, 276, 202)$$

plus een nieuw geïnfecteerde persoon in groep 5, die van risicovolle drugsgebruikers die ook klant zijn. Er is enige willekeur in deze keuzes (we geven niet gedetailleerd aan hoe we deze cijfers hebben gekozen), maar ze geven redelijke schattingen:

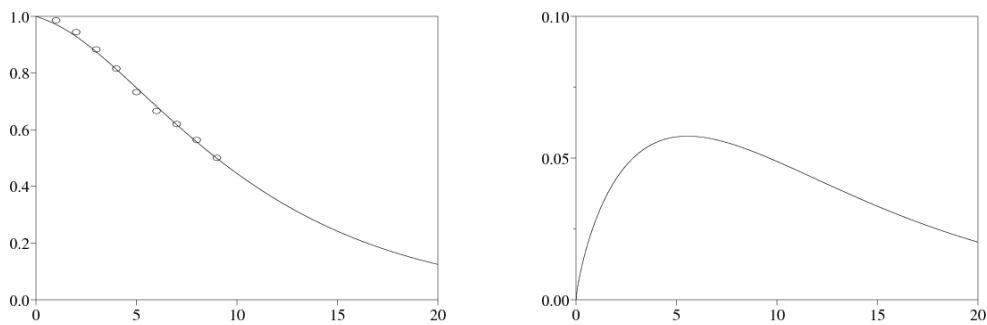
- een bevolking van 18 tot 50 jaar van 0,92 miljoen,
 - ongeveer 20% van de mannen is klant,
 - 70% van de klanten loopt risico,
 - sekswerkers hebben ongeveer 3 klanten per week,
 - 70% van de sekswerkers loopt risico,
 - gedrogeerde mannen vertegenwoordigen 0,9% van de mannelijke bevolking
 - 25% van de drugsverslaafden loopt risico.
- Voor de parameter $\bar{\alpha}$ werd het sterftecijfer van drugsgebruikers, geschat op [18], opgeteld bij de veroudering: aan het einde van een vierjarig onderzoek onder 192 hiv-negatieve verslaafden waren er 18 overleden. We definiëren δ^{drogue} , de jaarlijkse sterfte onder drugsverslaafden. We hebben dan $1 - \exp(-4\delta^{\text{drogue}}) = 18/192$, dus $\delta^{\text{drogue}} \simeq 0,0246$ per jaar. Tenslotte $\bar{\alpha} = \alpha + \delta^{\text{drogue}}$.
 - De levensverwachting van mensen met aids komt uit een studie in een ander deel van Yunnan [53]. Deze zelfde studie geeft de overlevingskansen van hiv-positieve drugsverslaafden als functie van de tijd die is verstreken sinds de infectie. Om het gemiddelde en de variantie van de gammawet te schatten die de incubatietijd van aids vertegenwoordigt, definiëren we
 - $Z_I(t)$ de kans dat een hiv-positieve drugsverslaafde leeft en zonder aids is op het tijdstip t als de infectie zich voordeed op het tijdstip $t = 0$.
 - $Z_R(t)$ de kans dat een hiv-positieve drugsverslaafde leeft en aids heeft op het tijdstip t als de infectie zich voordeed op het tijdstip $t = 0$. $Z_I(t)$ en $Z_R(t)$ zijn oplossingen van het systeem van differentiaalvergelijkingen

$$\frac{dZ_I}{dt} = -(\delta^{\text{drogue}} + \gamma(t)) Z_I(t), \quad \frac{dZ_R}{dt} = \gamma(t) Z_I(t) - \delta Z_R(t)$$

met de beginvoorwaarden $Z_I(0) = 1$ en $Z_R(0) = 0$. We lossen dit systeem op en gebruiken de relatie daartussen $\gamma(t)$ en $T_I(t)$. We verkrijgen

$$Z_I(t) = e^{-\delta^{\text{drogue}} t} \left(1 - \int_0^t T_I(x) dx \right), \quad Z_R(t) = \int_0^t T_I(x) e^{-\delta^{\text{drogue}} x} e^{-\delta(t-x)} dx.$$

Het is daarom relatief eenvoudig om de overlevingskansen van drugsverslaafden numeriek te berekenen $Z_I(t) + Z_R(t)$ als functie van de tijd sinds infectie onder dit model. Het beste past in de betekenis van de kleinste kwadraten bij de gegevens in [53] $M_I = 12,6$ jaren en $\sqrt{V_I} = 9,4$ jaar (Figuur 3). Met de methode van [33, p. 113], een regio van 95% vertrouwen voor $(M_I, \sqrt{V_I})$ is een smal gebied binnen de rechthoek $[9,9 \ 18,7] \times [5,8 \ 17,9]$. Deze schattingen houden geen rekening met de betrouwbaarheidsintervallen in de gegevens van [53], die de Kaplan- en Meier-methode gebruiken voor de overlevingscurve. Onthoud dat antiretrovirale therapie tijdens de simulatieperiode niet gemakkelijk beschikbaar was in Yunnan.

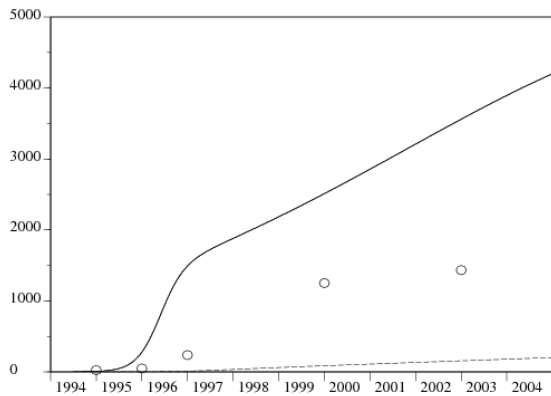


Figuur 3. Links: overlevingskans van HIV-positieve drugsgebruikers als functie van de tijd sinds infectie (ononderbroken lijn: $Z_I(t) + Z_R(t)$) met de optimale keuze voor M_I en V_I . Cirkels: gegevens van [53]. Rechts: Kanswet van de incubatietijd voor aids T_I .

- Gedragstudies door *Horizon Market Research* en *Futures Group Europe* omvatten mannen en sekswerkers uit verschillende grote steden in Yunnan. Aangenomen wordt dat er geen significant gedragsverschil is tussen de bevolking van deze steden, dus gemiddelden kunnen de situatie in Kunming weergeven.
- We kozen voor de parameter λ om de bevolking van 18 tot 50 jaar met 45.000 per jaar te laten toenemen. De toename van de totale bevolking is ongetwijfeld het gevolg van de komst van migranten van 18 tot 50 jaar van het platteland (de natuurlijke toename als gevolg van geboorten is klein vanwege het beleid van het enige kind). We hebben de parameter σ zo gekozen dat $N_{\text{hommes drogués}}/N_{\text{hommes}} \simeq 0,9\%$ eind 2001, zoals aangegeven [21, tabel 136]. We kozen voor de parameter $\hat{\sigma}$ een verhouding van 3: 1 hebben tussen gedroogde mannen en gedroogde vrouwen. Het resulterende totale aantal drugsgebruikers ligt dicht bij de schatting van [39], dat wil zeggen 7000 mensen die in 2002 in Kunming drugs injecteren. We kozen voor de parameter τ zodat $N_{\text{clients}}/N_{\text{hommes}} \simeq 21,4\%$ eind 2001, zoals blijkt uit tabel 149 van het rapport over volwassen mannen.
- We hebben de parameters genomen A en $1/\mu$ rechtstreeks uit de rapporten [21, 22, tabellen 63 en 174]. We kozen voor de parameter ϵ zodat het gemiddelde aantal cliënten per sekswerker $A S_{\text{clients}}/S_{\text{prostitués}}$ in 2001 valt samen met de schatting in tabel 78 van het rapport over sekswerkers. Als resultaat lijkt de schatting voor het aantal sekswerkers in de simulatie, rond 20.000 eind 2001, redelijk in vergelijking met de vage schattingen voor andere steden in China. [54]
- We nemen voor $p(t)$, $q(t)$ en $r(t)$ affine functies van t voor de duur van de simulatie. Bijvoorbeeld, $p(t) = p(0)(1 - t/T) + p(T)t/T$. T is de tijd aan het einde van de simulatie, dat wil zeggen eind 2004. We hebben de begin- en eindwaarden gekozen om de gegevens aan te passen: 20,4% van de in 1994 gedeelde spuiten [49], 32% in 2003 [27], 46% van de risicocliënten in 2001 [22, tabel 181], 35% van de sekswerkers in 2001 [21, tabel 84]. $p(t)$, $q(t)$ en $r(t)$ vertegenwoordigen percentages van nieuwe drugsgebruikers, nieuwe klanten en nieuwe sekswerkers. Er is dus een kloof tussen hun waarden en de huidige percentages onder drugsverslaafden, klanten en sekswerkers. De verandering is het snelst onder sekswerkers, aangezien ze maar een paar jaar werken voordat ze worden vervangen. Voor drugsverslaafden duurt het langer en voor klanten zelfs meer.
- Volgens [30], die HIV-overdracht in een vergelijkbare context bestudeerde, namelijk tussen sekswerkers en hun cliënten in Thailand, kan de kans op overdracht van vrouw op man tijdens seksueel contact oplopen tot 6% vanwege de hoge prevalentie van andere seksueel overdraagbare infecties onder sekswerkers. Hoewel veel sekswerkers in Kunming ook dergelijke infecties hebben, tonen onze numerieke simulaties aan dat deze kans op overdracht te groot is. π_1 en π_2 werden daarom gekozen om de prevalentie van hiv bij cliënten en sekswerkers aan te passen, ervan uitgaande dat de overdracht van vrouw op man twee keer minder is dan van man op vrouw.
- We kozen voor het product $B\pi$ om de prevalentie van hiv onder drugsgebruikers aan te passen. We kozen voor de parameter κ om ongeveer de helft van de gedrogeerde vrouwen te laten prostitueren.

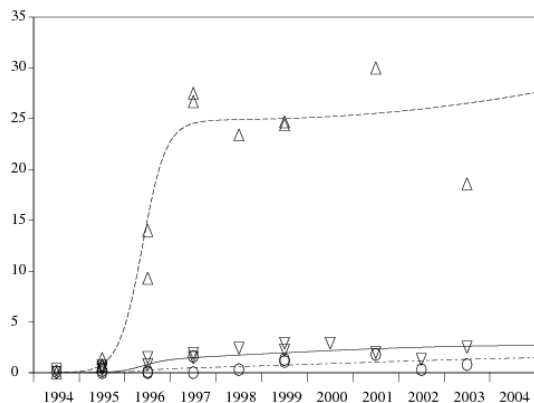
Figuur 4 is het resultaat van de simulatie van het model met de waarden van de parameters zoals hierboven; het toont het totaal aantal mensen met hiv en het totaal aantal mensen met aids. Veel gevallen worden niet geïdentificeerd omdat mensen bang zijn voor discriminatie bij een positieve hiv-test; het is daarom moeilijk schattingen te maken van het totale aantal gevallen in Kunming. We weten dat in september 2003 in Yunnan 13.948 gevallen van hiv en 841 gevallen van aids zijn gemeld [1] en dat deze aantallen in september 2004 17.390 en 1.118 [2] hadden bereikt. Het totale aantal hiv-gevallen in 2004 wordt geschat op 100.000 voor de hele provincie [1]. Deze simulatie geeft eind 2004 ongeveer 4.200 mensen met hiv of aids in de stad Kunming onder de mensen van 18 tot 50 jaar, waaronder de overgrote meerderheid van de infecties valt. Aangezien de bevolking van Yunnan in 2004 ongeveer 43 miljoen bedroeg (42,88 miljoen in de telling van 2000), werd

de prevalentie berekend voor de gehele bevolking van Kunming ($4\,200/2\,290\,000 \approx 0,18\%$) ligt dicht bij dat geschat voor heel Yunnan ($100\,000/43\,000\,000 \approx 0,23\%$). Gebieden in de buurt van de grens met Myanmar hebben meer infecties, terwijl geïsoleerde plattelandsgebieden er minder hebben.



Figuur 4. Totaal aantal mensen met hiv of aids (ononderbroken lijn) en met aids (stippellijn) volgens de simulatie. Gerapporteerde gevallen uit tabel 1 (cirkels).

Figuur 5 toont de prevalentie van hiv onder drugsgebruikers, sekswerkers en cliënten volgens de simulatie en toont ook de bijbehorende gegevens in tabel 1.



Figuur 5. Prevalentie van hiv onder drugsgebruikers [stippellijn voor simulatie en driehoeken die naar boven wijzen voor gegevens in tabel 1], sekswerkers [ononderbroken lijn en driehoeken die naar beneden wijzen] en cliënten [gemengde lijn en cirkels].

Zoals de meeste epidemische modellen, zijn de curven behoorlijk gevoelig voor variaties in parameters. Dit zou zeker een probleem zijn als we voorspellingen willen doen voor de toekomst van de epidemie, maar het is meer een voordeel bij het aanpassen aan de data. Een gevoeligheidsanalyse van de geschatte parameters is echter moeilijk omdat er 19 parameters bij het model betrokken zijn (tabel 3).

Een andere reden om de simulatie niet voort te zetten om voorspellingen te doen, is dat er recentelijk in Kunming en Yunnan een aantal belangrijke maatregelen zijn genomen, die de transmissie grondig kunnen veranderen:

- de regering van de provincie Yunnan besloot om condooms actief te promoten [1]. Eind 2004 waren er 620 automaten geïnstalleerd, met name in alle hotels in de stad [2].
- er is een nieuw risicobeperkingsprogramma gestart (*China AIDS Info*, 2004), dat mogelijk epidemiologisch effectiever blijkt te zijn dan kleinschalige proefprojecten en revalidatiecentra;
- in maart 2005 heeft het Kunming AIDS Control Office voorschriften uitgevaardigd die één hiv-test per jaar vereisen voor iedereen die werkt in een hotel, openbaar bad, schoonheidssalon, nachtclub en andere uitgaansgelegenheden in Kunming [3]. Hiv-positieve sekswerkers mogen niet meer werken, waardoor ze hun baan verliezen of van baan moeten veranderen binnen hetzelfde etablissement maar zonder seksueel contact met klanten.

Het is onmogelijk om kwantitatief te voorspellen hoe deze maatregelen de parameters van het model zullen beïnvloeden. Merk ook op dat, in tegenstelling tot Thailand, er tot nu toe geen poging is gedaan om klanten ervan te weerhouden sekswerkers te bezoeken.

7. Conclusie

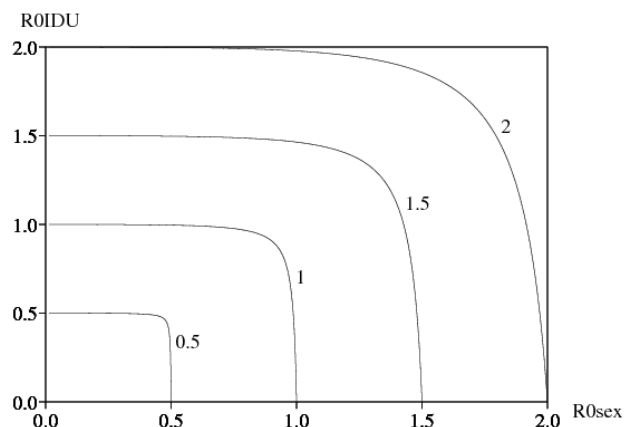
Nummers R_0 , R_0^{drugue} en R_0^{sexe} zijn alleen gedefinieerd als de modelparameters constant zijn. Maar p , q en r variëren in de simulatie van de vorige sectie. Met behulp van de parameters in tabel 3 verkrijgen we dat $R_0^{\text{drugue}} = B \pi \beta_0 \approx 32$. Het product van de wisselkoers van spuiten B en de kans op overdracht via spuit π moeten dus door ten minste 32 worden gedeeld om de epidemie onder drugsgebruikers te stoppen. Spuituitwisselingsprogramma's kunnen B verminderen, terwijl een campagne voor het reinigen van spuiten π kan verminderen. Deze maatregelen zouden moeten bereiken $1 - 1/32 \approx 97\%$ van drugsgebruikers. Een van de doelstellingen van het actieplan om hiv / aids (2001-2005) voor eind 2005 te stoppen, te voorkomen en te beheersen, was al dat

"95% van de bevolking in drugsbehandelingscentra, revalidatiecentra en gevangenissen heeft basiskennis van HIV-preventie".

Zelfs als dit doel in deze instellingen is bereikt, passeren sommige drugsgebruikers deze instellingen niet. Het lijkt dus vrij moeilijk om 97% van de risicopers te bereiken.

Met de parameters van tabel 3 krijgen we dat ook $R_0^{\text{sexe}} \approx 4,25\sqrt{qr}$. We hebben dus $R_0^{\text{sexe}} < 1$ zodra het meetkundig gemiddelde van risicogedrag bij cliënten en sekswerkers zo is $\sqrt{qr} < 23\%$. Bedenk dat in 2001 46% van de klanten en 35% van de sekswerkers gevaar liepen $\sqrt{0,46 \times 0,35} \approx 40\%$. Het zou dus voldoende zijn om risicovol gedrag door twee te delen om de seksuele epidemie te stoppen.

Bovenstaande redenering beschouwt de twee transmissieroutes afzonderlijk. Men kan zich afvragen of dit juist is, aangezien het model de twee kanalen koppelt. Kies bijvoorbeeld $q = r$ en variëren B . We krijgen figuur 6, die de niveaulijnen van R_0 berekend met de formules van Sectie 5. In plaats van $q = r$ en B op de assen te zetten, zetten we R_0^{sexe} en R_0^{drogue} die evenredig zijn met hen.



Figuur 6. Contourlijnen R_0 in het diagram met R_0^{sexe} op de abscis en R_0^{drogue} op de ordinaat.

Opvallend is dat de benadering $R_0 \simeq \max\{R_0^{\text{sexe}}, R_0^{\text{drogue}}\}$ ziet er redelijk goed uit, tenminste bij de drempel $R_0 = 1$. Dit rechtvaardigt op de een of andere manier het afzonderlijk beschouwen van de twee transmissieroutes wanneer we de epidemiedrempel bespreken.

Men heeft $R_0^{\text{sexe}} \ll R_0^{\text{drogue}}$. Van de nieuwe maatregelen die in Kunming en Yunnan zijn aangenomen, zijn die gericht op drugsgebruikers urgenter dan die gericht op seksuele overdracht. De groep die betrokken is bij seksuele overdracht (sekswerkers en hun klanten) is echter veel groter dan de groep die betrokken is bij de overdracht van injectiegeneesmiddelen. Daarnaast houdt het model geen rekening met niet-commerciële seksuele overdracht, waarbij een nog grotere groep kan zijn betrokken, maar die kan worden verminderd als bijvoorbeeld klanten en (ex-) sekswerkers condoms ook gebruiken voor hun niet-commerciële relaties. Een nauwkeurige discussie over de effectiviteit van de verschillende vormen van preventie vraagt om meer informatie over de kosten. Dit valt buiten het bestek van dit artikel.

Bedankt

Delen van dit artikel zijn geschreven terwijl N. Bacaër het Laboratorium voor Computerwetenschappen, Automatisering en Toegepaste Wiskunde (LIAMA) in Peking bezocht, en terwijl X. Abdurahman het Onderzoeksinstituut voor Ontwikkeling in Bondy in Frankrijk bezocht.

Bibliografische referenties

1. Agence Xinhua (23/02/2004). Yunnan declares last – ditch war against AIDS. http://news.xinhuanet.com/english/2004-02/23/content_1326621.htm
2. Agence Xinhua (01/12/2004). Yunnan province reports progress in HIV/AIDS prevention. <http://english.sina.com/china/1/2004/1201/121616.html>
3. Agence Xinhua (21/03/2005). Kunming conducts AIDS, venereal disease test in service sector. www.sina.com.
4. Anderson, R. M., G. F. Medley, R. M. May et A. M. Johnson (1986). A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS. *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 3, 229 – 263.
5. Bacaër, N. (2003). The asymptotic behavior of the McKendrick equation with immigration. *Math. Popul. Stud.* 10, 1 – 20.
6. Berman, A. et R. J. Plemmons (1994). *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia.
7. Bignami – Van Assche, S. (2004). Estimates and projections of HIV/AIDS for Yunnan province, China. *Population Review* 43, No. 2, Section 1.
8. Brown, T. et W. Peerapatapanokin (2004). The Asian epidemic model : a process model for exploring HIV policy and programme alternatives in Asia. *Sex. Transm. Infect.* 80, i19 – i24.
9. Capasso, V., D. Morale, M. Di Somma, M. Villa, A. Nicolisi et F. Sicurello (1997). Multistage models of HIV transmission among injecting drug users via shared drug injection equipment, in O. Arino et al. (Eds), *Advances in Mathematical Population Dynamics – Molecules, Cells and Man*, World Scientific, Singapore, p. 511 – 527.
10. Castillo – Chavez, C., K. Cooke, W. Huang et S. A. Levin (1989a). On the role of long incubation periods in the dynamics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) – part 1 : single population models. *J. Math. Biol.* 27, 373 – 398.
11. Castillo – Chavez, C., K. Cooke, W. Huang et S. A. Levin (1989b). On the role of long incubation periods in the dynamics of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) – part 2 : multiple group models, in C. Castillo – Chavez (Ed), *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*, Springer – Verlag, New York, p. 200 – 217.
12. Cheng, H., J. Zhang, J. Kou, Y. Zhang, X. Zhang, M. Jia, X. Bi, Y. Ma, Y. Liang, Z. Yang, S. Pan et X. An (1996). HIV infection tends to spread to whole Yunnan province. *Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont.* 2, 54 – 57.
13. China AIDS Info (7 April 2004). Yunnan passes new AIDS policy, will provide clean needles to drug users. www.china-aids.org.
14. Cohen, J. (2004a). HIV/AIDS in China – Poised for takeoff? *Science* 304, 1430 – 1432.
15. Cohen, J. (2004b). HIV/AIDS in China – Changing course to break the HIV – heroin connection. *Science* 304, 1434 – 1435.
16. Cohen, J. (2004c). HIV/AIDS in Asia – Asia and Africa : on different trajectories? *Science* 304, 1932 – 1938.
17. Diekmann, O. et J. A. P. Heesterbeek (2000). *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. John Wiley & Sons, Chichester.
18. Duan, Y., X. Zheng et C. Zhen (1995). Investigation of mortality among HIV – infected intravenous drug users in Ruili region of Yunnan province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 16, 71 – 73.
19. Greenhalgh, D. et F. Lewis (2002). The general mixing of addicts and needles in a variable – infectivity needle – sharing environment. *J. Math. Biol.* 44, 561 – 598.
20. Hethcote, H. W. et H. R. Thieme (1985). Stability of the endemic equilibrium in epidemic models with subpopulations. *Math. Biosci.* 75, 205 – 227.
21. Horizon Market Research et Futures Group Europe (2002a). 2001 behavioural surveillance survey in Yunnan and Sichuan – adult male report. www.futuresgroup.com/Documents/2001BSSadultmale.pdf.
22. Horizon Market Research et Futures Group Europe (2002b). 2001 behavioural surveillance survey in Yunnan and Sichuan – sex worker report. www.futuresgroup.com/Documents/2001BSSsexworker.pdf.

23. Horn, R. A. et C. R. Johnson (1985). *Matrix Analysis*. Cambridge University Press, Cambridge.
24. Huang, W., K. L. Cooke et C. Castillo – Chavez (1992). Stability and bifurcation for a multiple – group model for the dynamics of HIV/AIDS transmission. *SIAM J. Appl. Math.* 52, 833 – 854.
25. Hyman, J. M. et E. A. Stanley (1988). Using mathematical models to understand the AIDS epidemic. *Math. Biosci.* 90, 415 – 473.
26. Iannelli, M., F. A. Milner, A. Pugliese et M. Gonzo (1997). The HIV/AIDS epidemics among drug injectors : a study of contact structure through a mathematical model. *Math. Biosci.* 139, 25 – 58.
27. Ka, K. (2004). Voluntary counseling and testing among injecting drug users in Kunming city, Yunnan Province. 15th International AIDS Conference, Bangkok, résumé no. WePeC5999.
28. Kermack, W. O. et A. G. McKendrick (1933). Contributions to the mathematical theory of epidemics – III. Further studies of the problem of endemicity. *Proc. Roy. Soc. London Ser. A* 141, 94 – 122. *Bull. Math. Biol.* 53 (1991), 89 – 118.
29. Lu, L., M. Jia, X. Zhang, H. Luo, Y. Ma, L. Fu et J. Lu (2004). Analysis for epidemic trend of acquired immunodeficiency syndrome in Yunnan Province of China. *Chin. J. Prev. Med.* 38, 309 – 312.
30. Mastro, T. D., G. A. Satten, T. Nopkesorn, S. Sangkharomya et I. M. Longini (1994). Probability of female – to – male transmission of HIV – 1 in Thailand. *Lancet* 434, 204 – 207.
31. McCoy, C. B., S. Lai, L. R. Metsch, X. Wang, C. Li, M. Yang et L. Yulong (1997). No pain no gain, establishing the Kunming, China, drug rehabilitation center. *Journal of Drug Issues* 27, 73 – 85.
32. Merli, M. G., S. Hertog, B. Wang et J. Li (2004). Modelling the course of the HIV/AIDS epidemic in China : an application of a bio – behavioral macrosimulation model of the spread of HIV/AIDS. Centre de Démographie et Écologie, manuscrit no. 2004 – 14, Université de Wisconsin – Madison.
33. Motulsky, H. J. et A. Christopoulos (2003). Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting. GraphPad Software Inc., San Diego, www.graphpad.com.
34. Monitoring the AIDS Pandemic Network (2004). AIDS in Asia : face the facts – a comprehensive analysis of the AIDS epidemics in Asia. www.mapnetwork.org/docs/MAP_AIDSinAsia2004.pdf.
35. Bureau national des statistiques de Chine (1994 – 2003). *China Population Statistics Yearbook*. China Statistic Press, Pékin.
36. Office régional de l’OMS pour le Pacifique ouest et Ministère de la santé de la République populaire de Chine (2001). Prevalence survey of sexually transmitted infections among female sex workers and truck drivers in China 1999 – 2000. www.wpro.who.int.
37. Pan, S., H. Cheng, J. Zhang, M. Jia, X. Bi, Y. Zhang, X. Zhang, J. An, Y. Ma, Z. Yang, Y. Liang et J. Kou (1997). Survey of the current situation of the HIV infection epidemic in Yunnan province. *Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont.* 3, 244 – 247.
38. Pugliese, A. (1992). Stationary solutions of a multigroup model for AIDS with distributed incubation and variable infectiousness, in G. Da Prato (Ed), *Mathematical aspects of human diseases*, Giardini, Pise, p. 110 – 125.
39. Razak, M. H. (2002). Situation assessment of injection drug users in Yunnan province – People’s Republic of China. Futures Group Europe Report.
40. Thieme, H. et C. Castillo – Chavez (1989). On the role of variable infectivity in the dynamics of the human immunodeficiency virus epidemic, in C. Castillo – Chavez (Ed), *Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology*, Springer – Verlag, New York, p. 157 – 177.
41. Thieme, H. et C. Castillo – Chavez (1993). How may infection – age – dependent infectivity affect the dynamics of HIV/AIDS? *SIAM J. Appl. Math.* 53, 1447 – 1479.
42. Thieme, H. (2003). *Mathematics in Population Biology*. Princeton University Press, Princeton.
43. UN Theme Group on HIV/AIDS in China (2002). HIV/AIDS : China’s Titanic Peril. www.youandaids.org/unfiles/chinastitanicperillast.pdf.
44. UN Theme Group on HIV/AIDS in China et State Council AIDS Working Committee Office (2004). A Joint Assessment of HIV/AIDS Prevention, Treatment and Care in China. www.unchina.org/unaida/JAREng04.pdf.
45. Wang, S., L. Li, L. Zhang, Z. Ni et L. Yang (2001). Surveillance and analysis of HIV/AIDS in Kunming in 1999. *Guangxi Prev. Med.* 7, 157 – 158.
46. Wang, S. (2004). Surveillance and control of HIV/AIDS in Kunming. *Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont.* 10, 216 – 217.
47. Yu, H., X. An, M. Jia, S. Pan, Y. Ma, G. Zhang, H. Li, X. Zhang, Y. Zhang, Y. Liang, J. Li, J. Zhang et H. Cheng (2001). Report on HIV/AIDS surveillance in Yunnan province in 1999. *Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont.* 7, 74 – 76.
48. Yuan, J., G. Ionita, Y. Xu, T. Jiang, J. Li et J. Zhang (2002). The HIV/AIDS projection in Yunnan. *Chin. J. STD/AIDS Prev. Cont.* 8, 78 – 81.
49. Zhang, J., H. Cheng et S. Duan (1994). Survey of the current situation of the HIV infection epidemic in Yunnan province. *Chin. J. Epidemiol.* 5, 259 – 262.
50. Zhang, J., H. Cheng, M. Jia et Y. Zhang (1999). Ten years of experience on AIDS control in Yunnan (1989 – 1998). *Chin. J. Epidemiol.* 20, 377 – 380.
51. Zhang, X., Y. Ma, H. Yu, J. An, Y. Liang, G. Zhang, Z. Zhang, H. Li, W. Wang, S. Pan, Y. Zhang et M. Jia (2002). Analysis on the surveillance result of HIV/AIDS in Yunnan in 2001. *Ji Bing Jian Ce* 17, 327 – 330.
52. Zhang, X., J. Lu, L. Fu, H. Luo et M. Jia (2004). Analysis on survey results of HIV/AIDS in Yunnan Province in 2003. *Ji Bing Jian Ce* 19, 409 – 412.
53. Zheng, X., J. Zhang, X. Wang, S. Duan, S. Qu, Y. Duan et G. Zhang (2000). The natural history of HIV infection among IDUs in Ruili, Yunnan province, China. *Chin. J. Epidemiol.* 21, 17 – 18.
54. Zhong, W. (2000). A close look at China’s “sex industry”. *Lianhe Zaobao*, Singapour, www.usembassy-china.org.cn/sandt/sex-industry.html.