

# A HIV elleni harc globális kilátásai:

*új eredmények és remények*



Müller Viktor

MTA-ELTE Elméleti Biológiai és Evolúciós Ökológiai Kutatócsoport

<http://ramet.elte.hu/~viktor>

# Treatment as prevention (TasP)

---

*Kezelés mint megelőzés (KEmiMEG)*

- Előzmények
- Jelen
- Jövő

# Előzmények

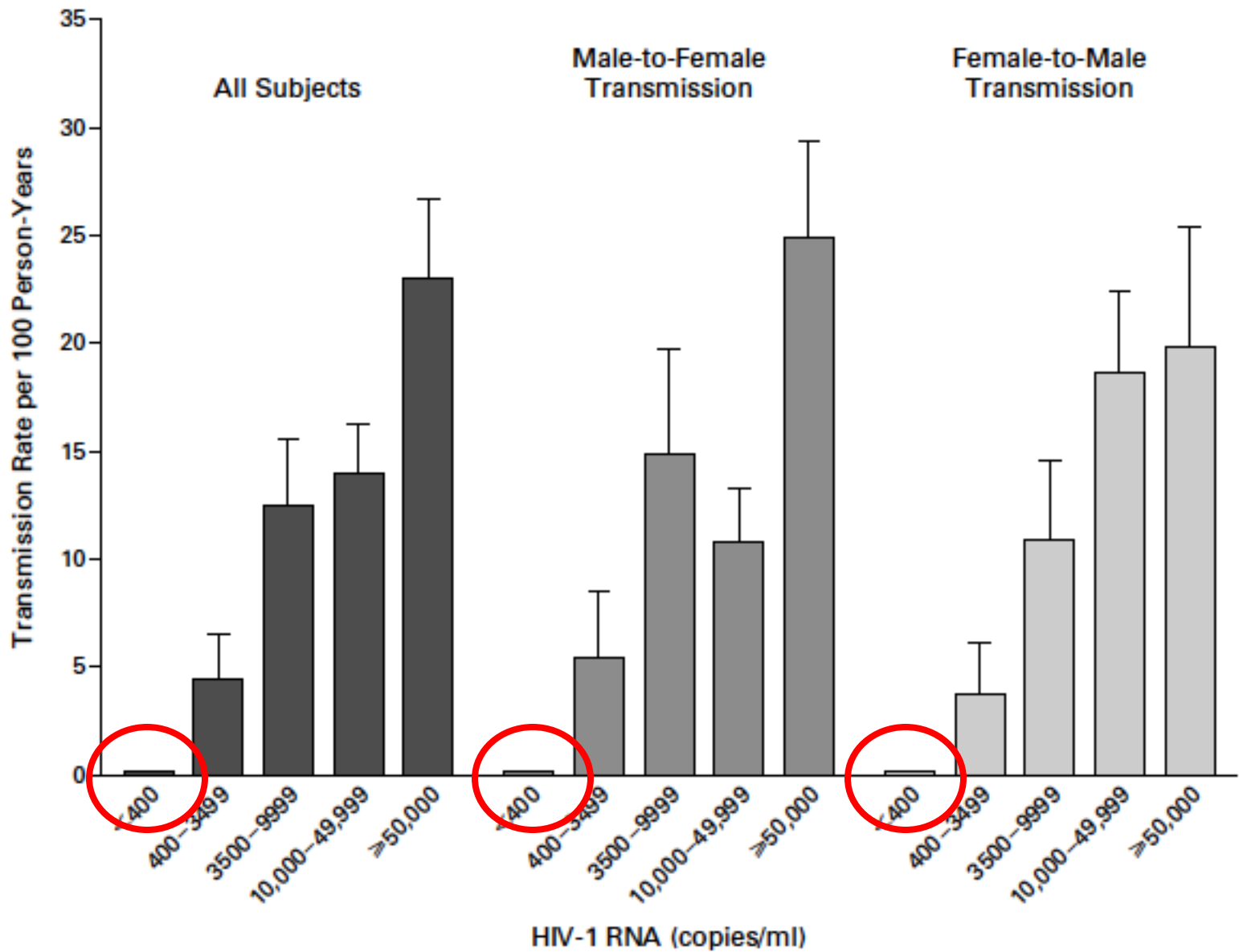
---

- A hatékony anti-retrovirális terápia (ART) jelentősen és tartósan csökkenti a vírusszintet.
  - ▶ 1996-99.
- Az átadódás esélye nagy mértékben függ a vírusszinttől.

## VIRAL LOAD AND HETEROSEXUAL TRANSMISSION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1

THOMAS C. QUINN, M.D., MARIA J. WAWER, M.D., NELSON SEWANKAMBO, M.B., DAVID SERWADDA, M.B.,  
CHUANJUN LI, M.D., FRED WABWIRE-MANGEN, PH.D., MARY O. MEEHAN, B.S., THOMAS LUTALO, M.A.,  
AND RONALD H. GRAY, M.D., FOR THE RAKAI PROJECT STUDY GROUP

**Quinn et al. NEJM 2000:** Uganda, 415 pár, 30 hónap, 90 SC



**1500 RNS kópia/mL alatt nem volt átvitel!**

# Megakadályozhatja-e a kezelés az átvitelt?

---

- Castilla et al JAIDS 2005: 393 pár (Sp.), 8.6% vs. 0 átvitel; pre/post HAART: 80% ↓

## Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in Reducing Heterosexual Transmission of HIV

*Jesús Castilla, PhD,\* Jorge del Romero, MD,† Victoria Hernando, MPH,‡ Beatriz Marincovich, MD,†  
Soledad García, MD,† and Carmen Rodríguez, PhD†*

- A „Svájci Nyilatkozat”, 2008.

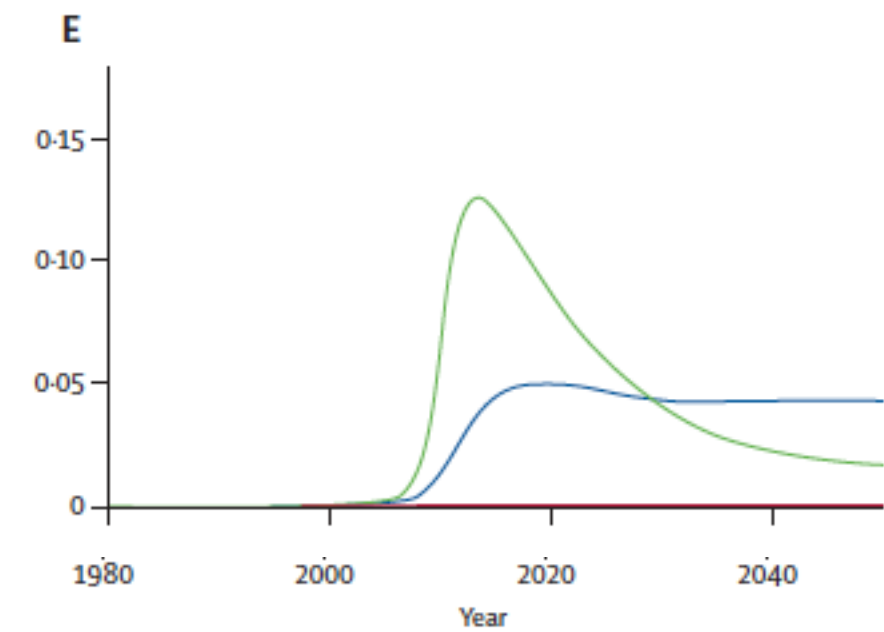
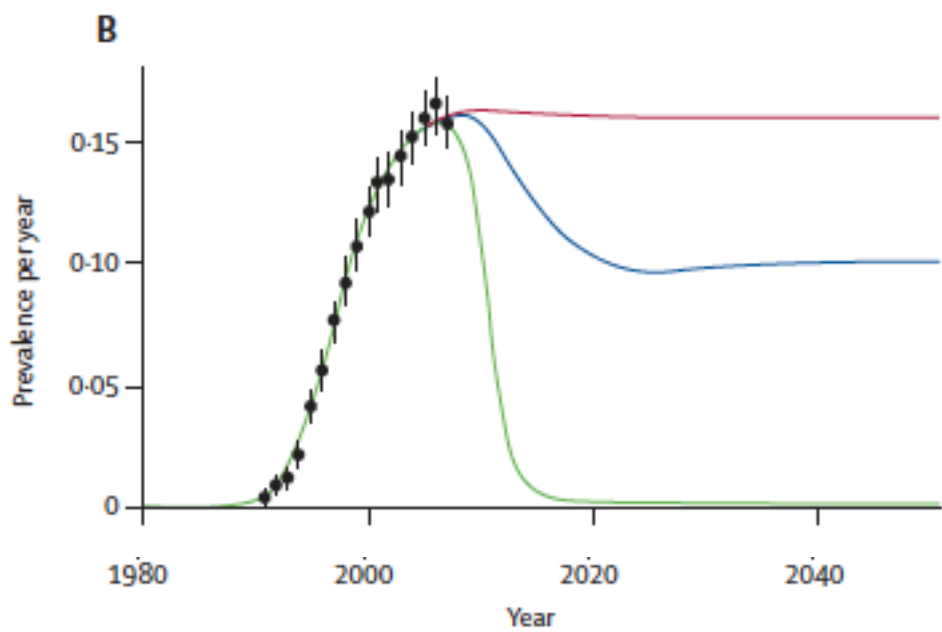
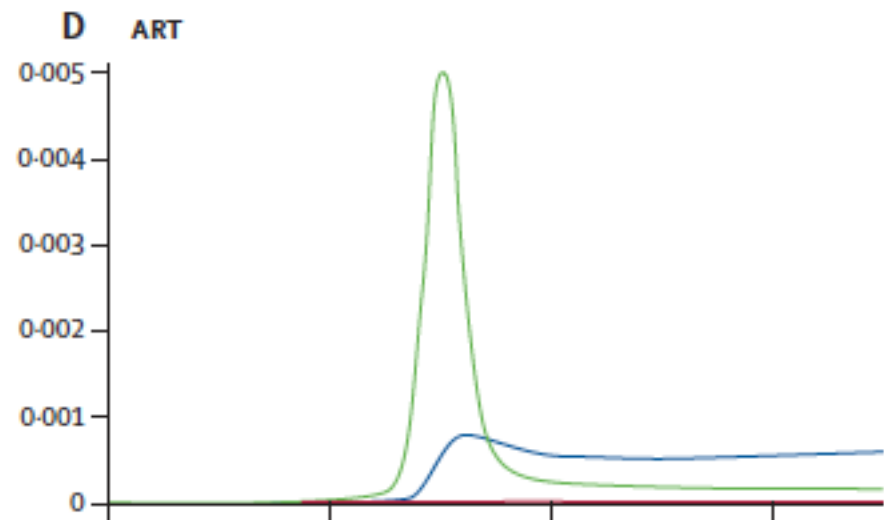
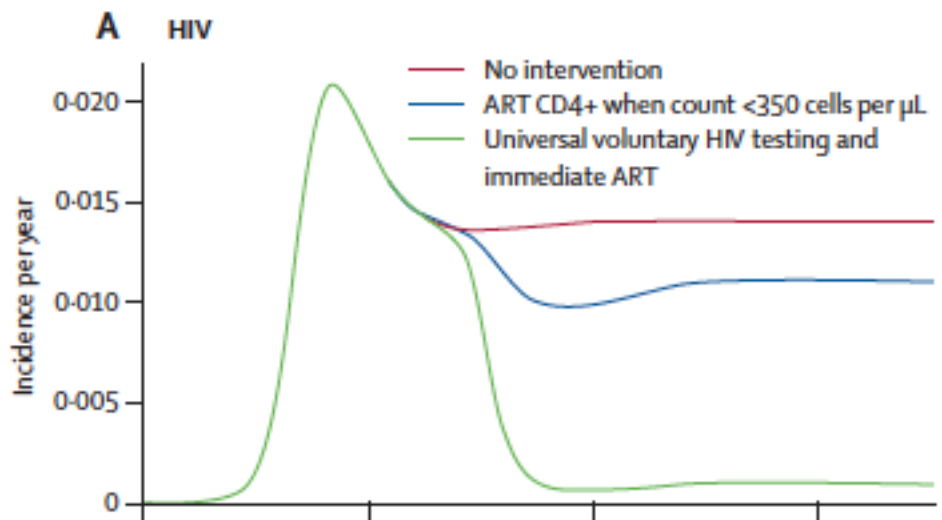
*Bulletin des médecins suisses | Schweizerische Ärztezeitung | Bollettino dei medici svizzeri | 2008;89: 5*

- ▶ Hatékony ART (6+ hónap, nem detektálható VL, aktív kezelés) alatt nem történik szexuális átvitel.

# Mi lesz a hatás a járvány szintjén?

---

- A számítógépes modellezés segíthet.
- Velasco-Hernandez et al. Lancet Infect Dis 2002: A San Francisco-i járvány 50-100 év alatt legyőzhető.
- **Granich et al. Lancet 2009**: dél-afrikai esettanulmány; univerzális "test-and-treat" stratégiával néhány évtized alatt visszaszorítható a járvány.



# Tényleg működik?

---

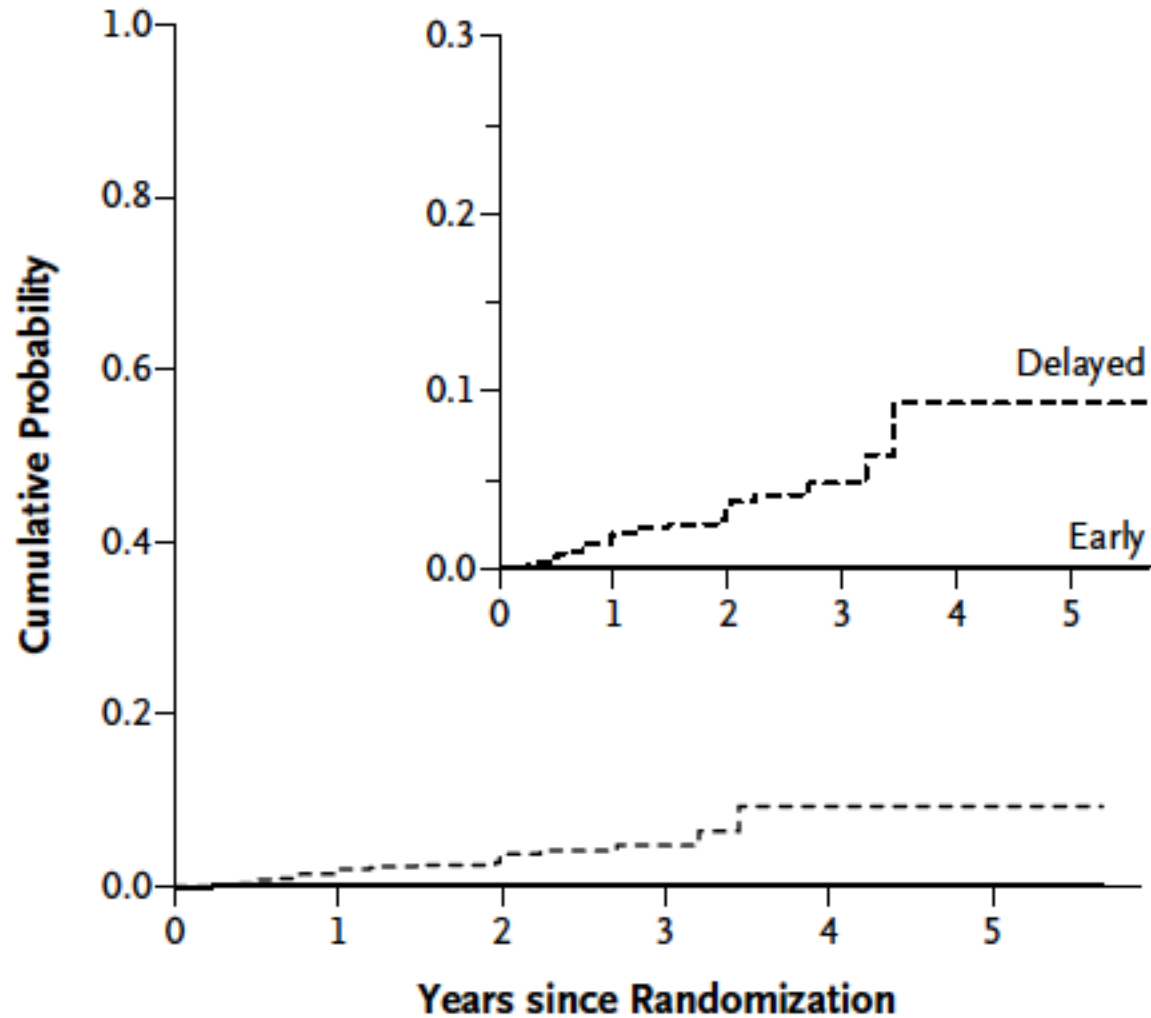
- HPTN (HIV Prevention Trials Network) 52: Cohen et al. NEJM 2011.
  - ▶ 4 kontinens, 9 ország, 1763 pár.
  - ▶ CD4: 350-550.
  - ▶ 1:1 randomizálás: azonnali vs. késleltetett ART.
  - ▶ 27/1 kapcsolt átvitel: 96%-os ART védelem!

**Science magazine breakthrough of the year for 2011.**



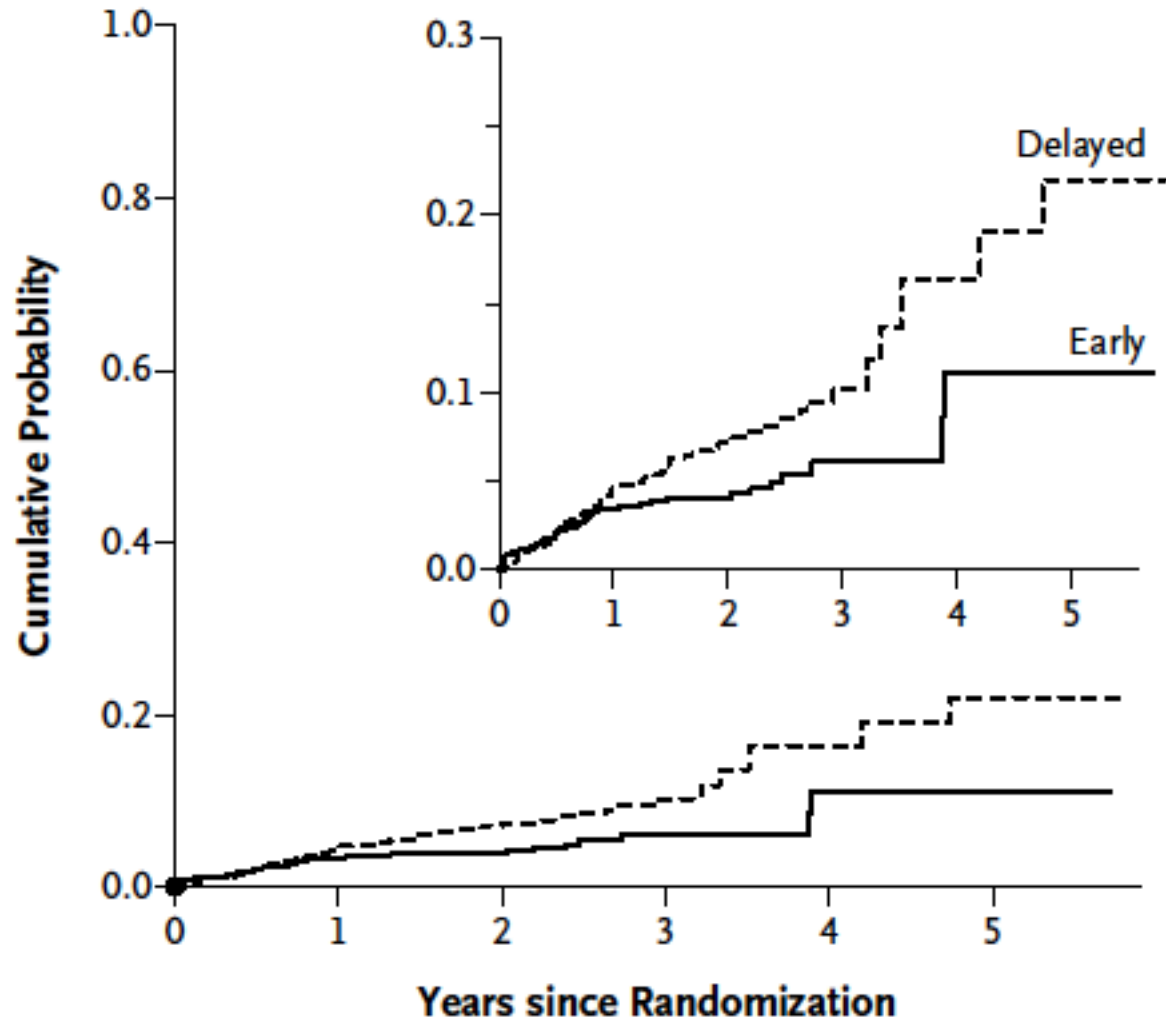
# Az átvitel kumulatív valószínűsége

**A** Linked HIV Transmission



# Klinikai esemény kumulatív valószínűsége

C Clinical Event



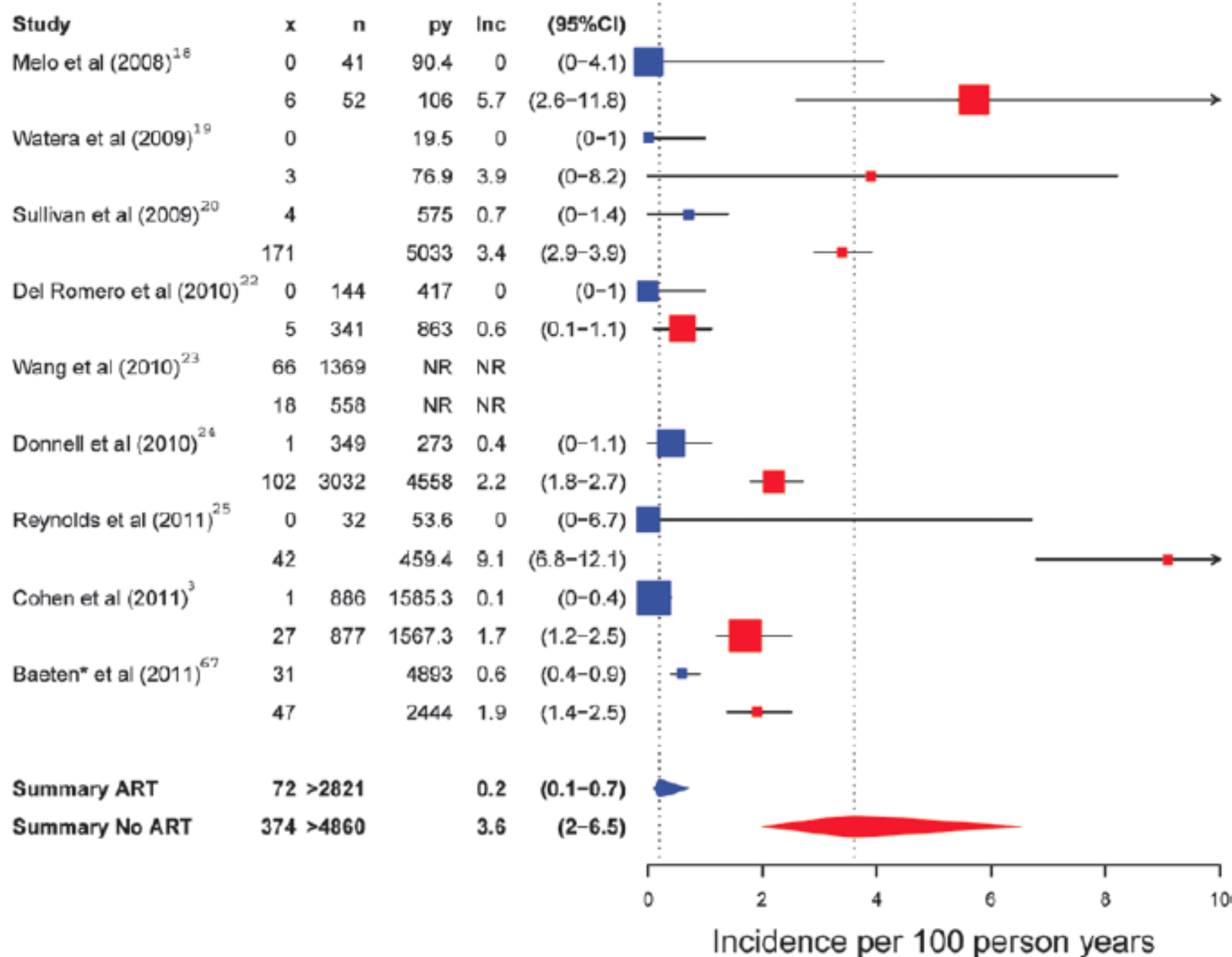
# Tényleg működik?

---

- Baggaley et al. *Epidem* 2013 (jan): systematic review és metaanalízis
  - ▶ 9 (50) vizsgálat
  - ▶ 3,6 (no ART) vs 0,2 (ART) átvitel per 100 person-years
  - ▶ 91%-os ART védelem (per partner incidencia)

Heterosexual HIV-1 Infectiousness and Antiretroviral Use  
*Systematic Review of Prospective Studies of Discordant Couples*

*Rebecca F. Baggaley,<sup>a</sup> Richard G. White,<sup>b</sup> T. Déirdre Hollingsworth,<sup>a</sup> and Marie-Claude Boily<sup>a</sup>*



**TABLE.** Meta-Analysis of Incidence Rate Ratios for ART-Stratified Study Estimates, Comparing ART Use Among Index Cases with No ART Use

Setting	ART Use		Incidence Rate Ratio (95% CI)
	No	Yes	
All settings <sup>3,18–22,24,25</sup>	3.6 (2.0–6.5)	5.2 (0.07–0.7)	0.09 (0.04–0.21)
High-income <sup>k,22</sup>	0.6 (0.2–1.3)	0.0 (0.0–0.9) <sup>c</sup>	—
Low-income <sup>b;18–21,24,25</sup>	4.7 (2.9–7.8)	0.5 (0.2–1.2)	0.14 (0.06–0.34)

n indicates number of study estimates; “—,” insufficient observations.

<sup>a</sup>Incidence rate/100 person-years. Analysis excludes data from Musicco et al<sup>17</sup> because ART use refers to zidovudine monotherapy only; Wang et al<sup>23</sup> and Melo et al<sup>18</sup> because no incidence estimates were provided; and Baeten et al<sup>17</sup> because ART use was among initially HIV-1–negative partners rather than index cases (ie, PrEP). Sullivan et al<sup>20,21</sup> data came from two conference abstracts.

<sup>b</sup>Cohen et al<sup>3</sup> excluded from analysis stratified by setting because results are from high- (US) and low- (Botswana, Kenya, Malawi, South Africa, Zimbabwe, Brazil, India, Thailand) income settings.

<sup>c</sup>Combination ART only; mono- and dual therapy excluded.

**A fejlett országokban ART alatt egyáltalán nem volt átvitel!**

# Tényleg működik?

---

- Loutfy et al. PLoS One 2013 (feb): még egy systematic review:
  - ▶ Ahol ellenőrizték a VL kontrollt, ott egyáltalán nem volt átvitel.

## Systematic Review of HIV Transmission between Heterosexual Serodiscordant Couples where the HIV-Positive Partner Is Fully Suppressed on Antiretroviral Therapy

Mona R. Loutfy<sup>1,2,3,4\*</sup>, Wei Wu<sup>1</sup>, Michelle Letchumanan<sup>1,3</sup>, Lise Bondy<sup>2</sup>, Tony Antoniou<sup>3,4</sup>, Shari Margolese<sup>1</sup>, Yimeng Zhang<sup>2</sup>, Sergio Rueda<sup>5,10</sup>, Frank McGee<sup>6</sup>, Ryan Peck<sup>7</sup>, Louise Binder<sup>8</sup>, Patricia Allard<sup>9</sup>, Sean B. Rourke<sup>4,5,10</sup>, Paula A. Rochon<sup>1,2,3</sup>

**Tényleg működik?**

**Populációs vizsgálatok**

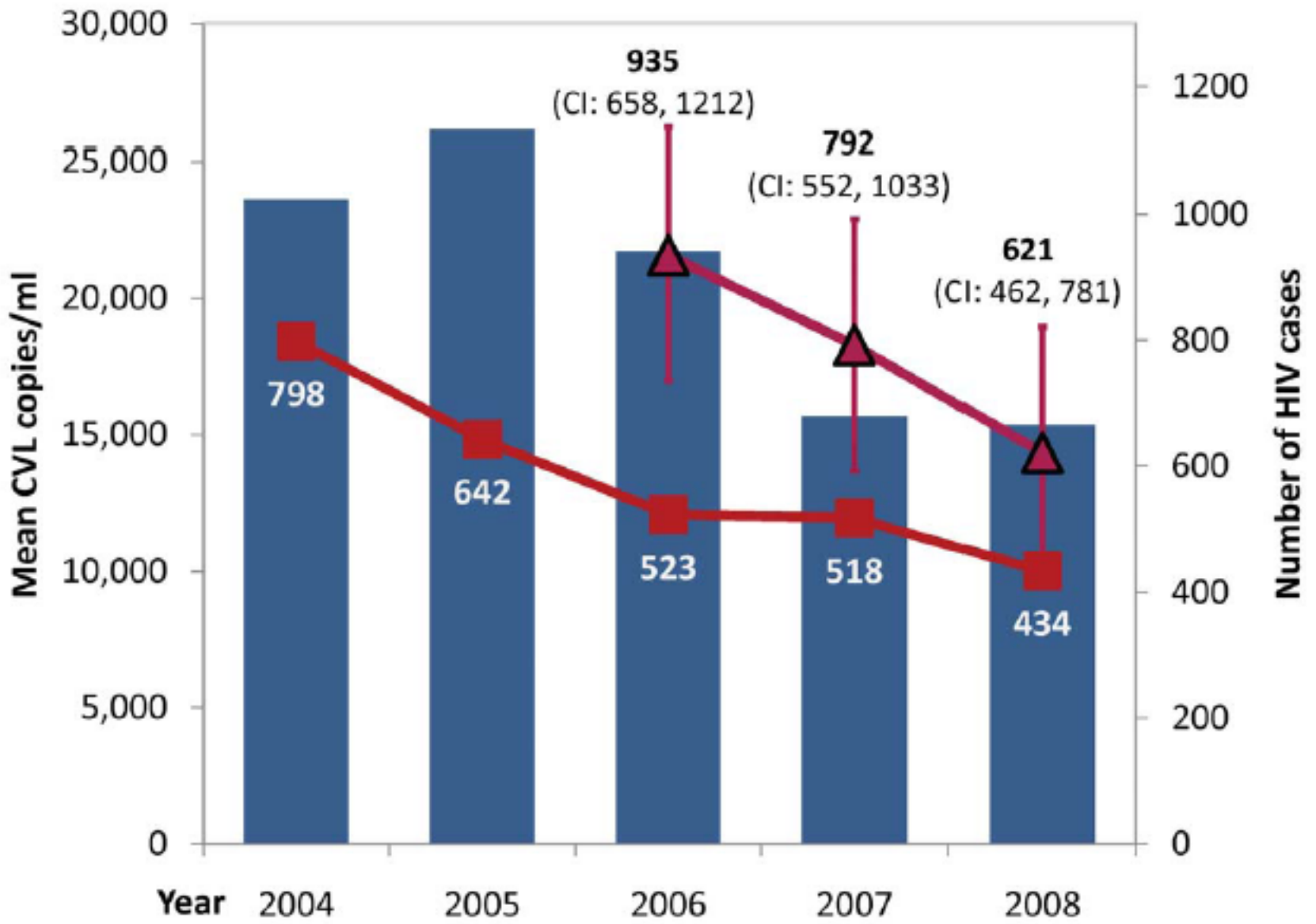
---

# Das et al. PLoS ONE 2010

---

- San Francisco, 2004-2008, 12512 páciens
- Community virus load (CVL): a páciensek legutolsó értékeinek átlaga az adott évben





# **KEmiMEG és a „valóság”**

---

## **High Coverage of ART Associated with Decline in Risk of HIV Acquisition in Rural KwaZulu-Natal, South Africa**

Frank Tanser *et al.*

*Science* **339**, 966 (2013);

DOI: 10.1126/science.1228160

## **Increases in Adult Life Expectancy in Rural South Africa: Valuing the Scale-Up of HIV Treatment**

Jacob Bor *et al.*

*Science* **339**, 961 (2013);

DOI: 10.1126/science.1230413

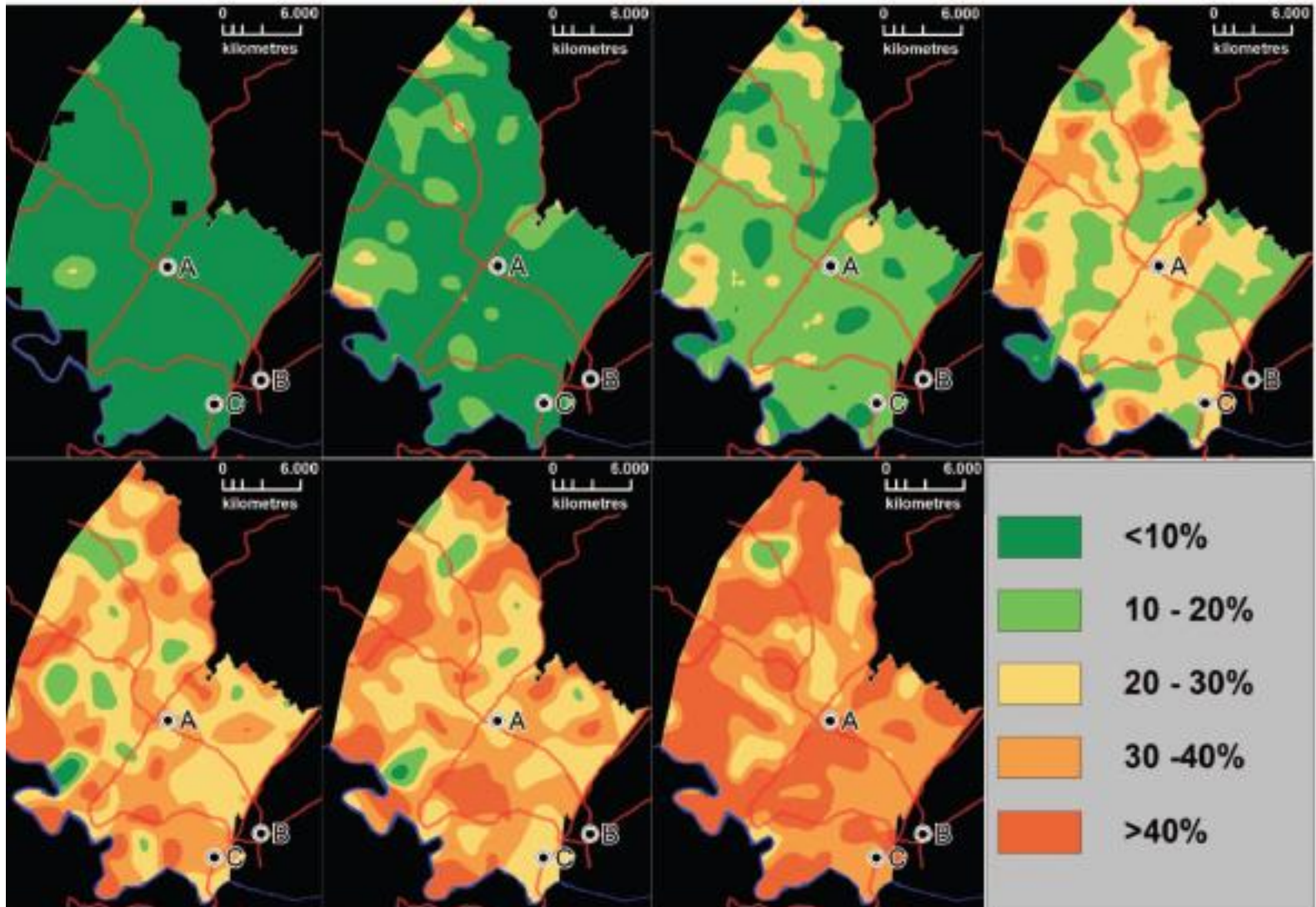


# Tanser et al. Science 2013

---

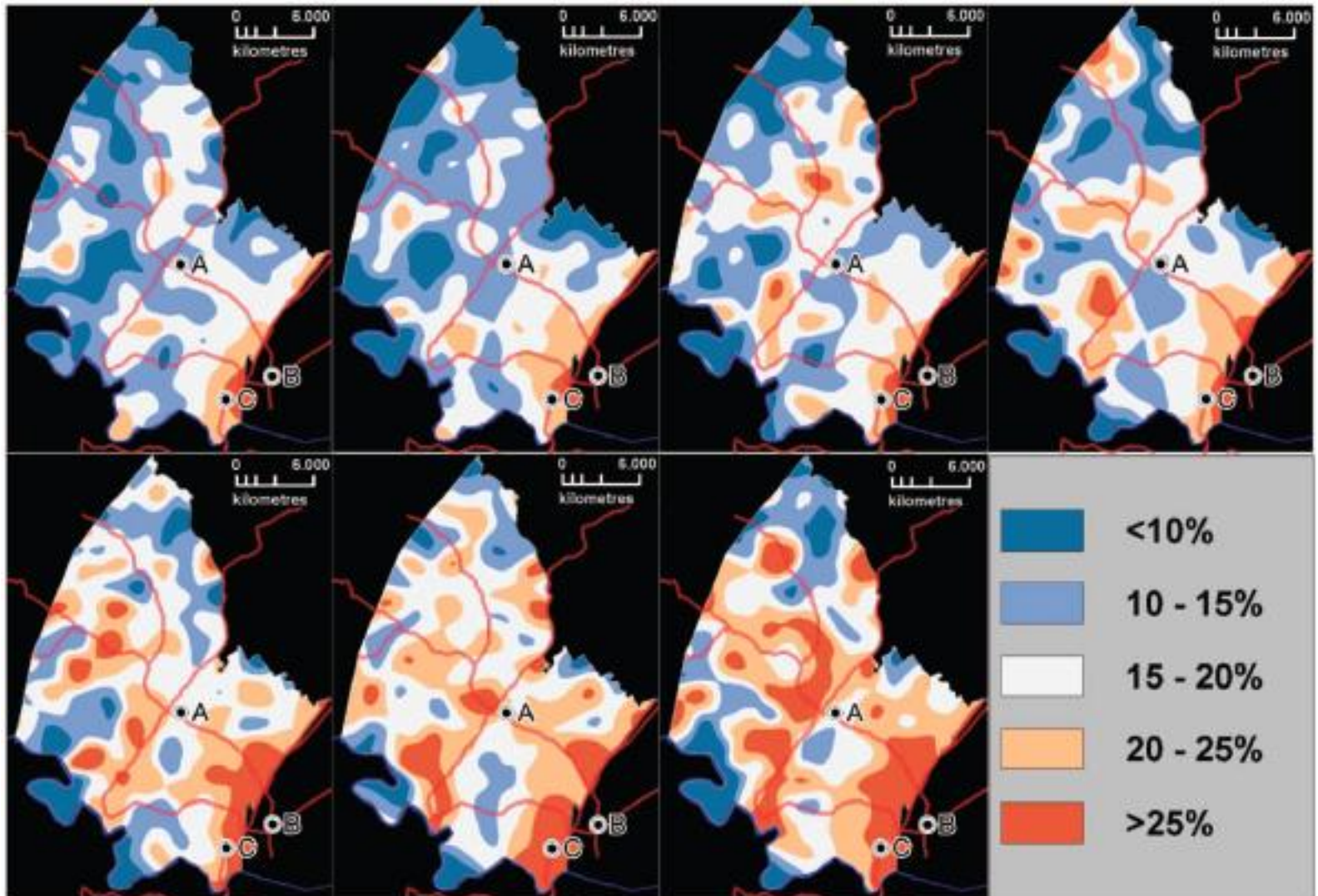
- 2004-11, 16667 páciens (~60E lakosból).
- 24% HIV prevalencia, 80% teszt/5év.
- VL szupresszió: 77%/első év
- ART: szélesedő lefedettség, korábbi kezdés.
  
- 1413 szerokonverzió, 53605 személy-év.
- Részletes térbeli adatfeldolgozás.
  - ▶ 3km sugarú kör

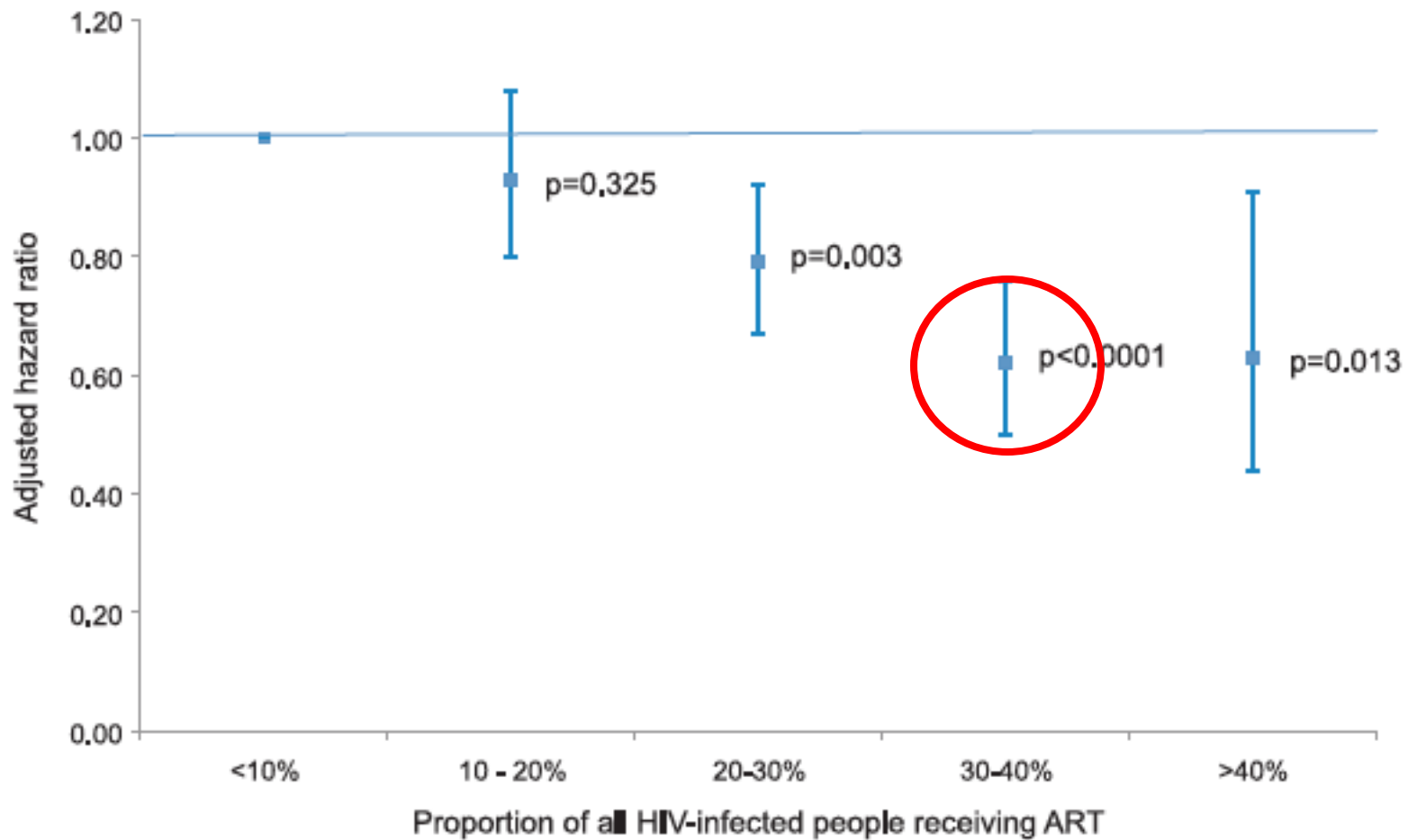
# ART 2005-11





# HIV 2005-11

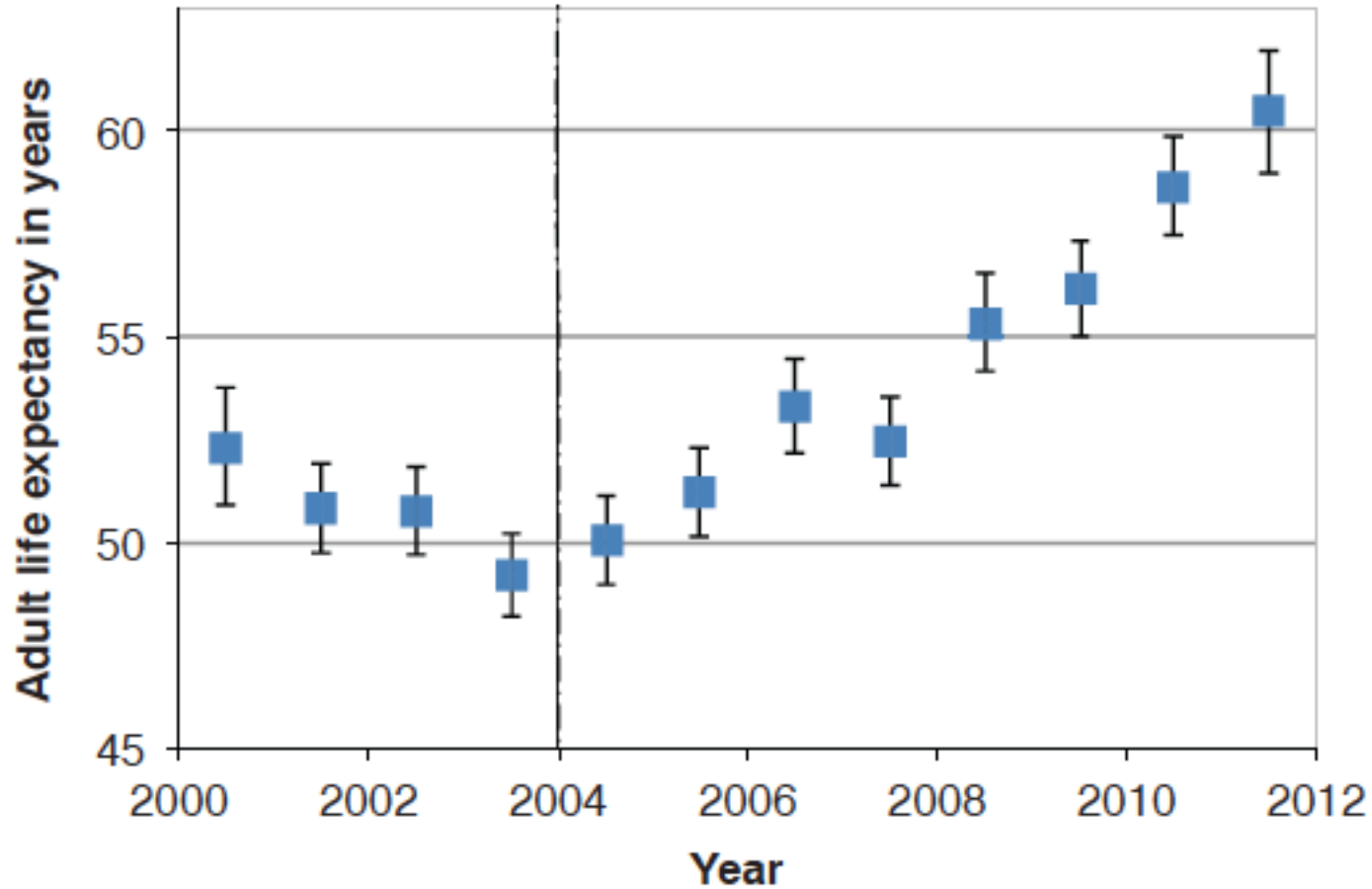




**30-40%-os ART lefedettség ~40%-kal csökkentette a fertőzés esélyét.**

# Bor et al. Science 2013

---



**2004 -> 2011: 49,2 -> 60,5 év!**

# Kontrollált klinikai próbák

---

## - 4 in Africa:

ANRS 12 249 TasP (South Africa)



---

HPTN 071 PopART (South Africa & Zambia)

CDC BCPP (Botswana)

SEARCH (Uganda)

---

## - 1 in the US:

HPTN 065 TLC-Plus (Washington DC & Bronx NY)



# HPTN 071

---

- Klaszter-randomizált próba
- Zambia és dél-Afrika
- 1,2 millió páciens!!!
- 3 csoport:
  - ▶ univerzális szűrés, azonnali ART
  - ▶ univerzális szűrés, ART a jelenlegi ajánlás szerint
  - ▶ „standard of care” (kontroll csoport)
- 6 év
- Kimenetek:
  - ▶ incidencia
  - ▶ community virus load
  - ▶ kockázatos viselkedés
  - ▶ stb.

# Mit hoz a jövő?

---

## HIV Treatment as Prevention: Systematic Comparison of Mathematical Models of the Potential Impact of Antiretroviral Therapy on HIV Incidence in South Africa

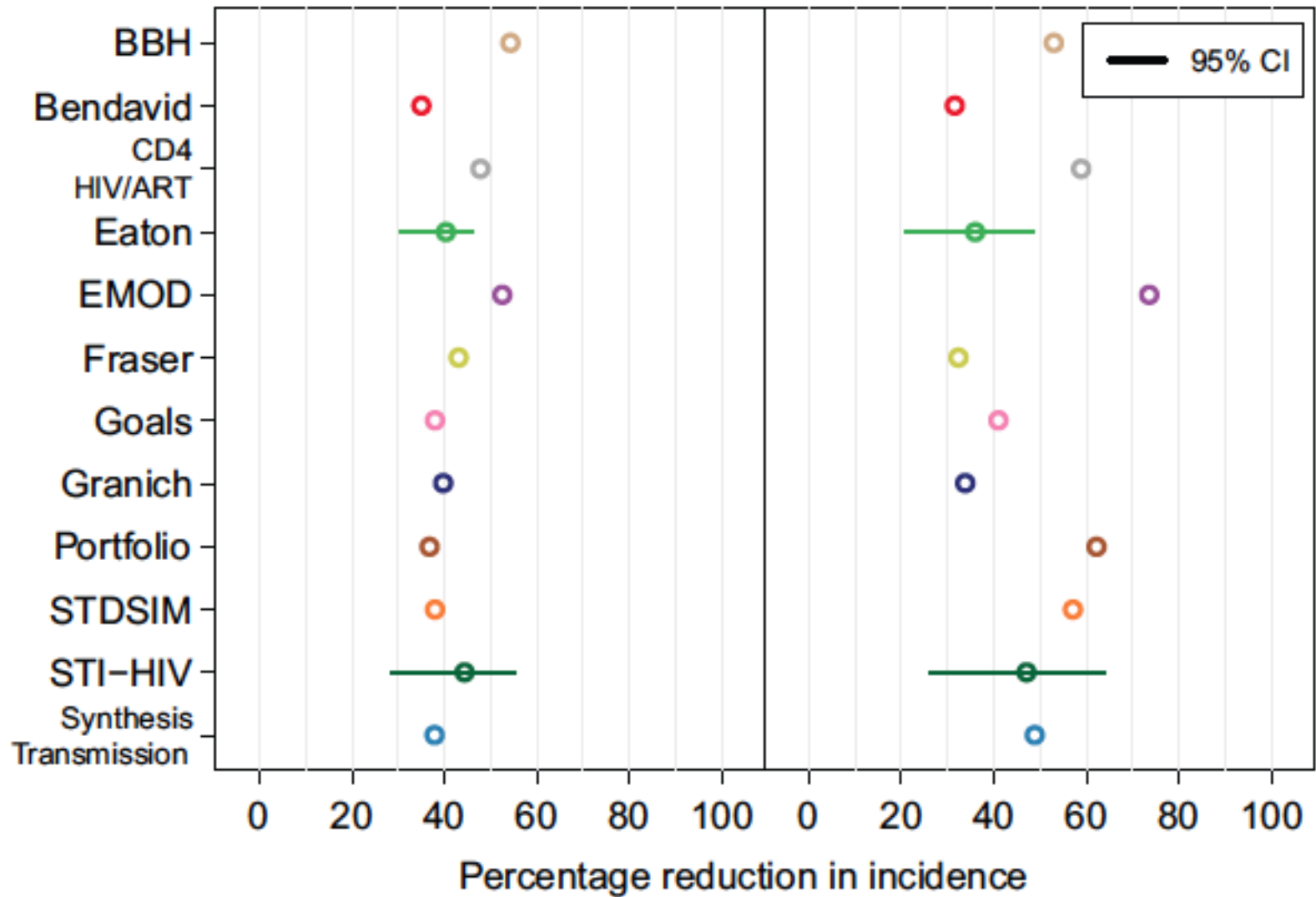
Jeffrey W. Eaton<sup>1\*</sup>, Leigh F. Johnson<sup>2</sup>, Joshua A. Salomon<sup>3</sup>, Till Bärnighausen<sup>3,4</sup>, Eran Bendavid<sup>5</sup>, Anna Bershteyn<sup>6</sup>, David E. Bloom<sup>3</sup>, Valentina Cambiano<sup>7</sup>, Christophe Fraser<sup>8</sup>, Jan A. C. Hontelez<sup>4,9,10</sup>, Salal Humair<sup>3,11</sup>, Daniel J. Klein<sup>6</sup>, Elisa F. Long<sup>12</sup>, Andrew N. Phillips<sup>7</sup>, Carel Pretorius<sup>13</sup>, John Stover<sup>13</sup>, Edward A. Wenger<sup>6</sup>, Brian G. Williams<sup>14</sup>, Timothy B. Hallett<sup>1</sup>

- Eaton et al., PLoS Med 2012
  - ▶ 12 modell összehasonlítása.
  - ▶ A dél-afrikai helyzetre alkalmazva.
  - ▶ Hogyan változik az incidencia különböző ART lefedettség és kritériumok esetén?
  - ▶ Szimulációs és matematikai modellek.
  - ▶ Kiemelt forgatókönyv: 2012-től ART CD4 350 alatt, 80% rászorult kezelt, 85% retenció.

**A**

Year 2020

Year 2050



# Eredmények

---

- Már rövid távon (2012-20) jelentősen (~40%) csökken az incidencia.
- De: ezzel a kezelési szinttel hosszú távon sem állítható meg a járvány.
- „Ideális forgatókönyv”: 95%-os univerzális kezelés és retenció: 2050-ig csak 3 modell jóslott <0,1% incidenciát.
- „Költséghatékonyság”: majdnem 100% lefedettség esetén fordul meg a mérleg.

# Kihívások

---

- Afrika/alacsony jövedelmű országok:
  - ▶ kezelések kiterjesztése, költségek.
- Magas jövedelmű országok:
  - ▶ risk compensation (viselkedési hatások)
- Általános:
  - ▶ gyógyszer-rezisztencia

# Eradikáció?

---

- Nincs nem humán rezervoár.
- Relatív alacsony fertőzőképesség.
- De:
  - ▶ költség
  - ▶ magas rizikójú csoportok
  - ▶ risk compensation.

**Köszönöm a figyelmet!**

---