



Myndigheten för
samhällsskydd
och beredskap

Tuberkulos hos hiv-positiva personer i Etiopien

- Hur kan omhändertagandet av människor med tuberkulos och hiv förbättras inom primärvården i låginkomstländer?

FORSKNING

MSB:s kontaktpersoner:
Sara Brunnberg, 010-240 4087

Publikationsnummer MSB919- september 2015
ISBN 978-91-7383-604-3

Förord

Tuberkulos och hiv är ledande dödsorsaker bland smittsamma sjukdomar i världen. Hos hiv-positiva är risken att utveckla tuberkulos kraftigt ökad. Utredning och behandling av tuberkulos vid samtidig hiv-infektion är komplicerad, och de riktlinjer och metoder som står till buds är mestadels beroende av experterfarenhet och avancerade tekniska hjälpmedel.

De flesta personer med samtidig hiv och tuberkulos får vård vid hälsocentraler i låginkomstländer. Idag saknas både utvärdering av resultat av den behandling som ges vid hälsocentraler och metoder för diagnostik och utredning anpassade för sådana hälsoinrättningar. Felaktig hantering av dessa båda infektioner leder till ökad risk för död hos de smittade, men kan också ge allvarliga konsekvenser för samhället i stort med okontrollerad smittspridning och uppkomst av resistens mot de läkemedel som finns tillgängliga för behandling.

Detta projekt har studerat olika aspekter av hiv och tuberkulos hos patienter som får behandling vid hälsocentraler i Etiopien. Förekomsten av tuberkulos hos hiv-positiva har uppmätts. Två nya diagnostiska metoder för tuberkulos har utvärderats, liksom utfall av samtidig behandling mot tuberkulos och hiv. Vi har också konstruerat kliniskt baserade algoritmer för bedömning av risk för tuberkulos hos hiv-positiva, samt för värdering av skada på immunförsvaret hos personer med tuberkulos och hiv.

Innehållsförteckning

1.1 Bakgrund	6
1.2 Projektområde	8
1.3 Förekomst och diagnostik av TB hos hiv-positiva	9
1.4 Ett kliniskt baserat instrument för bedömning av risk för TB	10
1.5 Effekter på immunsystemet av TB hos personer med och utan hiv-infektion.....	11
1.6 Konstruktion av ett kliniskt baserat instrument för att bedöma grad av skada på immunsystemet hos patienter med hiv och TB	11
1.7 Utvärdering av ART hos patienter med samtidig TB.....	13
1.8 Perspektiv för framtiden	13
Bilaga 1: Publikationer	15

Sammanfattning

- Det finns en hög förekomst av tuberkulos (TB) hos vuxna hiv-positiva personer som får vård vid hälsocentraler i Etiopien; 17 % av den studerade gruppen hade TB, vilket tidigare misstänkts hos endast 10 % av dessa.
- En ny snabbteknik för TB (Gene-Xpert) leder till snabbare upptäckt av TB hos hiv-positiva, särskilt hos de med mest avancerad sjukdom. Testet är dock mindre känsligt än odling och missar 25 % av de patienter som visas ha TB med odling.
- En screeningmetod med två enkla sorteringsystem baserade på uppgifter om symtom och fynd vid kroppsundersökning kan användas för att identifiera hiv-positiva med låg sannolikhet för TB, och därmed minska den grupp som behöver vidare TB-utredning.
- TB ger i sig en betydande påverkan på immunsystemet, med övergående nedgång av hjälparceller i blod. Detta förhållande påverkar även förloppet av hiv-infektion hos personer med både hiv och TB, och visar på betydelsen av att upptäcka och behandla TB hos hiv-positiva.
- Ett instrument baserat på symtom och uppgifter från kroppsundersökning kan bedöma graden av skada på immunsystemet. Detta instrument kan användas för att bestämma tidpunkt för start av hiv-behandling hos hiv-positiva med samtidig TB i områden med avsaknad av laboratorieresurser för mätning av hjälparceller i blod.
- Utfallet av hiv-behandling med bromsmediciner är jämförbart hos hiv-positiva med och utan samtidig TB hos patienter som behandlas vid etiopiska vårdcentraler. Detta ger stöd för nuvarande rekommendationer att inleda behandling för hiv hos samtliga hiv-positiva med TB.

1.1 Bakgrund

Av de 34 miljoner människor som är smittade med hiv idag lever majoriteten i Afrika söder om Sahara. Situationen för hiv-positiva i denna världsdel har förbättrats betydligt under de senaste åren genom ökad tillgång till bromsmediciner (antiretroviral terapi; ART). Fortfarande saknar dock två tredjedelar av personer i behov av ART sådan behandling. För att uppnå bättre täckning krävs att handläggning av hiv kan ske helt inom primärvården.

I många länder har denna decentraliseringsprocess inletts; i Etiopien får t ex en ökande andel hiv-positiva sin behandling vid hälsocentraler. De resurser som står till buds på denna vårdnivå är begränsade, både vad gäller erfarenhet hos personal och tillgång till laboratoriemetoder.

Hos många patienter upptäcks hiv-infektion först i ett avancerat skede då immunsystemet är försvagat. I dessa fall är risken för samtidiga infektioner förhöjd; vanligast är tuberkulos (TB), som också är den ledande dödsorsaken hos hiv-positiva i världen.

Den höga förekomsten av TB hos hiv-positiva utgör en gigantisk utmaning för sjukvården i låginkomstländer. TB är dessutom svårare att upptäcka hos personer med hiv – sjukdomssymtomen liknar de som förekommer vid hiv i sig, och de tester för TB som finns tillgängliga har lägre känslighet hos hiv-positiva. Samtidig behandling med ART och TB-läkemedel kan leda till sämre behandlingssvar och öka risken för biverkningar under behandling. Förutom negativa konsekvenser för den smittade individen kan felaktig handläggning leda till smittspridning och uppkomst av resistens mot läkemedel.

Den kunskap som finns om TB hos hiv-positiva är främst grundad på studier utförda i specialiserade hiv-kliniker med tillgång till expertis och laboratorieresurser. Det saknas däremot data från undersökningar baserade vid offentliga hälsocentraler i låginkomstländer – där majoriteten av dessa patienter får sin vård och behandling.

Syfte och frågeställningar

Projektets långsiktiga syfte är att förbättra diagnostik och behandling av TB och HIV vid hälsocentraler i Etiopien, som kan tjäna som exempel på ett låginkomstland med hög förekomst av båda dessa infektioner.

- Undersökning av förekomsten av TB hos hiv-positiva vid hälsocentraler
- Utvärdering av nya diagnostiska metoder för TB hos hiv-positiva som söker vård vid hälsocentraler
- Konstruktion av ett instrument baserat på enkla kliniska iakttagelser för att bedöma förekomst av TB hos hiv-positiva
- Undersökning av effekter på immunförsvaret hos personer med TB (med och utan samtidig hiv)
- Konstruktion av ett kliniskt baserat instrument för bedömning av skada på immunförsvaret hos hiv-positiva med samtidig TB
- Utvärdering av utfall av ART hos hiv-positiva personer med samtidig TB som behandlas vid hälsocentraler



Vid de offentliga hälsocentralerna bedrivs all typ av primärvård – inklusive diagnostik och behandling av både TB och hiv. All sjukvård ges av sköterskor – läkare finns inte tillgängliga vid etiopiska hälsocentraler.



De hälsocentraler som ingår i projektet ligger utmed en högt trafikerad väg i centrala Etiopien som används för nästan alla transporter till och från huvudstaden Addis Abeba. Det är ett område med hög förekomst av både hiv och TB.

1.2 Projektområde

Projektet utförs i delstaten Oromia (32 miljoner invånare) i samarbete med den regionala hälsomyndigheten och etiopiska forskningsinstitut. De aktuella studierna bedrivs huvudsakligen på 5 hälsocentraler i och omkring den regionala knutpunkten Adama. De representerar samtliga offentliga hälsocentraler som erbjuder kostnadsfri behandling av hiv och TB i ett upptagsområde med drygt 500 000 invånare. Vid dessa inrättningar utförs all utredning och behandling av sjuksköterskor; läkare finns inte tillgängliga. Projektområdet är beläget längs den motorväg som förbinder huvudstaden Addis Abeba med kuststaden Djibouti, och är ett högriskområde för hiv.

Alla de undersökningar som ingår i studierna har genomförts av personal på de olika hälsocentralerna, med instruktion och monitorering av forskargruppen. Laboratorieanalyser har utförts på dessa inrättningar och på det regionala laboratoriet i Adama.

Vuxna patienter med TB och hiv har värvats till de olika delstudierna, och erbjuds sedan kontinuerlig uppföljning efter att ha gett skriftligt medgivande. De personer som söker vård vid hälsocentralerna representerar det fattigaste segmentet i befolkningen; omkring 20 % av studiedeltagarna saknar fast bostad, och förekomsten av fast arbete och högre utbildning är låg. Andelen kvinnor och män är väsentligen lika.

Projektet omfattar tre delstudier:

Ingående delstudier	Patientgrupp	Frågeställningar
Förekomst av TB hos hiv+ och metoder för diagnostik och screening	812 hiv+ vuxna som uppfyller kriterier för start av ART	<ul style="list-style-type: none"> - Jämförelse av nya alternativ för TB-diagnostik med referensmetoder - Konstruktion av kliniskt baserat instrument för bedömning av risk för TB
Utvärdering av skada på immunförsvaret hos personer med TB	1120 vuxna patienter med TB (med och utan samtidig hiv)	<ul style="list-style-type: none"> - Konstruktion av kliniskt baserat instrument för bedömning av skada på immunförsvaret - Undersökning av hur TB i sig påverkar immunförsvaret
Utvärdering av utfall av ART vid samtidig TB	676 hiv+ vuxna med och utan TB	<ul style="list-style-type: none"> - Jämförelse av andel personer med lyckat utfall av ART med hänsyn till förekomst av TB

1.3 Förekomst och diagnostik av TB hos hiv-positiva vuxna

Bland 812 vuxna hiv-positiva personer som inte tidigare erhållit ART upptäcktes TB hos 135; tidigare hade endast 13 av dessa misstänkts ha TB; motsvarande en förekomst av TB på 17 %. Detta är i samma storleksordning som de områden i Sydafrika som anses ha den högsta förekomsten av TB i världen, och visar på omfattningen av detta problem. Det saknas tidigare information om förekomsten av TB hos denna patientgrupp i Etiopien. Patienterna har lämnat upphostningsprover som undersökts med tre olika tekniker för att påvisa TB-bakterier.

En ny teknik, Gene-Xpert, har nyligen introducerats som ett alternativ för att snabbare och säkrare upptäcka TB. Jämfört med odling (som används som referensmetod och tar flera veckor att utföra) kan Gene-Xpert ge ett resultat för TB inom 2 timmar.

Vi fann att Gene-Xpert-tekniken kunde hitta TB hos 75 % av de personer hos vilka TB påvisats med odling. Resultatet levererades betydligt snabbare, vilket ledde till tidigare start av behandling för TB. Jämfört med mikroskopisk undersökning (som hittills är rutinmetod vid hälsocentraler) ledde Gene-Xpert till upptäckt av 60 % fler fall av TB. Utfallet av metoden var bäst hos de personer som hade mest avancerad hiv – vilket också är den grupp som är i störst behov av snabb behandling för TB.

I vårt projekt installerades apparaten på ett centralt lokaliserat laboratorium dit patientprover transporterades för testning. Vi menar att denna strategi är bättre än att försöka decentralisera dessa apparater till hälsocentraler. Trots att tekniken är relativt enkel ställer apparaturen krav på ständig tillgång till elektricitet och temperatur under 30 grader. Även om

priset på testmaterialet har subventionerats är kostnaden också mångfaldigt dyrare än nuvarande metoder. Därför krävs bättre verktyg för att välja ut patienter som har hög sannolikhet för TB, och som har verklig nytta av detta test.

En annan metod som föreslagits för diagnostik på primärvårdsnivå är ett snabbtest utförd på urin. Testet bygger på påvisande av lipoarabinomannan (LAM), ett ämne som utsöndras i urin hos personer med TB. Bland våra studiepatienter visade dock detta test dåliga resultat; förutom att testet endast gav utslag hos 23 % av de personer som verkligen hade TB hittade vi falskt positiva resultat hos en betydande andel. Vi menar därför att snabbtestet för LAM inte har någon plats för diagnostik av TB i sin nuvarande utformning.

1.4 Ett kliniskt baserat instrument för bedömning av risk för TB

För de 812 patienterna insamlades en mängd data avseende olika symtom och fynd vid kroppsundersökning; data som kan inhämtas av sjuksköterskor utan tillgång till särskild utrustning. Med hjälp av statistisk analys har vi jämfört förekomsten av dessa parametrar hos personer med och utan konstaterad TB. Tanken är att försöka hitta personer som med hög sannolikhet har TB; dessa skulle då kunna prioriteras för mer avancerad utredning (t ex med den nya metoden Gene-Xpert; se ovan), eller kan till och med inleda TB-behandling direkt om sannolikheten är över 50 %.

Vi utgick från ett sorteringsystem som rekommenderas av WHO. Enligt detta system kan TB uteslutas med >90 % säkerhet hos personer med avsaknad av antingen hosta, feber, nattliga svettningar eller viktnedgång. Eftersom detta system aldrig har utvärderats oberoende gjordes först en sådan utvärdering, som kunde bekräfta tidigare uppgifter om dess prestanda.

Eftersom omkring 80 % av våra patienter hade något av dessa fyra tecken innebär det en stor grupp hiv-positiva som vore i behov av vidare utredning för TB. I nuvarande riktlinjer finns inga tydliga direktiv för hur sådan utredning skall bedrivas.

Med hjälp av sortering i ett andra steg har vi kunnat visa att andelen personer i behov av vidare TB-undersökning kunde reduceras med det dubbla. Detta andra steg innefattar mätning av överarmsomfång (som mått på undernäring), aktivitetsgrad (enligt en tidigare etablerad skala), förekomst av förstörade lymfkörtlar och blodvärde. Dessa undersökningar kan enkelt utföras vid hälsocentraler.

Även om en stor andel hiv-positiva fortfarande kommer att vara i behov av fortsatt TB-utredning efter dessa två sorteringsmetoder blir antalet som behöver undersökas med t ex Gene-Xpert betydligt lägre. Detta kan ha stor betydelse för resursprioritering, och kan också ge möjlighet för snabbare start av ART hos dem som inte ger utslag i sorteringen för TB-risk.

1.5 Effekter på immunsystemet av TB hos personer med och utan hiv-infektion

Graden av skada på immunsystemet hos hiv-positiva mäts framförallt med antal hjälparceller (CD4) i blod. Nivån av hjälparceller används t ex för att avgöra huruvida en person skall inleda ART eller ej. Immunsystemet kan också påverkas av andra infektioner. För att mäta påverkan av TB undersökte vi nivåer av hjälparceller hos vuxna patienter med TB (med och utan samtidig hiv) innan start av TB-behandling, och sedan efter 2 och 6 månader av behandling för TB.

En hög andel hiv-negativa personer med TB visade sig ha sänkta nivåer av hjälparceller. Efter att TB-behandling påbörjats ökade dessa nivåer hos de flesta av de undersökta personerna; detta tyder på att TB i sig har en viktig effekt på immunförsvaret. Sänkningen av hjälparceller var mest uttalad hos personer med tecken till mer allvarlig TB. Samma förhållande sågs bland hiv-positiva. Detta betonar ytterligare betydelsen av att hitta och behandla TB hos hiv-positiva.

I en fortsättningsstudie har vi undersökt två substanser i blod (neopterin och CRP) som skulle kunna användas för mätning av immunfunktion i områden med begränsade laboratorieresurser. Vi fann ett samband mellan nivåerna av neopterin och nivåerna av hjälparceller hos patienter med TB. Neopterinnivåerna var kraftigt förhöjda hos hiv-positiva med TB, vilket talar för att denna molekyl skulle kunna användas som markör för TB vid undersökning av personer med hiv. En fortsättningsstudie med denna frågeställning planeras under 2014.

1.6 Konstruktion av ett kliniskt baserat instrument för att bedöma grad av skada på immunsystemet hos patienter med hiv och TB

Hos personer med samtidig hiv och TB rekommenderas numera start av ART innan behandling för TB avslutats. Tidpunkten för start av ART beror på nivån av hjälparceller i blod. Eftersom mätning av hjälparceller kräver teknisk utrustning som inte är direkt tillgänglig vid hälsocentraler har vi försökt skapa ett instrument för att uppskatta skadan på immunsystemet med ett system som inte kräver laborietester, utan som bygger på förekomst av symtom och fynd vid kroppsundersökning.

Patienter med TB och samtidig hiv (utan pågående ART) undersöktes enligt ett strukturerat formulär. Ett antal symtom och kliniska fynd visade samband med nivåer av hjälparceller – däribland sängbundenhet, överarmsomfång (som mått på undernäring) och beläggningar i munhålan. Med statistiska metoder konstruerades ett poängsystem för att avgöra grad av skada på immunförsvaret.

Systemet var inte bra på att säkert identifiera personer med låga hjälparcellsnivåer; däremot kunde metoden med god säkerhet påvisa personer med höga nivåer av hjälparceller. Metoden skulle därför kunna användas för att sortera ut hiv-positiva patienter med TB som inte är i behov av extremt tidig start av ART under sin behandling för TB.

Ett exempel hur de båda kliniskt baserade systemen skulle kunna användas i en verklig situation:

- En 33-årig ensamstående kvinna bosatt på etiopiska landsbygden kommer till den lokala hälsocentralen med hjälp av grannar. Hon har minskat i vikt och haft feber sedan en tid, och senaste veckan har hon varit sängbunden. Ett snabbtest för hiv utfaller positivt.
- Sjuksköterskan på hälsocentralen undersöker kvinnan. Hon uppfyller WHO-systemets kriterier för misstanke om TB eftersom hon har viktnedgång och feber.
- Med sortering enligt vårt andrastegsinstrument uppfyller hon kriterier för stark misstanke om TB – hon är sängbunden, har ett överarmsomfång på 17 cm och har förstörade lymfkörtlar på halsen. Sannolikheten för TB är över 50 %, och om diagnostiska metoder saknas bör man överväga att inleda behandling för TB.
- Eftersom mätning av hjälparceller inte är möjlig gör sköterskan ytterligare en undersökning för att avgöra när kvinnan skall starta ART efter inledd TB-behandling. Denna undersökning ger en hög poäng, vilket talar för att hennes skada på immunsystemet är allvarlig. Därför planerar man för att påbörja ART redan två veckor efter start av TB-behandling.



De lokala laboratorierna har begränsade tekniska resurser.

1.7 Utvärdering av ART hos patienter med samtidig TB

Bland de 812 patienter som undersökts för TB enligt ovan, och som uppfyllde etiopiska rekommendationer för att inleda ART, jämfördes resultaten av denna behandling med hänsyn till förekomst av TB vid behandlingsstart. Även om studier från områden med bättre resurser och sjukhuskliniker visat likartade resultat för ART oberoende av om patienten haft samtidig TB saknas sådana data från personer som sköts vid hälsocentraler.

Hos 676 personer som inledde ART hade 631 följts under minst sex månader. Vid denna tidpunkt var 557 fortsatt under uppföljning vid respektive hälsocentral. Under 6-månadersperioden hade 25 avlidit, och 17 försvunnit ur sikte.

Utfallet av ART mättes som andel personer med icke-mätbar nivå av hiv-virus i blod vid 6 månader; dessa proportioner var jämförbara hos patienter med och utan TB. En högre andel personer med TB hade avlidit under perioden innan start av ART, vilket belyser allvarlighetsgraden av samtidig TB hos hiv-positiva.

Våra resultat visar att ART vid samtidig TB fungerar väl, även när behandling ges genom hälsocentraler utan tillgång till avancerade resurser. Detta ger ytterligare stöd till existerande rekommendationer att inleda ART innan avslutande av TB-behandling hos samtliga hiv-positiva med TB.

1.8 Perspektiv för framtiden

De studier som hittills genomförts har visat en hög förekomst av TB hos hiv-positiva personer som handläggs inom primärvården i Etiopien. Det finns olika nyligen lanserade diagnostiska hjälpmedel som kan användas för att hitta TB. För att veta vilka av dessa som är mest användbara måste man undersöka hur bra de fungerar i den miljö där de är tänkta att användas. Eftersom resurser är kraftigt begränsade är metoder som inte är beroende av utrustning och teknologi mest robusta och möjliga att använda även i avlägsna delar av hälsosystemet. Detta är en förutsättning för en fortsatt decentralisering av hiv-vård i Afrika söder om Sahara.

I de fortsatta studierna kommer vi att undersöka utfall av ART i närmare detalj och över längre tid hos de patienter som ingår i de hittills presenterade rapporterna. Frågor som är viktiga att besvara är risken för uppkomst av resistens mot antivirala läkemedel och kartläggning av spridning av hiv i Etiopien.

Vi studerar också nyinsjuknande i TB hos studiedeltagarna. Den höga förekomsten av TB vid dessa vårdenheter visar på vikten av att utreda om spridning av TB sker i anslutning till besök på hälsocentralerna. Detta kan

bedömas med hjälp av genetiska undersökningar av de TB-stammar som isolerats från våra patienter.

För de vidare studierna kommer dessutom aspekter av underliggande mekanismer för sjukdomsutveckling hos patienter med samtidig hiv och TB att undersökas i samarbete med svensk och etiopisk expertis inom virologi och immunologi.

Bilaga 1: Publikationer

1. Skogmar S, Schön T, Balcha TT, Jemal ZH, Tibesso G, et al. (2013) CD4 Cell Levels during Treatment for Tuberculosis (TB) in Ethiopian Adults and Clinical Markers Associated with CD4 Lymphocytopenia. PLoS One 8: e83270. doi:10.1371/journal.pone.0083270.
2. Balcha TT, Sturegård E, Winqvist N, Skogmar S, Reepalu A, et al. (2014) Intensified Tuberculosis Case-Finding in HIV-Positive Adults Managed at Ethiopian Health Centers: Diagnostic Yield of Xpert MTB/RIF Compared with Smear Microscopy and Liquid Culture. PLoS One 9: e85478. doi:10.1371/journal.pone.0085478.
3. Skogmar S, Balcha T, Jemal Z, Björk J, Deressa W, et al. (2014) Development of a clinical scoring system for assessment of immunosuppression in patients with tuberculosis and HIV infection without access to CD4 cell testing - results from a cross-sectional study in Ethiopia. Glob Health Action (i tryck)
4. Balcha T, Winqvist N, Sturegård S, Skogmar S, Reepalu A, et al. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for identification of active tuberculosis among HIV-positive adults in Ethiopian health centers. Manuskript under bedömning (Tropical Medicine and International Health).

