

Hiv-1-epidemie onder homoseksuele mannen in Nederland

HIV-1 epidemic amongst homosexual men in The Netherlands

D.O. Bezemer

Samenvatting

Er is opnieuw een hiv-1-epidemie gaande bij homoseksuele mannen in Nederland. Zowel hiv-1 met resistentie tegen antiretrovirale middelen als hiv-1 zonder resistentie tegen antiretrovirale middelen verspreiden zich voornamelijk vanuit de ongediagnosticeerde populatie. Overdracht van hiv-1 met resistentie tegen meerdere klassen van medicatie is vooralsnog incidenteel, maar kan stijgen samen met de alomtegenwoordige groeiende epidemie.

(*Tijdschr Infect* 2011;6:120-5)

Summary

A resurgent HIV-1 epidemic is taking place amongst gay men in the Netherlands. Both hiv-1 with and without resistance-related mutations spread mainly from the undiagnosed population. Transmission of hiv-1 resistant to multiple drug classes is still rare, but can easily increase along with the spreading epidemic.

Inleiding

De eerste aidsgevallen in Nederland werden in 1982 vastgesteld bij mannen die seks hebben met mannen (MSM). Tot 1984 was de klinische diagnose aids de enige manier om een infectie met het verantwoordelijke hiv-virus vast te stellen. Vanaf 1984 werd het ook mogelijk om met een serologische antistof-test een hiv-infectie vast te stellen. In 1987 kwam de eerste hiv-medicatie beschikbaar in de vorm van monotherapie. Binnen enkele weken na starten van monotherapie ontwikkelde er zich echter resistentie tegen deze medicatie en de ontstane resistente virus-

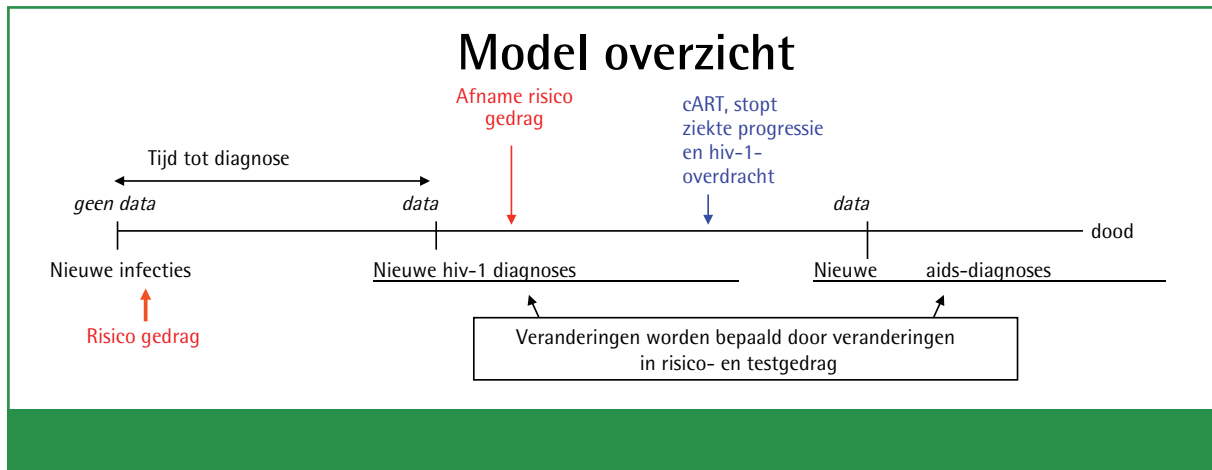
stammen werden vervolgens ook overgedragen.¹ Sinds 1996 is er combinatie antiretrovirale therapie (cART) beschikbaar. cART bleek effectief: de morbiditeit en mortaliteit bij hiv-patiënten daalde. cART reduceert de 'viral load' en daarmee ook de besmettelijkheid van hiv-geïnfecteerden.^{2,3} Toch steeg het aantal diagnoses hiv-1 bij MSM in het laatste decennium. In dit stuk wordt beschreven hoe erachter te komen valt in hoeverre deze stijging komt doordat mensen zich vaker laten testen, in hoeverre verandering in risicogedrag een rol speelt en wat de invloed van cART is geweest op

Auteur: mw. dr. D.O. Bezemer, onderzoeker bij stichting HIV Monitoring, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam. Correspondentie graag richten aan: mw. dr. D.O. Bezemer, onderzoeker bij stichting HIV Monitoring, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel: 020-5664172, e-mailadres: d.o.bezemer@amc.uva.nl. Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hiv-1 overdracht, mathematisch model, risicogedrag, tijd tot diagnose, ongediagnosticeerde populatie, impact cART, fylogenetische analyse, resistente stammen, contact netwerken, tijd tussen infectie en overdracht.

Key words: HIV-1 transmission, mathematical model, risk behaviour, time to diagnosis, undiagnosed population, impact of cART, phylogenetic analysis, resistant strains, contact networks, time between infection and transmission.

Ontvangen 25 december 2010, geaccepteerd 21 juni 2011.



Figuur 1. Overzicht van de model structuur. De basis van het model is de gemeten distributie in overlevingskans na hiv-infectie. De jaarlijkse nieuwe hiv- en aids-diagnoses onder homoseksuele mannen zijn bekend. Hiervan kunnen de jaarlijkse nieuwe infecties in de afgelopen 25 jaar berekend worden. Tegelijkertijd worden de veranderingen in risicogedrag en de tijd van infectie tot diagnose berekend die nodig zijn om de veranderingen over de tijd in aantallen diagnoses te verkrijgen. Hierbij wordt aangenomen dat het risicogedrag daalt na diagnose en dat succesvolle cART de hiv-overdracht stopt.

de transmissiedynamiek van hiv-1 bij MSM. Hierbij is gebruik gemaakt van data vanuit de prospectieve Amsterdamse Cohort Studies daterend van voor de introductie van cART om daarmee de snelheid van ziekteprogressie in onbehandelde hiv-geïnfecteerden te bepalen. Ook is gebruik gemaakt van longitudinale surveillancedata en therapiemonitor gegevens tot 2007 van de 25 hiv-behandelcentra in Nederland zoals die verzameld worden in het ATHENA nationale observationele cohort.

Mathematisch model

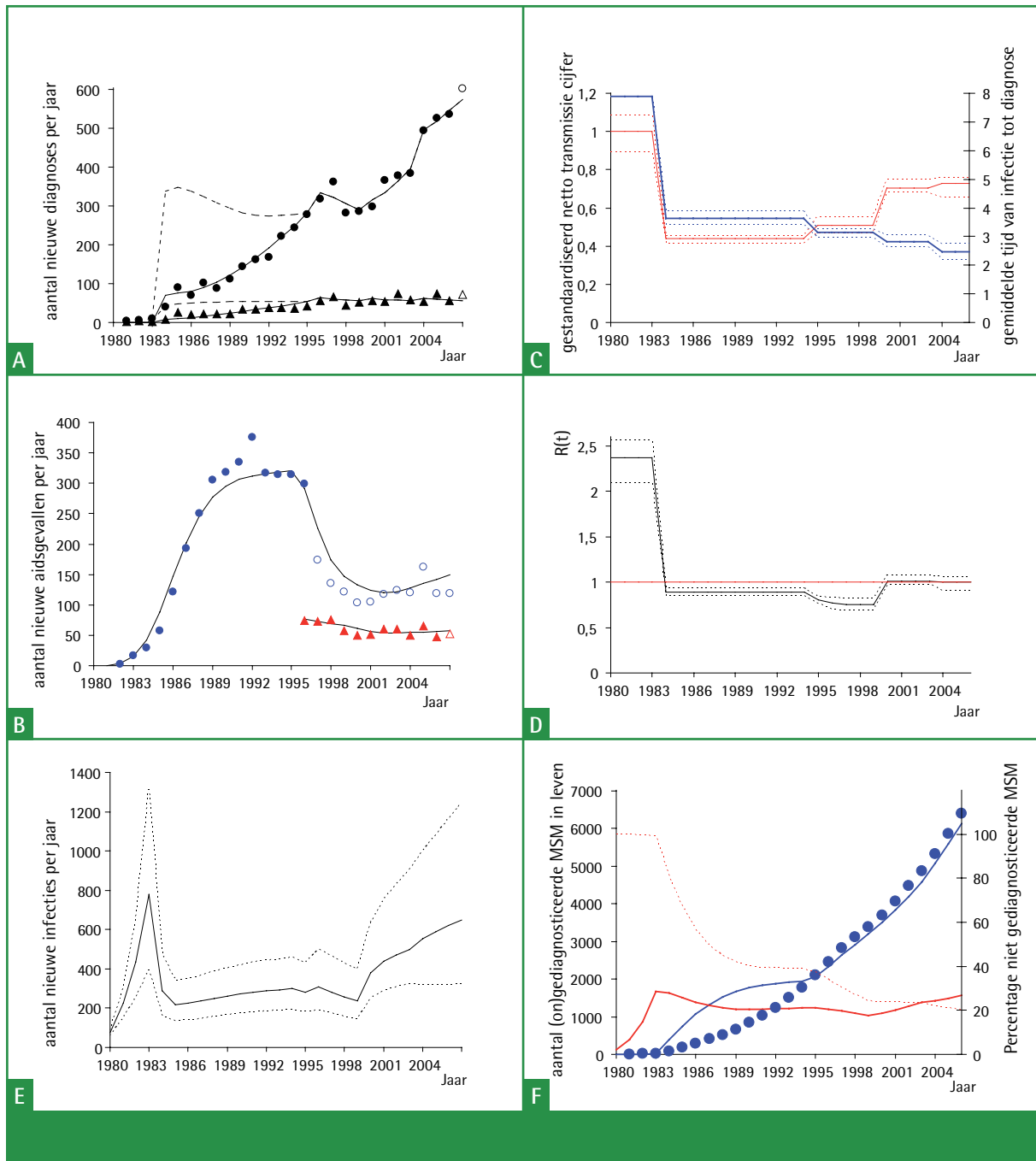
Structuur

Bezemer et al hebben een mathematisch model ontwikkeld dat de overdracht van hiv-1 naar ongeïnfecteerde individuen beschrijft en rekening houdt met zowel het natuurlijke beloop van een onbehandelde hiv-infectie als het gebruik van cART.^{4,5} Een schematisch overzicht van het model is weergegeven in *Figuur 1*. Veranderingen in risicogedrag en in tijd van infectie tot diagnose konden met behulp van het model geschat worden, aangezien deze 2 onbekende variabelen samen verantwoordelijk zijn voor de veranderingen over de tijd in aantallen nieuwe hiv-1- en aids-diagnoses bij MSM. Het risicogedrag betreft hier onveilige seks tussen enerzijds hiv-1-negatieve mannen en anderzijds hiv-1-positieve mannen die nog niet met cART-behandeling begonnen zijn of bij wie cART faalt. Veranderingen in het risicogedrag

zoals bepaald met behulp van het model kunnen dus ook veroorzaakt worden door een verzadiging in het netwerk en de vorming van paren met dezelfde serostatus. Tevens spelen mogelijke veranderingen in de infectieusiteit van het virus over de tijd een rol.⁶ Na het fitten van het model aan de longitudinale hiv-1- en aids-diagnosedata, de bepaling van veranderingen in risicogedrag en tijd tot diagnose, was het vervolgens mogelijk om het zogenaamde reproductiegetal $R(t)$ uit te rekenen. $R(t)$ is het aantal nieuwe infecties dat een op tijdstip (t) geïnfecteerde MSM gedurende de rest van zijn leven zal maken; als $R(t)$ groter is dan 1, zal de epidemie groeien, en als $R(t)$ kleiner is dan 1, zal de epidemie krimpen.

Resultaten

Figuur 2a en 2b laten de gefitte modelsimulatie op de jaarlijkse nieuwe hiv-1- en aidsdiagnoses onder MSM zien, met in *Figuur 2c* de gefitte parameters, risicogedrag en tijd van infectie tot diagnose (jaar). *Figuur 2d* laat het resulterende reproductiegetal $R(t)$ zien. Als gevolg van een daling van 57% in het risicogedrag in de periode van 1985-2000, terwijl het aantal aids-diagnoses piekte in 1995, daalt $R(t)$ tot onder de 1. Sinds cART vanaf 1996 voor iedereen beschikbaar was, is het risicogedrag echter weer gestegen. Dit resulteerde in een stijging van $R(t)$ tot een waarde rond de epidemische drempel 1 van 2000-2006, wat betekent dat de epidemie zichzelf in stand houdt.



Figuur 2. risico gedrag, tijd tot diagnose, bijdrage en grootte ongediagnosticeerde populatie, impact cART.⁵

- (a) De zwarte lijnen zijn gefit met het model op de gevulde symbolen van jaarlijkse nieuwe hiv-diagnoses onder MSM, geïnfecteerd in Nederland in rondjes, en geïnfecteerd in het buitenland in driehoekjes. De data van 2007 waren incompleet ten tijde van de studie en zijn niet geïncludeerd in de fit.
- (b) De zwarte lijnen zijn gefit met het model op de gevulde symbolen, jaarlijkse nieuwe aids-diagnoses in blauwe rondjes, en gelijktijdige aids- en hiv-diagnose in rode driehoekjes. De data van 2007 waren incompleet ten tijde van de studie en zijn niet geïncludeerd in de fit.
- (c) Gefitte parameters met betrouwbaarheids intervallen, linker as in het blauw de veranderingen in risicogedrag (gestandaardiseerd netto transmissie cijfer), en in het rood op de rechter as de tijd in jaren van infectie tot diagnose.
- (d) Berekende Reproductie getal over de tijd, $R(t)$, met betrouwbaarheids interval.
- (e) Geschatte aantal nieuwe infecties met betrouwbaarheids interval.
- (f) Totale aantallen levende hiv-gediagnosticeerde MSM-populatie in blauwe rondjes, en de blauwe lijn zijn de met het model geschatte aantallen. De rode lijn is de modelschatting van het aantal ongediagnosticeerde hiv-geïnfecteerde MSM, en de rode stippellijn als percentage van de totale prevalentie onder MSM.

Het percentage ongediagnosticeerde MSM van het totaal aantal hiv-1-positieve MSM is gedaald naar 24% (zie *Figuur 2f* op pagina 122). Dit komt doordat gemiddeld genomen de tijd tot diagnose daalt én doordat de bekend hiv-positieve groep langer leeft. Eind 2006 waren er ongeveer 1600 hiv-1-positieve MSM bij wie de infectie nog niet was vastgesteld, en daarbij waren zij verantwoordelijk voor 90% van de nieuwe hiv-1-infecties. Simulaties laten zien dat een daling in de tijd tussen infectie en diagnose, geschat op gemiddeld 2,5 jaar in 2006 (zie *Figuur 2c* op pagina 122), samen met een eerdere start van cART, duizenden toekomstige infecties zou kunnen voorkomen. De stijging in het waargenomen aandeel nieuw gediagnosticeerde individuen met hoge CD4-cel aantallen in de laatste jaren bevestigt de conclusie van het model dat de recente stijgingen in het jaarlijkse aantal hiv-1-diagnoses te interpreteren zijn als een toename van hiv-1-transmissie en vroegere diagnose en niet uitsluitend als weerspiegeling van diagnose bij mensen die jaren geleden al geïnfecteerd zijn.⁵ Als het risicogedrag onder MSM niet was gestegen na de introductie van cART, zou $R(t)$ 0,6 zijn en zou de epidemie afgenomen zijn. Hypothetische scenario-analyse liet verder zien dat in afwezigheid van een lagere besmettingsgraad in met cART behandelde patiënten, de epidemie 2 keer zo groot zou zijn als nu.

Lopend onderzoek

Sensitiviteitanalyses die het effect van veranderingen in aannames en inputparameters, interpretatie van incomplete datasets en de modelstructuur onderzoeken, laten zien dat de uitkomsten robuust zijn.⁵ In *Figuur 2e* op pagina 122 is te zien dat het betrouwbaarheidsinterval rondom het geschatte aantal jaarlijkse nieuwe infecties in de laatste jaren van de studie groter wordt. Een recente update van deze studie met de jaren 2007-2009 laat zien dat dit betrouwbaarheidsinterval afneemt rond dezelfde basisresultaten en dat de trend van een stijging in hiv-1-diagnoses heeft doorgezet.^{5,7} Een uitbreiding van het model zal inzicht geven in de mogelijke impact op hiv-1-overdracht door hiv-1-geïnfecteerden die succesvol behandeld worden. In het model wordt er nu vanuit gegaan dat deze niet besmettelijk zijn en dus geen bijdrage leveren aan nieuwe infecties. Daar het hier echter een alsmaar groter wordende groep

betreft, wordt het model gevoeliger voor tendenties tot meer risicogedrag bij lage besmettelijkheid.⁸⁻¹¹ De bijdrage van de primaire infectie, de fase van de eerste maanden na infectie met een zeer hoge 'viral load', kon niet met behulp van dit model bepaald worden, daar deze bijdrage erg gevoelig is voor aannames betreffende de onbekende tijd tussen infectie door een hiv-positieve partner en het vinden van een nieuwe hiv-negatieve partner.

Fylogenetische studie

Vervolgens hebben Bezemer et al een fylogenetische studie uitgevoerd met de hiv-1-subtype B-polymerase sequenties van 2877 patiënten om beter inzicht te krijgen in de tijd tussen infectie en transmissie.¹² Deze sequenties zijn bepaald om te screenen voor resistentie tegen anti-retrovirale middelen. De mate waarin deze RNA-sequenties van verschillende personen op elkaar lijken, reflecteert de onderliggende transmissienetwerken.

Tijd tussen infectie en transmissie

Er is een selectie gemaakt van potentiële MSM-transmissieparen gebaseerd op bijna identieke sequenties onder 404 MSM met een nagenoeg bekende infectiedatum. Op basis hiervan lijkt het erop dat 25% van de transmissies plaatsvindt binnen 7 maanden na infectie, 50% binnen 17 maanden en 75% binnen 2,7 jaar. Deze bevinding is compatibel met de resultaten van het mathematische transmissiemodel.

Transmissie van resistent hiv-1

Transmissie van resistent hiv-1 vanuit de met cART-behandelde populatie bleek gering. Gemiddeld 6% van de hiv-1-positieve MSM die geïnfecteerd waren tussen 1987 en 2007, hadden met resistentie gerelateerde mutaties in hun pol-sequenties. Ten minste 23% van de mensen die faalden op cART zonder eerst monotherapie gebruikt te hebben, waren echter reeds geïnfecteerd met resistent hiv-1.¹³ Na 2004 werd bij 1% van de nieuwe hiv-1-infecties onder MSM resistentie gevonden tegen 2 of 3 medicatieklassen zonder dat er sprake was geweest van behandeling. Na infectie met een resistente virusstam zullen in afwezigheid van cART, mutaties op bepaalde met resistentie gerelateerde nucleotide-posities in het *pol*-gen mute-

ren naar een andere variant wat duidt op een lagere fitness van hiv-1-virusstammen met deze mutaties.¹⁴ Alleen wanneer een sequentie wordt bepaald kort na infectie, kan de aanwezigheid van deze oorspronkelijke mutaties aangetoond worden. Een aantal resistente virusstammen zijn echter zeer stabiel en blijken subepidemieën te hebben gevormd.¹²

Als alle hiv-1-geïnfekteerden zouden zijn gediagnosticeerd en zouden worden behandeld met cART, zou slechts af en toe een multidrug-resistente 'strain' worden overgedragen vanuit iemand die faalt op cART en zou dus 100% van de nieuwe infecties, infecties met een resistent virus zijn. Niet alleen het percentage nieuwe diagnoses met resistentie is dus belangrijk, maar ook het reproductienummer $R(t)$ van resistente stammen. Aangezien jaarlijks de aantallen nieuwe hiv-1-diagnoses en het daaruit herleide aantal nieuwe infecties de laatste jaren blijken te stijgen, impliceert dit dat het aantal nieuwe infecties met een (multi-drug-) resistente stam ook stijgt, terwijl het percentage laag blijft. Bij elke nieuwe infectie bestaat weer een kans op falen en evolutie naar beter overdraagbare en mogelijk agressievere virusstammen.

Lopend onderzoek

De fylogenetische studie liet tevens zien dat hiv-1-sequenties bepaald bij MSM altijd met die van andere MSM samenvallen, ook in de 8% van de gevallen wanneer deze het meest leken op een sequentie bepaald bij heteroseksuele geïnfekteerden of mensen geïnfecteerd door injecterend drugsgebruik. Het was dus gerechtvaardigd om in het mathematisch model de hiv-1-epidemie onder MSM als 1 groep te bestuderen. Het model liet zien dat elke hiv-1-geïnfekteerde MSM gemiddeld 1 nieuwe infectie teweegbrengt. Lopend fylogenetisch onderzoek moet meer licht laten schijnen op de diversiteit in transmissienetwerken. Hoewel niet bij iedereen een sequentie wordt bepaald, duidt de fylogenetische netwerkanalyse erop dat sommige netwerken doodlopen en dat er geen overdracht meer plaatsvindt, terwijl andere netwerken al sinds het begin van de epidemie in Nederland doorlopen met een reproductiegetal van waarschijnlijk groter dan 1. In het lopend onderzoek worden epidemiologische en evolutionaire karakteristieken van netwerken over de tijd beschreven. Online beschikbare sequenties

worden meegenomen om eventuele buitenlandse verwante netwerken in kaart te brengen.

Discussie

Er is opnieuw een hiv-1-epidemie gaande onder MSM in Nederland. Bij MSM verspreidt zowel hiv-1 met resistentiemutaties als hiv-1 zonder resistentiemutaties zich voornamelijk vanuit de ongediagnosticeerde populatie. Overdracht van hiv-1 met resistentie tegen meerdere klassen van medicatie is vooralsnog incidenteel, maar kan stijgen samen met de alsmat groeiende epidemie. Frequentie monitoring van patiënten blijft belangrijk, zodat bij falen van de cART-behandeling tijdig de medicatie aangepast kan worden. Dit is belangrijk aangezien het risicogedrag van patiënten die denken succesvol behandeld te zijn, is gestegen.¹⁵ De stijging in risicogedrag heeft de voordelen van cART in het reduceren van hiv-1-overdracht teniet gedaan. De relatieve veranderingen in risicogedrag over de tijd zoals bepaald door met het mathematisch model de trends in het jaarlijkse aantal nieuwe hiv-1- en aids-diagnoses te verklaren, komen verrassend goed overeen met de veranderingen in risicogedrag zoals gemeten in gedragsstudies in de Amsterdamse cohort studies bij hiv-1-negatieve MSM.¹¹ Ook is het geschatte beloop van de hiv-incidentie over de tijd in kwalitatieve zin vergelijkbaar met longitudinale syfilis-infectie data van de soa-poli in Amsterdam.¹⁶⁻¹⁸

Om cART te gebruiken als een effectieve methode om hiv-1-overdracht te voorkomen, moeten hiv-1-geïnfekteerde patiënten natuurlijk eerst gediagnosticeerd worden en overdraagbare resistente varianten moeten niet de kans krijgen te evolueren. Vroegere diagnose zou heel goed mogelijk kunnen zijn door bijvoorbeeld partnerwaarschuwing en beter, makkelijker en vaker testen. Samen met een eventuele vroegere start van cART en een daling in risicogedrag zou dit effectief de hiv-1-epidemie onder MSM reduceren. Indien de voortgaande stijging in hiv-1-diagnoses komt door meer testen en niet door een verdere stijging in risicogedrag, dan zal in de komende jaren het aantal jaarlijkse nieuwe hiv-1-diagnoses eindelijk een daling laten zien.⁷ Met de huidige diagnostische tests is het mogelijk de tijd van infectie tot diagnose te verkorten tot 3 maanden na infectie, aangezien hiv-1-antistoffen bij de meeste mensen detecteerbaar zijn vanaf 2-4 weken.¹⁹ Regelmatig

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Alleen een daling in seksueel risicogedrag kan het jaarlijks aantal nieuwe hiv-infecties sterk doen dalen. Vooral snog vindt de meeste overdracht plaats vanuit de onbekend-positieve populatie.**
- 2. Het testen op een hiv-infectie kan in feite al binnen tenminste 3 maanden na infectie, dus veel lager dan het huidige gemiddelde van 2,5 jaar. Dit kan bereikt worden door vaker te testen en en door een eventuele partner waarschuwing.**
- 3. Behandeling met cART na diagnose kan naast beschermde seks verdere verspreiding van hiv helpen voorkomen. Hierbij blijft regelmatig testen op 'viral load' belangrijk.**

moet er ook op andere soa's getest blijven worden, aangezien deze hiv-1-overdracht faciliteren.¹¹

Referenties

1. Boucher CA, O'Sullivan E, Mulder JW, Ramautarsing C, Kellam P, Darby G, et al. Ordered appearance of zidovudine resistance mutations during treatment of 18 human immunodeficiency virus-positive subjects. *J Infect Dis* 1992;165:105-10.
2. Gras L, van Sighem A, Smit C, Zaheri S, de Wolf F, Schuitemaker H, et al. Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. In: Amsterdam: Stichting HIV Monitoring 2008.
3. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis* 2008;198:687-93.
4. Bezemer D, de Wolf F, Boerlijst MC, van Sighem A, Hollingsworth TD, Prins M, et al. A resurgent HIV-1 epidemic among men who have sex with men in the era of potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:1071-7.
5. Bezemer D, de Wolf F, Boerlijst MC, van Sighem A, Hollingsworth TD, Fraser C. 27 years of the HIV epidemic amongst men having sex with men in the Netherlands: an in depth mathematical model-based analysis. *Epidemics* 2010;2:66-79.
6. Gras L, Jurriaans S, Bakker M, van Sighem A, Bezemer D, Fraser C, et al. Viral load levels measured at set-point have risen over the last decade of the HIV epidemic in the Netherlands. *PLoS ONE* 2009;4:e7365.
7. Gras L, van Sighem A, Smit C, Zaheri S, de Wolf F, Prins M, et al. Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. In: Stichting HIV Monitoring; 2010.
8. Sedaghat AR, Siliciano RF, Wilke CO. Low-level HIV-1 replication and the dynamics of the resting CD4+ T cell reservoir for HIV-1 in the setting of HAART. *BMC Infect Dis* 2008; 8:2.
9. Shen L, Siliciano RF. Viral reservoirs, residual viremia, and the potential of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:22-8.
10. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA* 2005;293:817-29.
11. Jansen IA, Geskus RB, Davidovich U, Jurriaans S, Coutinho RA, Prins M, et al. Ongoing HIV-1 transmission among men who have sex with men in Amsterdam: a 25-year prospective cohort study. *AIDS* 2011;25:493-501.
12. Bezemer D, van Sighem AI, Lukashov V, van der Hoek L, Back N, Schuurman R, et al. Transmission networks of HIV-1 among men having sex with men in the Netherlands. *AIDS* 2010;24:271-82.
13. Bezemer D, van Sighem A, de Wolf F, Cornelissen M, van der Kuyl AC, Jurriaans S, et al. Combination antiretroviral therapy failure and HIV superinfection. *AIDS* 2008;22:309-11.
14. Bezemer D, de Ronde A, Prins M, Porter K, Gifford R, Pillay D, et al. Evolution of transmitted HIV-1 with drug-resistance mutations in the absence of therapy: effects on CD4+ T-cell count and HIV-1 RNA load. *Antivir Ther* 2006;11:173-8.
15. Stolte IG, De Wit JBF, van Eeden A, Coutinho RA, Dukers NHTM. ceived viral load, but not actual HIV-1-RNA load, is associated with sexual risk behaviour among HIV infected homosexual men. *AIDS* 2004;18:1943-9.
16. Dukers NH, Spaargaren J, Geskus RB, Beijnen J, Coutinho RA, Fennema HS. HIV incidence on the increase among homosexual men attending an Amsterdam sexually transmitted disease clinic: using a novel approach for detecting recent infections. *AIDS* 2002;16:F19-24.
17. van der Bij AK, Stolte IG, Coutinho RA, Dukers NH. Increase of sexually transmitted infections, but not HIV, among young homosexual men in Amsterdam: are STIs still reliable markers for HIV transmission? *Sex Transm Infect* 2005;81:34-7.
18. Scheer S, Kellogg T, Klausner JD, Schwarcz S, Cofax G, Bernstein K, et al. HIV is hyperendemic among men who have sex with men in San Francisco: 10-year trends in HIV incidence, HIV prevalence, sexually transmitted infections and sexual risk behaviour. *Sexually Transmitted Infections* 2008;84:493-8.
19. Richman DD. *Human Immunodeficiency Virus*, International Medical Press 1-901769-09-7; 2003.