

Lek. med. Konrad Juskiewicz

Tytuł rozprawy doktorskiej: "Skuteczność profilaktyki gruźlicy u pacjentów z HIV/AIDS. Analiza retrospektywna danych z Ałmaty, Kazachstan w latach 2010-2015"

Promotor rozprawy: Prof. nzw. dr. hab. n. med. Mirosław Jerzy Jarosz

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Anna Włoszczak-Szubzda

Streszczenie

Wprowadzenie

W krajach Europy Wschodniej i Azji Centralnej zachorowalność na gruźlicę (TB) wśród zakażonych wirusem HIV w ostatnich latach pozostaje na stabilnie wysokim poziomie. Gruźlica jest wiodącą infekcją oportunistyczną wśród ludzi żyjących z HIV (PLWHIV). Według danych Krajowego Centrum Profilaktyki i Walki z AIDS w Republice Kazachstan gruźlicę diagnozuje się średnio u 45,8% pacjentów, znajdujących się w objawowych stadiach zakażenia wirusem HIV i stanowi 36% w strukturze przyczyn zgonów pacjentów zakażonych wirusem HIV. Diagnostyka gruźlicy na tle zakażeń wirusem HIV to bardzo skomplikowane zadanie medyczne: prątki TB wykrywa się tylko w 40% przypadków, zmiany rentgenologiczne w płucach są często niespecyficzne lub atypowe. Wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV zauważa się wiele przypadków niezdiagnozowanej gruźlicy. Około połowa przypadków gruźlicy wśród osób żyjących z HIV, poddanych badaniom, została zarejestrowana w pierwszym roku obserwacji po diagnozie HIV i wykluczeniu gruźlicy podczas pierwszego badania dyspanseryjnego.

Mimo zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczących terapii profilaktycznej izoniazidem (INH) w celu zapobiegania rozwojowi aktywnej formy gruźlicy u osób żyjących z HIV, u wielu regionalnych specjalistów wzbudza wątpliwość efektywność tej terapii, z powodu niebezpieczeństwa rozprzestrzeniania się gruźlicy lekoopornej w Azji Centralnej.

Cel badania

Celem badania była retrospektywna analiza skuteczności chemioprophilaktyki gruźlicy wśród osób żyjących z HIV, z uwzględnieniem cech charakterystycznych rozwoju epidemii HIV w Republice Kazachstanu w Azji Centralnej. Jej wynik może posłużyć opracowaniu zaleceń dotyczących poprawy jakości chemioprophilaktyki gruźlicy, która doprowadzi do zmniejszenia ilości zachorowań na gruźlicę i obniżenia śmiertelności ludzi żyjących z HIV w Kazachstanie.

Materiały i metody

Przeprowadzono przekrojowe badanie pacjentów z HIV, pozostających na obserwacji dyspanseryjnej w Centrum Profilaktyki i Leczenia AIDS w mieście Ałmaty na dzień 31 grudnia 2011 roku. Zgodnie z

kryteriami włączania lub wyłączenia do badania, wybrano pacjentów, którzy przeszli pełną chemioterapię TB latach 2010 – 2011. Z pośród 323 pacjentów zakażonych wirusem HIV: 136 pacjentów otrzymywało Isoniazyd w 2010 roku i 187 w roku 2011. Grupa kontrolna liczyła 325 osób zakażanych HIV, które nie otrzymywały izoniazydu podczas obserwacji w latach 2010 – 2011.

Przeprowadzono retrospektywną analizę historii zachorowań każdego z 648 pacjentów, od roku 2010 do roku 2015 włącznie. Do gromadzenia danych wykorzystano karty leczenia ambulatoryjnego pacjentów, prowadzone dla każdego pacjenta zakażonego wirusem HIV, przebywającego na obserwacji w Centrach Leczenia AIDS. U każdego pacjenta z karty leczenia wyodrębniono w oddzielnym formularzu następujące dane: chemioprophylaktyka TB po 2010 – 2011 roku, czas rozpoczęciu terapii antyretrowirusowej (ARV), leczenie farmakologiczne wg schematu ARV, stadium kliniczne zakażenia HIV, wskaźnik poziomu komórek limfocytów T – helper z receptorami CD4+, obciążenie wirusowym PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy), RNK (badanie poziomu kopii wirusa) HIV, czas zachorowania na objawową gruźlicę, koszty leczenia, czas i przyczyna zgonu (jeżeli do niego doszło).

Wyniki badań

Pierwotna zachorowalność na TB, pacjentów którzy przeszli chemioprophylaktykę nie przekracza 0,555 przypadków na 100 tys. ludności w pierwszym roku obserwacji, a w ciągu 5 lat obniża się zachorowalność do 0. W grupie kontrolnej pierwotna zachorowalność na TB w pierwszym roku obserwacji wynosiła 3,262 przypadki na 100 tys. mieszkańców, ze spadkiem do 0,364 w piątym roku. Skumulowana zachorowalność na gruźlicę w okresie 2010 – 2011 w badanej grupie wynosiła 1,276 na 100 tys. mieszkańców, w grupie kontrolnej skumulowana częstość zachorowalności na gruźlicę była wyższa o 4,3 razy i wynosiła 5,527. Z wyłączeniem pierwszego roku obserwacji (w celu wykluczenia niskiej jakości diagnostyki TB) skumulowana częstość zachorowań na TB w latach 2012 – 2015 w badanej grupie wynosiła 0,790 przypadków na 100 tys. mieszkańców. W grupie kontrolnej w analogicznym okresie skumulowana zachorowalność na TB była o 3,4 razy wyższa i wynosiła 2,673 przypadki.

Przeprowadzona analiza odroczonej efektywności farmakologicznego procesu chemioprophylaktyki TB wśród ludzi żyjących z HIV, wykazała, że w badanej grupie w ciągu 60 miesięcy, 93,3% pacjentów nie zachorowało na gruźlicę, co jest znacząco wyższe w porównaniu ze wskaźnikami grupy kontrolnej (69,5%).

Odsetek umieralności z powodu gruźlicy wśród pacjentów, którzy przeszli chemioprophylaktykę TB, był 4 razy mniejszy, niż w grupie ludzi żyjących z HIV, nie otrzymujących izoniazydu. W badanej grupie skumulowana umieralność z powodu gruźlicy wynosiła 0,486 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wg pozostałych przyczyn zgonów ludzi żyjących z HIV, w obu grupach, nie stwierdzono statystycznych

różnic. Umieralność z powodu gruźlicy była praktycznie jednakowa w obu grupach i wynosi 381 na 1000 przypadków TB/HIV w badanej grupie i 363 – w grupie kontrolnej.

Odsetek żyjących z HIV, po 5 latach obserwacji, w badanej grupie wynosił 88,5%, w grupie kontrolnej – 82,2%.

54,8% osób żyjących z HIV włączonych do badania, to ludzie, zażywający narkotyki iniekcyjne (dożylnie) (IDU`s – Injecting drug user`s). Wśród ludzi żyjących z HIV zauważa się najwyższe wskaźniki występowania TB: w badanej grupie 92 osoby na 1000 osób żyjących z HIV i zażywających narkotyki iniekcyjne, w grupie kontrolnej 448 osób na 1000 osób żyjących z HIV i zażywających narkotyki iniekcyjne. Występowanie gruźlicy wśród osób zażywających narkotyki iniekcyjne było wyższe o 1,4 – 1,6 razy, niż wśród wszystkich ludzi żyjących z HIV. Wśród ludzi zażywających narkotyki iniekcyjne największa różnica widoczna była w poziomie zachorowalności na gruźlicę w grupie otrzymującej Isoniazyd, i w grupie nie przyjmującej chemioprophylaktyki TB – o 5 razy więcej.

Wnioski

Występowanie gruźlicy wśród ludzi żyjących z HIV i zażywających narkotyki iniekcyjne jest 1,5 razy wyższe, niż w ogólnej populacji ludzi żyjących z HIV. Przeprowadzenie chemioprophylaktyki TB obniża pierwotną zachorowalność na gruźlicę, występowanie gruźlicy wśród ludzi żyjących z HIV i skumulowaną zachorowalność na gruźlicę o 3,4 – 4,8 razy.

Odroczona skuteczność przeprowadzonej chemioprophylaktyki TB wśród osób żyjących z HIV w ciągu 60 miesięcy, jest o 23,8% wyższa od wskaźników grupy kontrolnej. Przeprowadzenie chemioprophylaktyki TB nie ma istotnego wpływu na przeżywalność pacjentów zakażonych wirusem HIV i na poziom umieralności z powodu gruźlicy i HIV, to oznacza, że nie zwiększa się ryzyko MDR-TB (gruźlicy lekoopornej).

Przeprowadzenie chemioprophylaktyki TB obniża 4 krotnie roczną i skumulowaną umieralność z powodu gruźlicy.

Słowa kluczowe: ko-infekcja TB/HIV, chemioprophylaktyka TB, zachorowalność na TB/HIV, śmiertelność z powodu TB/HIV

Summary

Introduction

In the countries of Eastern Europe and Central Asia the incidence of tuberculosis (TB) among HIV-infected in recent years remains stable high. TB is the leading opportunistic infection among people living with HIV (PLHIV - People living with HIV). According to data from the National Center for Prevention and Fight against AIDS in the Republic of Kazakhstan tuberculosis is diagnosed on average at 45.8% of patients which are in symptomatic stages of HIV infection. TB also consists of 36% of dead cases in the structure of death causes within HIV-infected patients. Diagnosis of tuberculosis in patients infected with HIV is very complex task: TB bacilli are detected only in 40% of the cases; x-ray changes in the lungs are often non-specific or atypical. Among the patients infected with HIV there are many cases of undiagnosed active tuberculosis. Approximately half of the cases of tuberculosis among people living with HIV were registered in the first year of observation after the diagnosis of HIV and tuberculosis exclusion during the first test at AIDS clinic.

Despite the recommendations of the World Health Organization (WHO) to use isoniazid preventive therapy (INS) in order to prevent the development of active forms of tuberculosis in people living with HIV, many regional specialists express their doubts the effectiveness of this therapy, due to danger of the spreading of drug-resistant TB in Central Asia.

Aim of the study

The aim of the study was a retrospective analysis of the effectiveness of chemoprophylaxis of tuberculosis among people living with HIV, taking into account the characteristics of the HIV epidemic development in the Republic of Kazakhstan in Central Asia. Its result should help to develop recommendations to improve the quality of tuberculosis chemoprophylaxis, which will lead to reduction in the amount of TB and to reduce the mortality rate caused by TB of the people living with HIV in Kazakhstan.

Materials and methods

Cross-sectional study was conducted involving patients with HIV remaining on the observation in Center for Prevention and Treatment of AIDS in the city of Almaty on December 31, 2011. According to the study criteria, to include or not to include into the study, selected patients who received TB chemotherapy during the period of 2010 - 2011 years. Of the 323 HIV-infected patients 136 patients received isoniazid in 2010 and 187 in 2011. 325 people were selected as a control group. These people were patients infected with HIV who did not receive isoniazid treatment during the years 2010 - 2011.

A retrospective analysis of all histories of illness of each of 648 patients from 2010 to 2015 year was performed. For data collection the outpatient records of the treatment received by each patient infected with HIV while on observation at the AIDS Treatment Centers was used. From each patient treatment card following data was collected in form of separate files: TB chemoprophylaxis after the 2010 - 2011 year, all of the treatments received after the diagnosis of TB, the start of antiretroviral therapy (ARV), drug treatment regimen of ARV, the stage of clinical HIV infection, indicators of the T cells lymphocytes level, T - helper with CD4 receptors, viral load PCR (polymerase chain reaction), RNK (results the level of viral load) of HIV, the cost of treatment, the time and cause of patients death.

Research findings

Primary TB incidence rate of patients who have undergone chemoprophylaxis was less than 0,555 per 100 thousand people, during the first year of observation. Within five years of the observation the morbidity was reduced to zero. In the control group the original TB incidence in the first year was 3,262 cases per one hundred thousand people, with a fall to 0.364 in the fifth year. The cumulative incidence of TB disease for the patients receiving Isoniazid prophylaxis for the period 2010 - 2011 was 1,276 per 100 thousand. In the control group the cumulative incidence rate of tuberculosis disease was higher by 4.3 times and amounted to 5.527. Except the first year of follow-up (to exclude low-quality TB diagnosis) the cumulative incidence of TB disease within years 2012-2015 in the group amounted to 0.790 cases per 100 thousand people. In the control group for the same period the cumulative incidence of TB was 3.4 times higher and amounted to 2,673 cases.

The analysis of deferred effectiveness of the pharmacological process TB chemoprophylaxis among people living with HIV showed that in the study group during the 60 months 93.3% of patients did not get sick with tuberculosis, which is significantly higher compared to the control group (69.5%).

The percentage of death due to tuberculosis between the patients, who had TB chemoprophylaxis, is 4 times smaller than a group of people living with HIV who did not receive isoniazid. In the study group, the cumulative mortality from tuberculosis was 0.486 cases per 100 thousand people. Analysis the causes of death of people living with HIV due to other nosologies, in both groups, specific statistical differences was not observed. TB mortality was virtually identical in both groups and was 381 in 1,000 cases of TB / HIV in the test group and 363 - in the control group accordingly.

The percentage of HIV-positive, at 5 years, in the study group was 88.5% in the control group - 82.2%.

The 54.8% of people living with HIV enrolled into research were injecting drug user`s (IDU`s). Among the people living with HIV it was noted the highest prevalence rates of TB: in the study group 92 people per 1,000 people living with HIV and injecting drugs, in the control group, 448 persons per 1,000 people living with HIV and injecting drugs.

Prevalence of tuberculosis among injecting drug users was higher by 1.4 - 1.6 times, than among all people living with HIV.

Among the people who used injection drugs, the biggest difference is evident in the level of incidence of tuberculosis in the group not receiving chemoprophylaxis TB - about 5 times more comparing to the group receiving isoniazid.

Conclusions

Prevalence of tuberculosis among people living with HIV and injecting drug users is 1.5 times higher than in the general population of people living with HIV. Conducting TB chemoprophylaxis lowers the initial incidence of TB, the incidence of tuberculosis among people living with HIV and the cumulative incidence of tuberculosis by 3.4 - 4.8 times.

Deferred effectiveness of conducted TB chemoprophylaxis among people living with HIV within 60 months was 23.8% higher when compared to the control group. Conducting TB chemoprophylaxis had no significant effect on the survival of HIV-infected patients and the level of mortality from tuberculosis and HIV; it means that isoniazid preventive therapy (IPT) do not increase the risk of multi drug-resistant TB (MDR-TB).

Conducting TB chemoprophylaxis lowers the annual and cumulative mortality due to tuberculosis by 4 times.

Keywords: coinfection TB / HIV, TB chemoprophylaxis, the incidence of TB / HIV, mortality due to TB / HIV