



HIV/AIDS i et infeksjonskontrollperspektiv

Norsk demografisk forening
11.12.01

John-Arne Røttingen
UiO
HELTEF
Imperial College School of Medicine

Kofi Annan – UN Security Council Meeting
'The impact of AIDS on peace and security in Africa'

'...nowhere else has AIDS yet become a threat to economic, social and political stability on the scale that it now is in southern and eastern Africa. The impact of AIDS in that region is no less destructive than that of warfare itself. ... By overwhelming the continent's health services, by creating millions of orphans and by decimating health workers and teachers, AIDS is causing social and economic crises which in turn threaten political stability.'

Jan 2000

HIV og infeksjonskontroll

- Hva er infeksjonsepidemiologi?
- Risikofaktorer og HIV infeksjon
- Prognostisering av HIV epidemien
- Infeksjonskontrolltiltak for HIV
- En kunnskapsbasert infeksjonskontroll

HIV og infeksjonskontroll

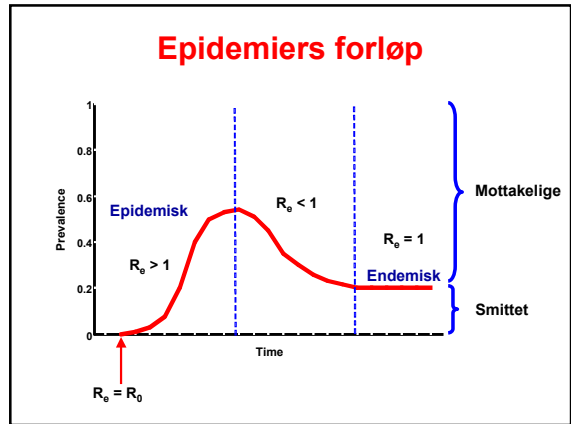
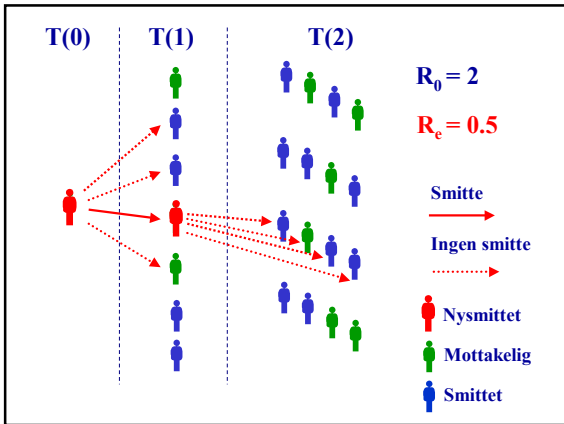
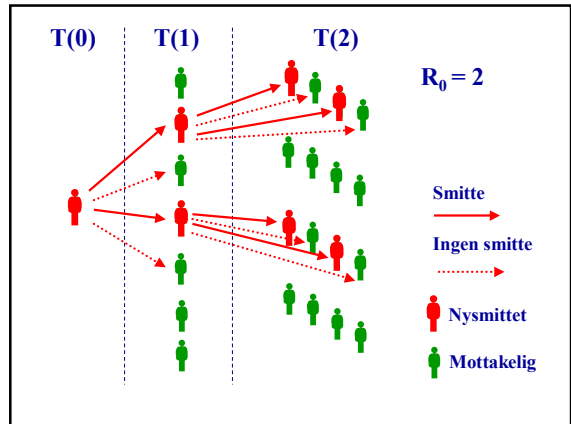
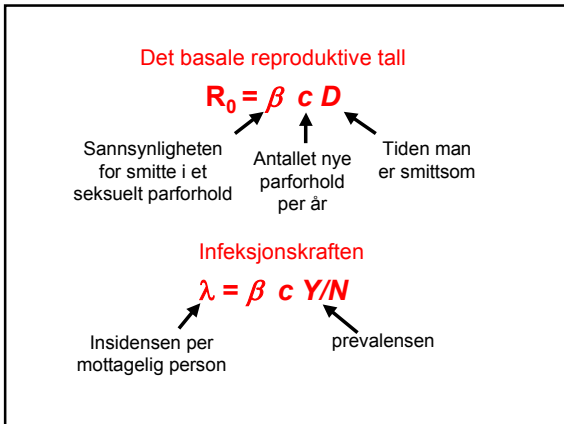
- Hva er infeksjonsepidemiologi?
- Risikofaktorer og HIV infeksjon
- Prognostisering av HIV epidemien
- Infeksjonskontrolltiltak for HIV
- En kunnskapsbasert infeksjonskontroll

Infeksjonsepidemiologi

- Deskriptiv
 - Prevalens, insidens, lokalisasjon, tid
- Analytisk
 - Effekt av risikofaktorer og tiltak (oftest på individnivå) – observasjonelle og eksperimentelle studier
- Modellering
 - Analyse på befolkningsnivå
- Hvorfor er infeksjonsepidemiologien forskjellig?
 - Sykdom smittes fra en person til en annen
 - Risiko dermed en konsekvens av antall smittede (skaper ikke-lineære sammenhenger)
 - Risikofaktorer og tiltak kan påvirke både mottakelighet og smittsomhet
 - Sykdomskontroll må sees i et befolkningsperspektiv

Det basale reproduktive tall R_0

- Representerer det gjennomsnittlige antallet sekundærinfeksjoner når en person som er infisert introduseres i en populasjon hvor alle er mottagelige for infeksjonen
- R_0 bestemmer
 - vekstraten for epidemien
 - epidemiens størrelse, dvs. det totale antallet smittet
 - endemisk prevalens når det har oppstått en likevekt
- Dersom $R_0 < 1$ vil infeksjonen dø ut, dvs. ingen epidemi
- All infeksjonskontroll baseres på å redusere de forhold som bidrar til R_0 slik at terskelen $R_0=1$ passeres

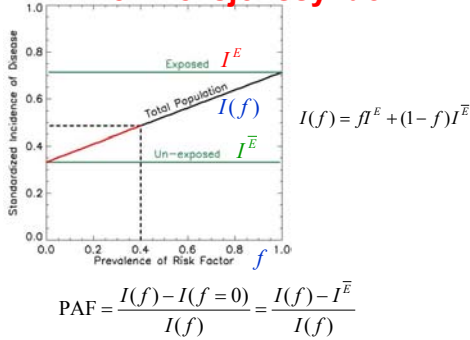


- ## HIV og infeksjonskontroll
- Hva er infeksjonsepidemiologi?
 - **Risikofaktorer og HIV infeksjon**
 - Prognostisering av HIV epidemien
 - Infeksjonskontrolltiltak for HIV
 - En kunnskapsbasert infeksjonskontroll

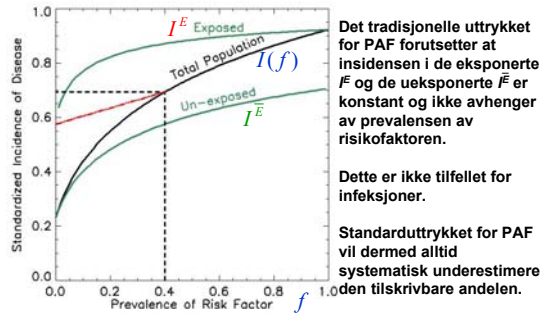
- ## Risikofaktorer og HIV
- **Mwanza-studien** (Grosskurth et al 1995)
 - En grupperandomisert studie av effekten av behandling av andre kjønnsykdommer på HIV insidens
 - Effekt: 39% reduksjon i HIV insidens i intervensjonsgruppen
 - **Nested case-control studie i samme populasjon** (Orroth et al 2000)
 - OR for SOS symptomer: 4.0
 - Tilskrivbar andel (population attributable fraction (PAF)): ~40%
 - **Problemer?**
 - PAF skal indikere den potensielle virkning på sykdomsinsidensen gitt at risikofaktoren er fjernet/eliminert
 - Intervensjonen eliminerte ikke bakterielle SOS og hadde ingen effekt på virale SOS, dvs. at den potensielle virkningen burde være større enn den målte effekten
 - **Standard uttrykk for PAF**

$$PAF = \frac{P(D) - P(D|\bar{E})}{P(D)} = \frac{P(E)(RR-1)}{1 + P(E)(RR-1)} = P(E|D) \frac{RR-1}{RR}$$

Ikke-infeksjonssykdom



Infeksjonssykdom



Flokk-effekten

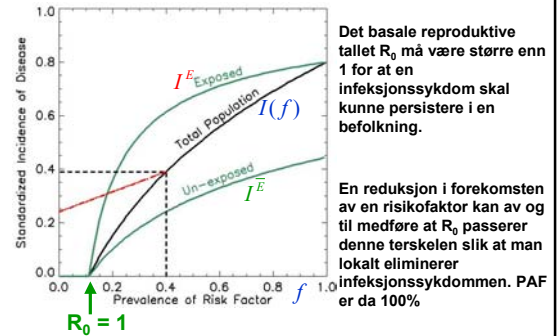
- Den indirekte populasjons-, gruppe- eller flokk-effekten
 - Risikoen for å bli smittet eller infeksjonspresset i et samfunn avhenger av prevalensen av sykdommen/infeksjonen og er dermed en funksjon av prevalensen av risikofaktoren og er ikke konstant
- Et nytt uttrykk for PAF er (Fraser og Røttingen)

$$PAF = \frac{P(E)(RR-1) + \left(1 - \frac{1}{H}\right)}{1 + P(E)(RR-1)}$$

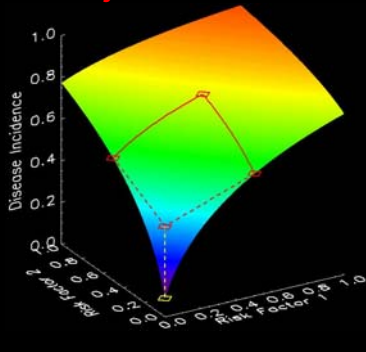
- Flokk-effekten avhenger bare av insidensen i den ikke-eksponerte gruppen, dvs. de uten risikofaktoren

$$H = \frac{I^{\bar{E}}(f)}{I^{\bar{E}}(f=0)}$$
- H er alltid > 1 , og det viser at det tradisjonelle uttrykket for PAF alltid underestimerer den tilskrivbare andelen

En terskel



Kombinasjon av to risikofaktorer



Funksjonell synergi

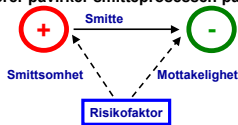
- Til og med når det ikke er interaksjon mellom to risikofaktorer på individnivå, dvs. mekanistisk interaksjon, vil de interagere på gruppenivå, dvs. funksjonell interaksjon
- Den kombinerte PAF for n risikofaktorer er gitt ved

$$PAF_{1..n} = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - PAF_i)$$
- hvor

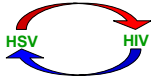
$$F_{1..n} = \frac{H_{1..n}}{\prod_{i=1}^n H_i}$$
- Når $F_{1..n} > 1$, har man en situasjon med funksjonell synergi hvor den kombinerte effekten av to risikofaktorer er større enn forventet
- Dette tilsier at det å intervensere mot flere risikofaktorer samtidig vil være mest effektivt

Andre forhold

- Risikofaktorer påvirker smitteprosessen på to måter



- RR for en risikofaktor reflekterer kun effekten på mottakelighet. Effekten på smittsomhet inngår i flokk-effekten H , men bør separeres ut
- Risikofaktorer kan også være infeksjonssydommer, f.eks. SOS som risikofaktor for HIV infeksjon



Toveis interaksjoner skaper epidemiologisk synergi

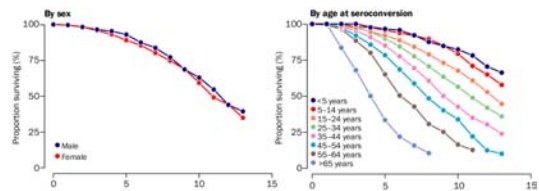
HIV og infeksjonskontroll

- Hva er infeksjonsepidemiologi?
- Risikofaktorer og HIV infeksjon
- Prognostisering av HIV epidemien
- Infeksjonskontrolltiltak for HIV
- En kunnskapsbasert infeksjonskontroll

Hva er de demografiske konsekvensene av HIV/AIDS?

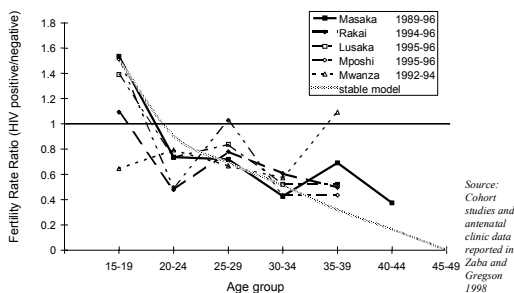
- Primære:**
 - AIDS mortalitet
 - HIV-assosiert fertilitetsreduksjon
- Sekundære:**
 - Befolkningsstørrelse, alderssammensetning, arbeidskraft, osv.
 - Foreldreløse barn
 - Familestruktur

Survival post-seroconversion before the use of ART



Source: Collaborative Group on AIDS Incubation and Survival including the CASCADE EU Concerted Action (2000)

The impact of HIV infection on fertility in low contraception use populations



Source: Cohort studies and antenatal clinic data reported in Zaba and Gregson 1998

Hvordan lage prognosene?

- Befolkningsprognosene forutsetter prognoser for HIV epidemien
- To tilnærminger
 - En integrert og kompleks epidemiologisk og demografisk modell hvor demografiske (alder, kjønn, fertilitet og mortalitet) og atferdsmessige og biologiske faktorer modelleres (US Bureau of Census)
 - Knytte sammen en demografisk modell med HIV insidensdata eller en enkel epidemiologisk modell (ikke delt i kjønn og aldersgrupper) (UN Population Division)

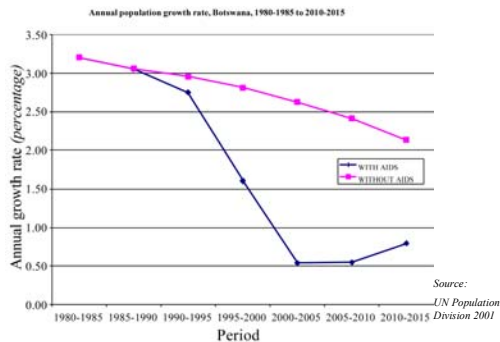
US Bureau of Census

- Kompleks modell
- Mange parametre
 - 66 sider med parametre i deres iwgAIDS modell
- Manglende data for seksualatferd i de fleste land
- Selv en kompleks modell vil fortsatt ikke kunne gi en realistisk representasjon av virkeligheten

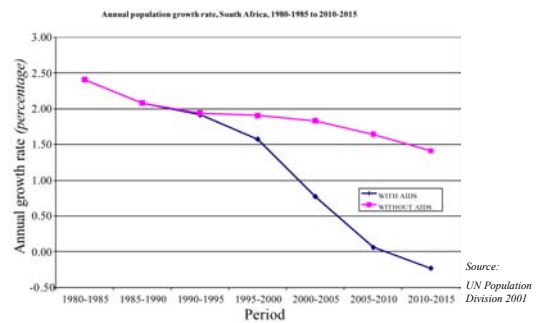
UN Population Division

- Baserer seg på UNAIDS sine landvise estimer og projeksjoner for HIV insidens og prevalens
- Nysmittede fordeles i ulike aldersgrupper og etter kjønn basert på empiriske data
- Eksisterende demografisk modell tilpasses ved å inkludere endret mortalitet og fertilitet hos HIV positive

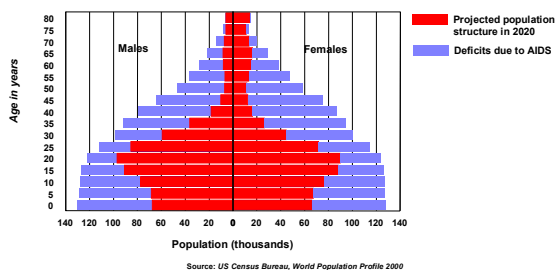
Impact of HIV/AIDS on population growth: Botswana



Impact of HIV/AIDS on population growth: South Africa



Projected population structure with and without the AIDS epidemic, Botswana, 2020



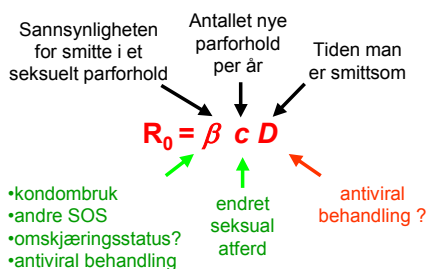
Problem med UNAIDS-tallene

- UNAIDS sine 5-års prognoser for HIV prevalens
 - baserer seg på kurvetilpasning av en gamma-fordeling hvor et par parametre justeres
 - dermed ingen "logikk" i hva parametrene står for
 - stor usikkerhet
- UNAIDS sin referansegruppe for epidemiologi
 - foreslått en ny og relativt enkel dynamisk modell

HIV og infeksjonskontroll

- Hva er infeksjonsepidemiologi?
- Risikofaktorer og HIV infeksjon
- Prognostisering av HIV epidemien
- **Infeksjonskontrolltiltak for HIV**
- En kunnskapsbasert infeksjonskontroll

Angrepspunkter



To metodeproblemer

- Det naturlige forløpet av en epidemi umuliggjør ikke-kontrollerte studier som metode for å undersøke effekter av forebygging og behandling på antallet nysmittede
 - eventuelle positive og negative endringer kan være en del av det naturlige forløpet og ikke en konsekvens av henholdsvis vellykkede og mislykkede tiltak
 - før- og etter-design kan dermed ikke benyttes før infeksjonssykdommen er blitt endemisk i det aktuelle samfunnet
 - det er for seint!
- Bruk av selvrappertert atferdsendring som surrogatendepunkt i studier er svært usikkert
 - erfaring tilsier at helseopplysningen kan endre reliabiliteten i selvrapporteringene

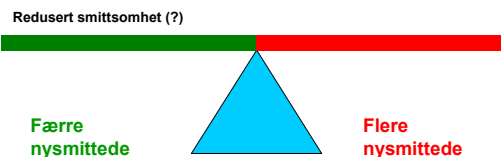
Virker forebygging?

- Helseopplysning for å endre seksual atferd og øke bruk av kondomer
 - Bør ha effekt, men vet vi det?
 - Vanskelig og usikkert å måle endringer i atferd
 - Ingen gode kontrollerte studier har sett på effekt på HIV insidens (Wilkinson et al 2001), men en studie fra Masaka, Uganda er på vei (Kamali et al)
 - En del studier viser effekt blant høyriskogrupper på surrogate endepunkt (kondombruk, andre SOS) (Merson et al 2000)
 - Uønsket effekt av en kognitiv atferdsintervensjon i London (Imrie et al 2001)
- Behandling av andre SOS
 - Har sannsynligvis god effekt (Mwanza, Tanzania), men fortsatt noe usikkert (Rakai, Uganda)
 - Har i seg selv en god effekt på andre SOS
- Forebygging av MTCT (mor-til-barn-smitte)
 - Har god effekt for det enkelte barn, men ingen infeksjonskontrollerende virkning
- Parallell til Norge
 - Virker vår helseopplysning om røyking på røykeatferd?

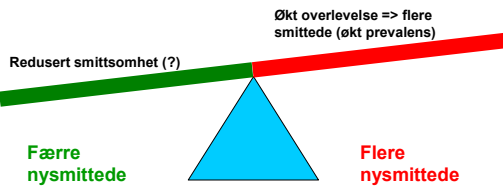
Hva er effekten av behandling?

- Effektiv medisinsk behandling (per i dag trippel antiviral behandling - HAART) har god effekt hos den enkelte pasient,
- men hva er effekten i befolkningen?
 - flere eller færre nysmittede?
- I et individualetisk perspektiv er det et moralsk imperativ å behandle,
- men hva om flere smittes?
 - kjøper vi oss tid eller skaper vi vanskeligere forhold?

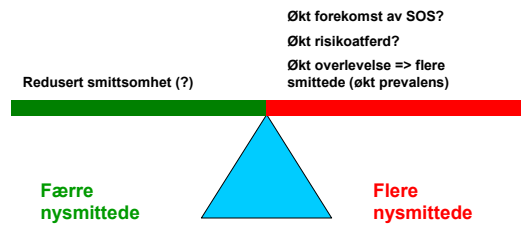
Konsekvensen av HAART?



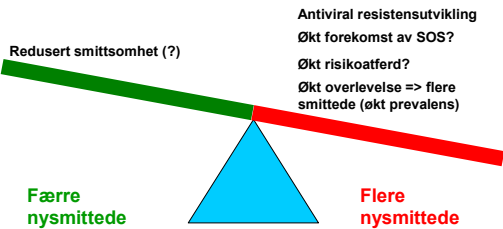
Konsekvensen av HAART?



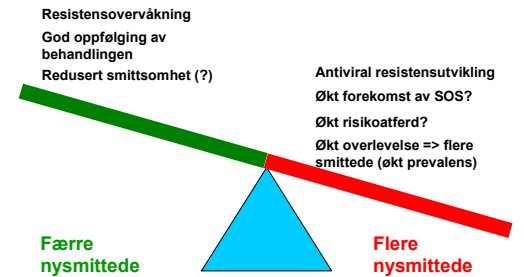
Konsekvensen av HAART?



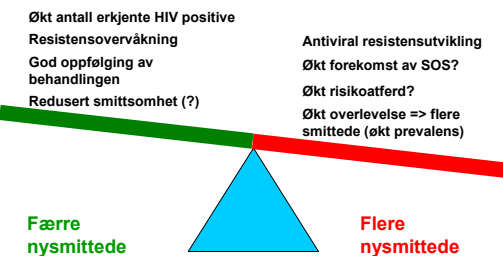
Konsekvensen av HAART?



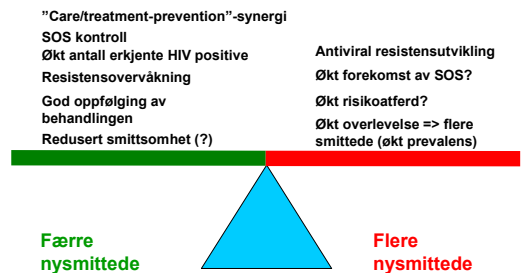
Konsekvensen av HAART?



Konsekvensen av HAART?



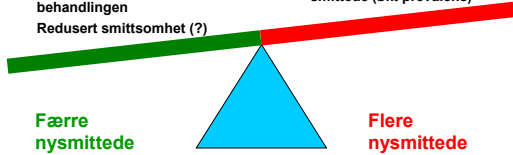
Konsekvensen av HAART?



Konsekvensen av HAART?

"Care/treatment-prevention"-synergi
SOS kontroll
Økt antall erkjente HIV positive
Resistensovervåkning
God oppfølging av behandlingen
Redusert smittsomhet (?)

Antiviral resistensutvikling
Økt forekomst av SOS?
Økt risikofatferd?
Økt overlevelse => flere smittede (økt prevalens)



Hva bør prioriteres?

- En kunnskapsbasert implementering som følges av forskningsbasert evaluering
 - erfaringer må systematiseres og kritisk vurderes
 - sekvensiell og kontrollert implementering
- Implementering av HAART
 - "Hit early and hard"
 - for å få effekt og
 - for å redusere forekomsten av resistensutvikling
 - Viktigere å behandle noen godt, enn mange dårlig
 - Høst erfaringer fra TB programmene
- Et bærekraftig helsesystem – en hovedutfordring
 - ballansen mellom vertikale og horisontale programmer/tilnærminger

HIV og infeksjonskontroll

- Hva er infeksjonsepidemiologi?
- Risikofaktorer og HIV infeksjon
- Prognostisering av HIV epidemien
- Infeksjonskontrolltiltak for HIV
- En kunnskapsbasert infeksjonskontroll

Kunnskapsbasert infeksjonskontroll

1. Deskriptive studier for å få kunnskap om insidens og prevalens og å samle data som er nødvendig for modellutvikling og parameterisering
2. Observasjonelle og evt. eksperimentelle studier for å identifisere risikofaktorer, assosiasjoner og effekt størrelser
3. Randomiserte kontrollerte studier for å måle "efficacy" av intervensjoner på individnivå
4. Matematiske modeller for å designe og vurdere effekter av ulike intervensjonsstrategier på populasjonsnivå
5. Økonomisk evaluering av intervensjonene ved hjelp av modeller
6. Grupperandomiserte kontrollerte studier for å måle "efficacy" av intervensjoner på populasjonsnivå
7. Implementering, epidemiologisk overvåkning og validering av modeller for å følge opp, kvalitetssikre og måle "effectiveness" av intervensjonene