

HIV/AIDS

Test-and-Treat in Los Angeles: A Mathematical Model of the Effect of Test-and-Treat for the Population of Men Who Have Sex With Men in Los Angeles County

Neeraj Sood, Zachary Wagner, Amber Jaycocks, Emmanuel Drabo, Raffaele Varadavas

Hintergrund

Studien der letzten Jahre zeigen, dass sowohl die Einnahme einer antiretroviralen Therapie (ART) als auch das bloße Testen auf HIV die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung senken. Auf dieser Evidenz basieren gesundheitspolitische “test-and-treat” Strategien: vermehrtes Testen und früheres Therapieren HIV positiv getesteter Personen.

Gewisse Bedenken bezüglich “test-and-treat” Politik in der HIV Prävention bleiben jedoch bestehen, insbesondere die Angst vor vermehrtem Auftreten multiresistenter Virusstämme (MDR) bei gesteigertem ART Einsatz. Wie „test-and-treat“ Strategien mit Maximierung der HIV Prävention bei gleichzeitiger Minimierung der MDR Prävalenzzunahme umgesetzt werden können, ist daher von grossem Interesse.

Frühere mathematische Modelle zur Simulation von “test-and-treat” Strategien zeigen bezüglich epidemiologischer Erfolge gemischte Resultate. Unterschiede in grundlegenden Annahmen der Modelle (populations- und ortsspezifische Parameter wie HIV Prävalenz, Anteil nicht diagnostizierter Fälle, Sexualverhalten, Populationsstruktur und -entwicklung) könnten dies erklären. Das Kalibrieren mathematischer Modelle ist sehr wichtig, um möglichst reale Trends in HIV Prävalenz bzw. Inzidenz zu imitieren.

Die vorgelegte Studie konzentriert sich auf „test-and-treat“ in Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) im Los Angeles County (LAC). LAC zeigt die höchste Inzidenz von HIV in den USA und MSM machen 82% aller Menschen, die mit HIV/AIDS leben (PLWHA), aus.

Ziele der Studie

Anhand eines mathematischen Modells vergleicht die Studie unterschiedliche Kombinationen von HIV-Testfrequenzen und HIV-Behandlungsstrategien bezüglich verschiedener epidemiologischer Kennzahlen, daneben werden auch die Auswirkungen auf die MDR Prävalenz untersucht.

Methoden

Struktur des Modells

Verwendet wird ein deterministisches, kompartimentiertes HIV Übertragungsmodell, wobei die Individuen in 8 HIV Infektionszustände (Kompartimente) eingeteilt werden (Figure 1).

Input Parameter

Insgesamt umfasst das Modell 34 Parameter, für welche Unsicherheitsbereiche definiert wurden. Diese basieren auf Literatur, Expertenmeinungen sowie subjektiver Bewertung (supplementary tables 4-8).

Kalibration

Mithilfe der Latin hypercube sampling (LHS) Methode wurde jenes Set von Input Parametern bestimmt, mit welchem das entwickelte Modell die beobachteten HIV/AIDS Prävalenztrends für MSM in LAC am besten reproduzieren kann (Figure 2). Für die Schätzung von Referenzdaten zur Kalibration wurden Beobachtungsdaten der Jahre 2000-2009 benutzt.

Basierend auf den Unsicherheitsbereichen für die Input Parameter wurden 500'000 LHS Simulationen durchgeführt. Dann wurden alle Simulationen ausgeschlossen, deren Ergebnisse nicht mit den geschätzten Referenzdaten (PLWHA ohne Kenntnis ihrer Infektion, MDR Prävalenz) übereinstimmten.

Aus den verbleibenden Simulationen wurden jene 1000 ausgewählt, welche am besten mit den Referenzdaten übereinstimmten. Aus diesen wurden engere Unsicherheitsbereiche für die Input Parameter berechnet, dann erneut 500'000 LHS Simulationen durchgeführt. Simulationen wurden wiederum nach den oben genannten Kriterien ausgeschlossen. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren eine Abweichung von $\geq 5\%$ von den Beobachtungsdaten von 2009 (AIDS Fälle, nicht-AIDS HIV-aware Fälle). Aus den verbleibenden Simulationen wurde jene als „Best Run“ ausgewählt, welche am besten die Gesamtzahl der PLWHA in LAC aus den Beobachtungsdaten von 2000-2009 reproduzieren konnte. Das Parameterset dieser Simulation wurde für das Modell weiter verwendet.

Test-and-Treat Modell

Um „test-and-treat“ Strategien zu simulieren, wurden zwei neue Kompartimente ins oben beschriebene Modell eingefügt für Individuen, welche die ART bereits früh, mit CD4 Zellzahlen $>350/\mu\text{l}$, beginnen. Dabei gibt es je ein Kompartiment für MDR Infizierte und eines für Nicht-MDR Infizierte. Relativ zu den entsprechenden Kompartimenten für Individuen, welche keine frühe ART erhalten, zeichnen sich diese Kompartimente durch ein 96% tieferes HIV Transmissionsrisiko aus.

Resultate

Effekte im ersten Jahr (Table 1)

Im Vergleich zum Status quo würden bei einer maximal erhöhten Testfrequenz (ein Test pro Jahr) sowie gleichbleibender Dauer bis zum Behandlungsbeginn (2.5 Jahre) im ersten Jahr 115% mehr neue HIV Diagnosen gestellt und 36% mehr Personen mit einer ART beginnen. Bei maximal erhöhter Testfrequenz sowie einer minimalen Dauer bis zum Behandlungsbeginn (6 Monate) würden im ersten Jahr 114% mehr neue HIV Diagnosen gestellt und 156% mehr Personen mit einer ART beginnen.

Effekte auf die Periode von 2013-2023 (Table 2)

Eine maximal erhöhte Testfrequenz von einem Test pro Jahr und eine minimale Dauer bis Behandlungsbeginn von 6 Monaten würde eine Reduktion der kumulativen Neuinfektionen von 47%, eine Reduktion der kumulativen Todesfälle von 34%, sowie eine Reduktion der kumulativen AIDS Fälle von 64% bringen im Vergleich zum Status quo. Der Anteil der PLWHA mit MDR würde jedoch von rund 4.8% auf 13.7% ansteigen. Eine unveränderte Testfrequenz von einem Test pro 4.4 Jahre und eine unveränderte Dauer bis zur Behandlung von 2.5 Jahren würde bei Änderung der Richtlinien zur Behandlungsqualifikation immer noch in einer Reduktion der kumulativen Neuinfektionen von 6%, einer Reduktion der kumulativen Todesfälle von 6%, sowie einer Reduktion der kumulativen AIDS Fälle von 11% resultieren. Dabei käme es nur zu einem Anstieg der MDR Prävalenz von 1.3%.

In Szenarien ohne Änderung der Behandlungsrichtlinien mit alleiniger Erhöhung der Testfrequenz finden sich ungefähr halb so grosse epidemiologische Erfolge bei gleich bleibender MDR Prävalenz.

Die Effekte der Testfrequenz und der Dauer bis zur Behandlung sind nicht komplementär (Table 2)

Die zusätzliche Reduktion der kumulativen Neuinfektionen durch die Erhöhung der Testfrequenz scheint unabhängig von der Behandlungsstrategie zu sein. Aus Tabelle 2 ergeben sich Werte von -28% (2.5 Jahre bis Behandlungsbeginn), -28% (1 Jahr bis Behandlungsbeginn) sowie -29% (6 Monate bis Behandlungsbeginn).

Diskussion

Stärken der Studie

Die Studie fokussiert auf eine genau definierte Population, entsprechend rigoros ist das Modell kalibriert. Der Zusammenhang von MDR Prävalenz und „test-and-treat“ Strategien wird im Gegensatz zu früheren Studien explizit untersucht.

Schwächen der Studie

Die Qualität der Simulationen ist abhängig von Beobachtungsdaten, welche selbst Messfehler enthalten können. Viele der hier verwendeten Parameter sind schwer zu erheben.

Mögliche Folgen einer Frühtherapie auf das Verhalten der Betroffenen wird nicht vollständig berücksichtigt.

Das hier präsentierte Modell ist zudem nicht risiko-, ethnien- oder altersstratifiziert und berücksichtigt nicht die Möglichkeit einer Präexposition prophylaxe.

Eine Kosten-Nutzen-Analyse wurde nicht durchgeführt.

Fazit

„Test-and-treat“ Strategien scheinen in der HIV Prävention epidemiologisch erfolgreich in Männern, die Sex mit Männern haben im Los Angeles County. Jedoch werden sie die HIV Epidemie nicht eliminieren können und sie führen zu einer Zunahme der Prävalenz multiresistenter Viren.