

АНАЛИЗ НА ФАКТОРИТЕ, СВЪРЗАНИ С ИЗХОДА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА СЛУЧАИТЕ С МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА 2009-2011 Г.

тема на броя
оригинална статия

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

**В. Миланов¹, Д. Стефанова¹, М. Замфирова², Т. Върлева², Е. Бачийска³,
А. Колева⁴, А. Янева⁵**

УСБАЛББ „Света София“ ЕАД, София¹

Отдел „Управление на специализирани донорски програми“, Министерство на здравеопазването, София²

Национална референтна лаборатория по туберкулоза, Национален център по заразни и паразитни болести, София³

СБАЛББ – Габрово ЕООД, Габрово⁴

Програма „Укрепване на Националната програма по туберкулоза в България“, Министерство на здравеопазването, София⁵

Резюме

Проведено е ретроспективно проучване на случаите с мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB), започнали лечение за периода 2009-2011 г.

Цел: Да се определят и анализират факторите, свързани с изхода от лечението на случаите с MDR-TB, започнали лечение за горепосочения период.

Материал и методи: Прегледана е медицинската документация, регистрационните и отчетните форми на случаите с MDR-TB, индивидуалните данни в Националния туберкулозен регистър и регистрите на НРЛ по туберкулоза.

Резултати: Сто и пет случая с MDR-TB са започнали лечение. Съотношението мъже:жени е 2.4:1; средна възраст 43 години (интервал: 2-89). Тридесет и девет пациента (37.1%) са нови; 34 (32.4%) са рецидиви, 16 (15.3%) с неуспех и 15 (14.3%) след прекъсване. Средната продължителност на заболяването преди лечението за MDR-TB е 5.7 години (интервал: 1-17). Седемдесет случая (67.6%) са с положителни микроскопски и/или културелни изследвания за туберкулоза в началото на лечението. Всички пациенти са с отрицателни изследвания за HIV. Десет пациента (9.5%) са с екстензивнорезистентна туберкулоза (XDR-TB). Двадесет и четири месеца след началото му, 61 пациента (58%) са с успех от лечението, 27 (26%) са починали, 7 (7%) с неуспех и 10 (9%) са прекъснали лечението. Смъртността при случаите с XDR-TB е значително по-голяма в сравнение с останалите.

Заключение: Повечето случаи с MDR-TB са с напреднало заболяване, което обяснява по-високата смъртност и нисък успех. XDR-TB е най-значимият прогностичен фактор за неблагоприятен изход. Предшестващото лечение, забавянето на терапията след диагностицирането на MDR-TB и задържането на положителните микробиологични резултати по време на интензивната фаза са други важни фактори, свързани с лоша прогноза на лечението.

Ключови думи: туберкулоза, мултирезистентна туберкулоза, екстензивнорезистентна туберкулоза, изход от лечението

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT OUTCOME IN CASES WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN BULGARIA, 2009-2011

editorials
original article

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT OUTCOME IN CASES WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN BULGARIA, 2009-2011

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

V. Milanov¹, D. Stefanova¹, M. Zamfirova², T. Varleva², E. Bachiyska³,
A. Koleva⁴, A. Yaneva⁵

University Hospital for Active Treatment of Respiratory Diseases "St. Sofia", Sofia¹

Department of Management of Specialized Donor-Funded Programmes, Ministry of Health, Sofia²

National Tuberculosis Reference Laboratory (NRL-TB), National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia³

Specialized Hospital for Active Treatment of Respiratory Diseases, Gabrovo⁴

Programme "To strengthen the National Tuberculosis Programme in Bulgaria", Ministry of Health, Sofia⁵

Abstract

A retrospective study of all cases with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) placed on treatment in 2009-2011 was conducted.

Aim: To determine and analyze the factors associated with treatment outcome of MDR-TB cases placed on treatment during the above-mentioned period.

Materials and methods: Medical records, recording and reporting forms of the MDR-TB patients, case-based data at National TB Registry and NRL-TB registries were examined.

Results: One hundred and five MDR-TB cases started treatment. Male:Female ratio was 2.4:1; mean age 43 years (range: 2-89). Thirty-nine patients (37.1%) were new, 34 (32.4%) were relapses, 16 (15.3%) after failure, and 15 (14.3%) after default of treatment. Median duration of disease before treatment was 5.7 years (range, 1-17). Seventy cases (67.6%) had positive smears and/or cultures at the treatment start. All patients had negative HIV tests. Ten cases (9.5%) had extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB). Twenty-four months after starting treatment, 61 patients (58%) had a successful outcome, 27 (26%) died, 7 (7%) had treatment failure, and 10 (9%) interrupted treatment. XDR-TB cases experienced considerably higher mortality than others.

Conclusion: Many MDR-TB cases had advanced disease, explaining the higher mortality and lower treatment success. XDR-TB is the strongest predictor of unfavorable treatment results. Previous TB treatment, treatment delay after MDR-TB diagnosis and persistence of positive microbiological results during the intensive phase are other important factors associated with poor treatment outcome.

Keywords: tuberculosis (TB), multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), treatment outcome

тема на броя оригинална статия

АНАЛИЗ НА ФАКТОРИТЕ,
СВЪРЗАНИ С ИЗХОДА
ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА СЛУЧАИТЕ С
МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА
В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА
2009-2011 Г.

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

Въведение

През последните десетилетия значително се увеличиха случаите с туберкулоза с лекарствена резистентност, феномен, предизвикан изцяло от човешкото поведение. Мултирезистентната туберкулоза (MDR-TB) се дефинира като туберкулоза, причинена от *M. tuberculosis* с резистентност *in vitro* поне към изониазид (H) и рифампицин (R) едновременно (1, 18). По данни на Световната здравна организация (СЗО), по света през 2013г. около 480 000 души са заболели от MDR-TB, а 210 000 са починали от тази форма на заболяването. 3.5% от всички новорегистрирани случаи с туберкулоза и 20.5% от случаите на повторно лечение са с MDR-TB. Най-високи са нивата ѝ в Източна Европа и Централна Азия, където в някои от страните достигат до повече от 35% от новорегистрираните случаи с туберкулоза, и повече от 55% от случаите на повторно лечение (17). СЗО определя 27 страни с високо бреме на MDR-TB, в които има поне 4 000 случая с MDR-TB годишно и/или поне 10% от новорегистрираните случаи с туберкулоза са с MDR-TB (20). Петнадесет от тези страни са в Европейския регион на СЗО.

Лечението на MDR-TB е с по-голяма продължителност от това на туберкулозата с лекарствена чувствителност и налага включване на поне четири противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред със сигурна или почти сигурна ефикасност, включително парентерален медикамент и пиразинамид (Z) по време на интензивната фаза, която обичайно продължава 8 месеца. Лекарствата от втори ред са по-скъпи, предизвикват повече странични реакции и са по-малко ефективни от лекарствата от първи ред. Общата продължителност на лечението обичайно е 20 месеца и може да се променя в зависимост от отговора на пациента към терапията (18, 19).

В глобален мащаб средно само 48% от пациентите с MDR-TB, започнали лечение през 2011г., са с успех от лечението, като са регистрирани високи нива на смъртност и прекъснали лечението (17).

Злоупотребата или неправилното приложение на лекарствата от втори ред може да доведе до развитие на щамове на екстензивнорезистентна туберкулоза (XDR-TB), която представлява MDR-TB, съчетана с резистентност *in vitro*, към който и да е флуорохинолон и към поне един от инжекционните лекарствени продукти – капреомицин (Cm), канамицин (Km) или амикацин (Amk) (1, 18). Към края на 2013г., 100 страни по света са съобщили поне един случай с XDR-TB. По изчисления на СЗО, средно 9.0% от случаите с MDR-TB са с XDR-TB (17).

Програмното управление на MDR-TB изисква значителни финансови и човешки ресурси за диагноза, лечение и грижи, поради което трябва да заема съществена част от програмите за контрол на туберкулозата (1, 18). При същест-

Introduction

During the last few decades, the number of cases with drug-resistant TB, a man-made phenomenon, have been increased significantly. Multidrug-resistant TB (MDR-TB) is defined as TB caused by *M. tuberculosis* resistant *in vitro* to at least isoniazid (H) and rifampicin (R) (1, 18). Based on World Health Organization (WHO) estimations, in 2013, around 480 000 people globally developed MDR-TB and there were an estimated 210 000 deaths from MDR-TB. 3.5% of all new cases and 20.5% of previously treated cases have MDR-TB. The highest levels are in Eastern Europe and Central Asia where in several countries, more than 35% of all new cases and more than 55% of previously treated cases have MDR-TB (17). WHO identified 27 high MDR-TB burden countries worldwide, where there are at least 4 000 cases of MDR-TB each year and/or at least 10% of the newly registered TB cases are with MDR-TB (20). Out of them fifteen countries are in the WHO European Region.

The treatment of MDR-TB is longer than the treatment for drug-susceptible TB and requires the use of at least four second-line anti-TB drugs (SLD) likely to be effective, including a parenteral agent, as well as pyrazinamide (Z), during the intensive phase. An intensive phase of 8 months is suggested for most patients. SLDs are more costly, generate more adverse events, and are less effective than the first-line drugs (FLD). Total treatment duration of 20 months is suggested for most patients, and the duration may be modified according to the patient's response to therapy (18, 19).

Globally, only 48% of MDR-TB patients in the 2011 cohort of detected cases were successfully treated, reflecting high mortality rates and loss to follow-up (17).

Misuse or mismanagement of SLDs may result in development of strains of extensively drug-resistant TB (XDR-TB), which is MDR-TB plus *in vitro* resistance to any fluoroquinolone and to at least one of the three injectable SLDs – capreomycin (Cm), kanamycin (Km), or amikacin (Amk) (1, 18). At least one case of XDR-TB had been reported by 100 countries by the end of 2013. Based on WHO estimates, an 9.0% of MDR-TB cases have XDR-TB on average (17).

The programmatic management of MDR-TB requires substantial financial and human resources for diagnosis, treatment and care, and therefore needs to have a dedicated place in the TB control programme (1, 18). Under the current unfavour-

вуващата неблагоприятна финансова ситуация в световен мащаб, много страни с недостатъчни ресурси все повече разчитат на външно финансиране, основно от Глобалния фонд за борба срещу СПИН, туберкулоза и малария, за успешно реализиране на програми за контрол на MDR-TB (15).

Резултатите от лечението и данните за факторите, свързани с неблагоприятния изход от лечението и смъртността на пациентите с MDR-TB, са обект на различни проучвания и доклади (5, 9, 11, 12, 14, 16).

България е включена в групата от 18 страни с висок приоритет по отношение на туберкулозата в Европейския регион на СЗО и към 27-те страни с високо бреме на MDR-TB по света.

От 2007г. изпълнението на Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България се координира от Отдел „Управление на специализирани донорски програми“ към Министерство на здравеопазването (Централно звено). Изключително постижение през 2008г. беше разработването и въвеждането на Национален регистър за туберкулоза за събиране, и съобщаване на индивидуални данни за случаите с туберкулоза, и изхода от лечението им от 2007г. до настоящия момент, в съответствие с изискванията на системата за събиране на данни на Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC)/СЗО. Системата за епидемиологичен надзор на туберкулозата, която осигурява данни за Националния регистър за туберкулоза, функционира в рамките на взаимодействието между следните структури за общественото здравеопазване в страната, които осъществяват диагноза, лечение и контрол на туберкулозата:

- 29 регионални лечебни заведения за туберкулоза, отговарящи за превенцията и контрола на заболяването във всички 28 области (регионални звена), определени със заповед на Министъра на здравеопазването;
- 28 регионални здравни инспекции (РЗИ), отговарящи за превенцията и контрола на разните болести;
- 13-те затвори и 2 специализирани болници за активно лечение на лишени от свобода в системата на Министерство на правосъдието;
- Военномедицинска академия (ВМА) в системата на Министерство на отбраната;
- Националната референтна лаборатория (НРЛ) по туберкулоза към Националния център за заразни и паразитни болести (НЦЗГБ);
- 33 микробиологични лаборатории към:
 - 29-те регионални звена за туберкулоза;
 - 3 специализирани болници за продължително лечение на пневмо-фтизиатрични заболявания и Държавна психиатрична болница за лечение на болни с туберкулоза и психични заболявания (периферни звена).

able financial climate in the world, many low-resource countries are increasingly expected to come to rely upon external grants, particularly by the Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria (TGF), for their successful roll-out of MDR-TB control programmes (15).

The results of treatment and data on the predictors of poor treatment outcome and mortality of MDR-TB patients have varied among different studies and reports (5, 9, 11, 12, 14, 16).

Bulgaria belongs to the 18 high priority countries in the WHO European Region and to the 27 high MDR-TB burden countries worldwide.

Since 2007, the implementation of the National TB Prevention and Control Programme (NTP) in Bulgaria has been coordinated by the Department of Management of Specialized Donor-Funded Programmes at the Ministry of Health (Central TB Unit). Major achievement in 2008 was the establishment of a National TB Register to collect and report case-based TB data since 2007 to the present, according to the requirements by European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/WHO data collection system. The system for routine TB surveillance, which feeds into the National TB Register, is organized around the key partnerships with the following major public health institutions throughout the country that provide TB diagnosis and treatment:

- 29 Regional TB Health Facilities responsible for TB prevention and control in all 28 administrative districts (Regional TB Units), designated with an order of the Minister of Health;
- 28 Regional Health Inspectorates responsible for prevention and control of the communicable diseases;
- 13 prisons and 2 prison hospitals under the subordination of the Ministry of Justice;
- the Military Medical Academy under the subordination of the Ministry of Defence;
- the National TB Reference Laboratory (NRL-TB) at the National Centre of Infectious and Parasitic Diseases (NCIPD);
- 33 public microbiological laboratories at:
 - the Regional TB Units (n=29);
 - 3 Hospitals for Prolonged Treatment of TB and Lung Diseases, and one State Psychiatric Hospital for treatment of cases with TB comorbidity (Peripheral TB Units).

editorials original article

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT OUTCOME IN CASES WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN BULGARIA, 2009-2011

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

тема на броя оригинална статия

АНАЛИЗ НА ФАКТОРИТЕ,
СВЪРЗАНИ С ИЗХОДА
ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА СЛУЧАИТЕ С
МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА
В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА
2009-2011 Г.

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

Потоъкът от информация включва тримесечни отчети на индивидуални демографски, клинични и лабораторни данни за регистрираните случаи с туберкулоза и техния изход от лечението, включително случаите с M/XDR-TB, от регионалните звена до Централното звено, което отговаря за събирането, обобщаването и анализирането на данните от рутинния епидемиологичен надзор на туберкулозата.

До 2009г. пациентите с MDR-TB в България провеждаха лечение с режими, включващи флуорохинолони и инжекционни лекарства от втори ред, които не съответстваха на международните стандарти. Преди 2010г. не беше регистриран случай с XDR-TB поради липса на капацитет за провеждане на тестове за лекарствена чувствителност (ТЛЧ) към лекарства от втори ред. За периода 2007-2010 г. бяха потвърдени общо 206 случая с MDR-TB, съобщени с индивидуални данни.

От 2007г. в Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата в Република България е включен специален компонент за контрол на MDR-TB и XDR-TB. В СБАЛББ – Габрово беше разкрит първият сектор за стационарно лечение и грижи за пациенти с MDR-TB, ремонтиран и оборудван в съответствие с мерките за контрол на инфекциите. От 2009г. до настоящия момент към болницата функционира Експертна комисия за назначаване и мониториране на лечението на случаите с MDR-TB, съставена от национални експерти, преминали международни курсове на обучение по проблема, която заседава поне веднъж месечно.

Моделът за грижи за пациентите с MDR-TB е смесен – болнично лечение по време на интензивната фаза и амбулаторни грижи по време на продължителната фаза на лечение.

Всички микробиологични изследвания се осъществяват от НРЛ по туберкулоза и от лабораториите към регионалните лечебни заведения за туберкулоза в съответствие с препоръките на СЗО (13). НРЛ по туберкулоза беше сертифицирана от Супранационалната референтна лаборатория (СРЛ) по туберкулоза на СЗО в Италия за ТЛЧ към лекарства от първи ред през 2007г. и 2010г., и за ТЛЧ към лекарства от втори ред през 2011г. Всички периферни лаборатории участват два пъти годишно в система за контрол на качеството, провеждана от НРЛ по туберкулоза, за микроскопски изследвания от 2006г. и за културелни изследвания от 2010г.

През 2009г., след интензивно предварително разработване на национална политика, методични указания, модел на лабораторна диагностика и лечение, с подкрепата на Глобалния фонд за борба срещу СПИН, туберкулоза и малария, Министерство на здравеопазването успешно стартира лечението на първата в България кохорта от 50 пациента с MDR-TB с използване на лекарства с доказано качество

The data flow includes the quarterly reporting of case-based demographic, clinical and laboratory information about the registered TB cases and their treatment outcome, including M/XDR-TB cases, by the Regional TB Units to the Central TB Unit, responsible for collecting, summarizing and analyzing data obtained through the routine TB surveillance.

Before 2009, MDR-TB patients in Bulgaria have been treated with fluoroquinolones and second-line injectable drugs but not with regimens complying with international standards. No case of XDR-TB had been documented before 2010 because of lack of capacity for Drug Susceptibility Testing (DST) to SLDs. From 2007 to 2010, a cumulative total of 206 individual MDR-TB cases have been confirmed.

Since 2007, a special focus on MDR-TB and XDR-TB control was included in the NTP. The first national specialized ward for in-patient treatment and care for MDR-TB patients was established in the Specialized hospital for active treatment of lung diseases in Gabrovo, renovated and equipped in accordance with the infection control measures. Since 2009 an Expert Committee for starting and monitoring of treatment of the MDR-TB cases was established at Gabrovo hospital, including national experts trained in international courses on MDR-TB control. Meetings of the Committee are at least once a month.

The model of care for the MDR-TB patients is mixed – hospital care during the intensive phase of treatment and outpatient care during the continuation phase.

All microbiological tests are performed by the NRL-TB and the laboratories at the regional TB health facilities according to the WHO recommendations (13). NRL-TB received a certificate by the WHO Supranational TB Reference Laboratory (SRL) in Italy, for DST to FLDs in 2007 and 2010, and for DST to SLDs in 2011. All peripheral laboratories are quality-assured twice yearly by the NRL-TB for microscopy since 2006, and for cultures since 2010.

In 2009, following intensive preparations of national policy, guidelines, laboratory and treatment regimens, and with the financial support by TGF, the Ministry of Health successfully started its first cohort of 50 MDR-TB patients in Bulgaria on treatment using quality-assured drugs and regimens based on the WHO recommendations. In 2011, the second cohort of 55 patients with MDR-TB started treatment, supported by TGF.

и режими, основани на препоръките на СЗО. През 2011 г. стартира лечението на втората кохорта от 55 пациента с MDR-TB, отново с подкрепата на Глобалния фонд за борба срещу СПИН, туберкулоза и малария.

Проведено е ретроспективно проучване на всички случаи с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2011 г.

Цел на проучването

Да се определят и анализират факторите, свързани с изхода от лечението на случаите с MDR-TB, започнали лечение за горепосочения период.

Материал и методи

Източници на данни

Данните за случаите с MDR-TB, започнали лечение за периода 2009-2011 г., са получени от медицинската документация на пациентите в СБАЛББ – Габрово, както и от регистрационните и отчетните форми, индивидуалните данни в Националния туберкулозен регистър, и регистрите на НРЛ по туберкулоза. Основните демографски, клинични и микробиологични данни са въведени в електронна база данни.

Определения

Определенията за регистриране на случаите, микроскопско и културелно изследване на храчка, ТЛЧ и резултатите от лечението на случаите с MDR-TB и XDR-TB, използвани в това проучване, са съобразени с тези, препоръчани от СЗО (1, 4, 18).

A retrospective study of all cases with MDR-TB placed on treatment in 2009-2011 was conducted.

Aim of the study

To determine and analyze the factors associated with treatment outcome of MDR-TB cases placed on treatment during the above-mentioned period.

Materials and methods

Data sources

The data for the MDR-TB cases starting treatment during the period 2009-2011 were obtained from the patient medical records held at the Specialized Hospital for Active Treatment of Lung Diseases in Gabrovo, as well as from the recording and reporting forms, case-based data at the National TB Register and TB registers of the NRL-TB. The essential demographic, clinical and microbiological data were entered in an electronic database.

Definitions

The definitions used in this study for case registration, sputum smear microscopy and culture, DST and treatment outcomes of the cases with MDR-TB and XDR-TB were conformed to those recommended by the WHO (1, 4, 18).

editorials

original article

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT OUTCOME IN CASES WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN BULGARIA, 2009-2011

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

Табл. 1. Групи противотуберкулозни лекарствени продукти.

Група	Лекарствени продукти
Група 1 – Перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред	Изониазид (H) Рифампицин (R) Етамбутол (E) Пиразинамид (Z) Рифабутин (Rfb) ^a
Група 2 – Инжекционни противотуберкулозни лекарствени продукти	Канамицин (Km) Амикацин (Am) Капреомицин (Cm) Стрептомицин (S)
Група 3 – Флуорохинолони	Моксифлоксацин (Mfx) Левофлоксацин (Lfx) Офлоксацин (Ofx)
Група 4 – Бактериостатични перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред	Етионамид (Eto) Протионамид (Pto) Циклозерин (Cs) Теризидон (Trd) Пара-аминосилицилова киселина (PAS, ПАСК)
Група 5 – Противотуберкулозни лекарствени продукти с неясна ефикасност или неясна роля при лечението на MDR-TB (не се препоръчват от СЗО за рутинно прилагане при пациенти с MDR-TB)	Клофазимин (Cfz) Линезолид (Lzd) Амоксицилин/Клавуланова киселина (Amx/Clv) Тиаоацетазон (Thz) Импипенем/Циластатин (Ipm/Cln) висока доза Изониазид (висока доза H) ^b Кларитромицин (Clr)

^a Рифабутин не е в Списъка на СЗО за основни лекарствени продукти. Той е добавен в таблицата, защото в много страни се използва рутинно при пациенти с коинфекция HIV/туберкулоза, които провеждат лечение с протеазни инхибитори.

^b Високата доза H се определя като 16-20 mg/kg телесно тегло дневно.

Table 1. Grouping antituberculosis agents.

Grouping	Drugs
Group 1 – First-line oral agents	isoniazid (H) rifampicin (R) ethambutol (E) pyrazinamide (Z) rifabutin (Rfb) ^a
Group 2 – Injectable agents	kanamycin (Km) amikacin (Am) capreomycin (Cm) streptomycin (S)
Group 3 – Fluoroquinolones	moxifloxacin (Mfx) levofloxacin (Lfx) ofloxacin (Ofx)
Group 4 – Oral bacteriostatic second-line agents	ethionamide (Eto) protionamide (Pto) cycloserine (Cs) terizidone (Trd) p-aminosalicylic acid (PAS)
Group 5 – Agents with unclear efficacy (not recommended by WHO for routine use in MDR-TB patients)	clofazimine (Cfz) linezolid (Lzd) amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv) thioacetazone (Thz) imipenem/cilastatin (Ipm/Cln) high-dose isoniazid (high-dose H) ^b clarithromycin (Clr)

^a Rifabutin is not on the WHO List of Essential Medicines. It has been added here as it is used routinely in patients on protease inhibitors in many settings.

^b High-dose H is defined as 16-20 mg/kg per day.

Класовете противотуберкулозни лекарствени продукти традиционно се делят на лекарствени продукти от първи и втори ред, като основните лекарствени продукти от първи ред са изониазид, рифампицин, пиразинамид, етамбутол и стрептомицин. В медицинската практика често се използва тази класификация, но в съответствие с препоръките на СЗО се използва и груповата система, основана на ефикасност, опит от употребата и клас на лекарствения продукт (таблица 1).

Определенията за изход от лечението на пациентите с MDR-TB са следните:

- **Излекуван.** Пациент, който е приключил лечението си в съответствие с протокола на програмата и има поне пет поредни отрицателни културелни изследвания от проби, проведени през 30 дни в последните 12 месеца на лечението. Ако през този период е докладвано само едно положително културелно изследване и ако няма клинично доказателство за влошаване на заболяването, пациентът също може да се смята за излекуван, стига положителното културелно изследване да е последвано от поне три отрицателни култури една след друга, взети най-малко през 30 дни.
- **Завършено лечение.** Пациент, който е приключил лечението в съответствие с протокола на програмата, но не отговаря на определението за излекуван поради липсата на микробиологични резултати (т.е. по-малко от пет културелни изследвания, направени през последните 12 месеца).
- **Починал.** Пациент, който е починал от каквато и да е причина по време на курса на лечение на MDR-TB.
- **Неуспех.** Лечението се смята за неуспешно, ако две или повече от петте културелни изследвания, записани през последните 12 месеца от лечението, са положителни, или ако е положително едно от последните три културелни изследвания. Лечението се смята за неуспешно и ако е взето клинично решение то да завърши по-рано поради влошаване на клиничната или рентгенова картина, или нежелани събития. Тези форми на неуспех от лечението могат да се обозначат отделно, за да се прави суб-кохортен анализ.
- **Прекъсване.** Пациент от Категория IV, чието лечение е прекъснато за два или повече последователни месеца без медицинско разрешение.
- **Прехвърлен.** Пациент, който е бил прехвърлен в друго лечебно заведение за регистриране и съобщаване, и чийто изход от лечението е неизвестен.

Лечение на пациентите

Пациентите с MDR-TB, описани в това проучване, са получили индивидуализиран терапевтичен режим, включващ интензивна фаза с инжекционен препарат от втори ред, с продължителност най-малко 6 месеца и най-малко 4 месеца след конверсия на културелните

The classes of antituberculosis drugs have traditionally been divided into first- and second-line drugs, with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol and streptomycin being the primary first-line drugs. In the medical practice we often refer to this classification but, in accordance with the WHO recommendations, we also use a group system based on efficacy, experience of use and drug class (Table 1).

The definitions used for treatment outcomes of MDR-TB patients were the following:

- **Cured.** A patient who has completed treatment according to programme protocol and has at least five consecutive negative cultures from samples collected at least 30 days apart in the final 12 months of treatment. If only one positive culture is reported during that time, and there is no concomitant clinical evidence of deterioration, a patient may still be considered cured, provided that this positive culture is followed by a minimum of three consecutive negative cultures taken at least 30 days apart.
- **Treatment completed.** A patient who has completed treatment according to programme protocol but does not meet the definition for cure because of lack of bacteriological results (i.e. fewer than five cultures were performed in the final 12 months of treatment).
- **Died.** A patient who dies for any reason during the course of MDR-TB treatment.
- **Failed.** Treatment will be considered to have failed if two or more of the five cultures recorded in the final 12 months of therapy are positive, or if any one of the final three cultures is positive. Treatment will also be considered to have failed if a clinical decision has been made to terminate treatment early because of poor clinical or radiological response or adverse events. These latter failures can be indicated separately in order to do subanalysis.
- **Defaulted.** A patient whose treatment was interrupted for two or more consecutive months for any reason without medical approval.
- **Transferred out.** A patient who has been transferred to another reporting and recording unit and for whom the treatment outcome is unknown.

Patient treatment

The MDR-TB patients described in this study were placed on an individualized regimen composed of an initial phase containing a second-line injectable which lasted a minimum of 6 months and at least 4 months after culture conversion, followed by a longer continuation phase which

изследвания, последвана от по-дълга продължителна фаза с продължителност минимум 12 месеца след първоначалната конверсия на културелните изследвания. Терапевтичните режими са включвали комбинации от следните лекарствени продукти: Z, E (в случаи с потвърдена чувствителност към медикамента), инжекционен препарат (Km, Cm или Am), Lfx, Pto, PAS и Cs. Терапевтичните режими са изготвени въз основа на анамнезата за предшестваш прием на лекарства от пациента. Целта е приемане на поне четири противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред със сигурна или почти сигурна ефикасност, включително пипразинамид. Лекарствените дози са съобразени с телесното тегло. Всички лекарства за лечение на случаите с MDR-/XDR-TB, както и за лечение на нежеланите лекарствени реакции, са безплатни за пациентите.

Пациентите са хоспитализирани за различен период от началото на терапията с лекарства от втори ред. Всички лекарствени дози, получени в стационарна и в амбулаторна обстановка, са давани под пряко наблюдение (Directly Observed Treatment – DOT). По време на продължителната фаза прякото наблюдение на лечението е осъществявано чрез ангажиране на областните мениджъри за туберкулоза и патронажните сестри, медицински специалисти за първична здравна помощ (общопрактикуващи лекари, медицински сестри и фелдшери) за пациенти, живеещи в отдалечени райони, както и представители на неправителствени организации, работещи с групи в риск за туберкулоза. С цел стимулиране придържането към лечението, по време на целия курс на лечение на пациентите с MDR-TB са давани ваучери за храна при явяване за получаване на лекарствата.

Лабораторни изследвания

Храчки за киселинно устойчиви бактерии (КУБ) са изследвани чрез оцветяване по Цил-Нилсен. Всички културелни изследвания за туберкулоза са провеждани с конвенционални твърди хранителни среди на Лъовенщайн-Йенсен и с автоматизирана система BACTEC MGIT960[®], използваща течни среди. ТЛЧ на изолираните щамове бяха провеждани в НРЛ по туберкулоза с препоръчания от СЗО метод, използващ автоматизирана система BACTEC MGIT960[®], при спазване препоръките на производителя (Becton Dickinson, NJ, САЩ). ТЛЧ към лекарства от първи ред са провеждани с прилагане на стандартен SIRE кит за лекарства от първи ред с критични концентрации на медикаментите, както следва: стрептомицин – 1.0 µg/ml; изониазид – 0.1 µg/ml; рифампицин – 1.0 µg/ml; етамбутол – 5 µg/ml.

Щамове с резистентност към изониазид и рифампицин, изолирани от 99 пациенти с MDR-TB (94% от общо 105 пациенти, започнали лечение), са тествани с лекарства от втори ред. ТЛЧ към лекарства от втори ред са провеждани с

lasted for 12 months after the initial culture conversion. The composition of the regimens included combinations of the following drugs: Z, E (in cases with confirmed sensitivity to the drug), an injectable agent (Km, Cm or Am), Lfx, Pto, PAS and Cs. Regimens were modified based on the history of drugs previously taken by the patient. The aim was to administer at least four drugs with certain or almost certain effectiveness as well as pyrazinamide. Drug dosages were modified according to body weight. All the drugs for treatment of MDR-/XDR-cases and for treatment of adverse drug effects were free of charge for the patients.

The patients were hospitalized for a different period at the start of second-line therapy. All doses received in the hospital and in the ambulatory were given under Directly Observed Treatment (DOT). During the continuation phase, DOT was organized through a national network of regional TB managers and patronage nurses, primary health care staff (general practitioners, nurses and medical specialists) for patients living in the remote areas, and NGO representatives working with groups at risk of TB. In order to encourage adherence to treatment, food vouchers were handed to MDR-TB patients during the full course of treatment, when they presented for receiving of medicines.

Laboratory tests

Smears for acid-fast bacilli (AFB) were examined by Ziehl-Neelsen staining. All cultures were carried out with conventional Löwenstein-Jensen solid media and by liquid media using BACTEC MGIT960[®] automated system. DSTs of the strains were performed in the NRL-TB by applying the reference BACTEC MGIT960[®] automated system following the recommendations provided by the manufacturer (Becton Dickinson, NJ, USA). DSTs to FLDs were performed using the commercial SIRE kit for FLDs with critical concentration of the drugs, as following: streptomycin – 1.0 µg/ml; isoniazid – 0.1 µg/ml; rifampicin – 1.0 µg/ml; ethambutol – 5 µg/ml.

Isolated strains with resistance to isoniazid and rifampicin from 99 MDR-TB patients (94% out of all 105 patients starting treatment) were tested against SLDs. DSTs to SLDs were performed by BACTEC MGIT960[®] with critical concentration of

editorials

original article

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT OUTCOME IN CASES WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN BULGARIA, 2009-2011

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

тема на броя оригинална статия

АНАЛИЗ НА ФАКТОРИТЕ,
СВЪРЗАНИ С ИЗХОДА
ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА СЛУЧАИТЕ С
МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА
В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА
2009-2011 Г.

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

ВАСТЕС MGIT960® с критични концентрации на медикаментите, както следва: амикацин – 1.0 µg/ml; канамицин – 5.0 µg/ml, капреомицин – 2.5 µg/ml, и офлоксацин – 2.0 µg/ml.

С цел мониториране на отговора към лечението веднъж месечно са провеждани микроскопски и културелни изследвания за туберкулоза в микробиологичната лаборатория в болницата в Габрово по време на интензивната фаза и в съответните лаборатории в областните лечебни заведения за туберкулоза по време на продължителната (амбулаторна) фаза на лечение на пациентите.

За определяне на HIV статуса на всички пациенти в началото на лечението след анонимно и безплатно консултиране са проведени HIV-ELISA тестове.

Резултати

Общо 105 случаи с MDR-TB, потвърдени от НРЛ по туберкулоза, са започнали лечение с режими, включващи лекарства от втори ред, за периода 2009-2011 г.: първа кохорта от 50 пациенти – за периода 2009-2010 г., и втора кохорта от 55 пациенти – през 2011 г. От тях 103 (98%) са български граждани, а 2 са с двойно гражданство – родени в Молдова, страна с високо бреме на MDR-TB в Европа. Пациентите произхождат от цялата страна, но най-голям е броят им от големите градове в България: София, Пловдив и Варна, и от областите в Северозападна България с по-висока от средната заболеваемост за страната: Монтана, Видин, Враца (Фигура 1).

Средната възраст на пациентите е 43 години (интервал 2-89). Съотношението мъже/жени е 2.4/1. Разпределението на пациентите по пол и възрастови групи е представено на Таблица 2.

Тридесет и девет пациенти с MDR-TB (37.1%) са новооткрити. Разпределението според наличието на предшестващо лечение за туберкулоза е представено на Таблица 3. Средната

the drugs, as following: amikacin – 1.0 µg/ml; kanamycin – 5.0 µg/ml, capreomycin – 2.5 µg/ml, and ofloxacin – 2.0 µg/ml.

Sputum-smear microscopies and cultures were conducted on a monthly basis to monitor response to treatment in the laboratory in Gabrovo hospital during the intensive phase of treatment, and in the respective laboratories at the regional TB health facilities during the continuation (ambulatory) phase.

HIV-ELISA tests were used to determine HIV-status of all the patients at the beginning of treatment after anonymous and free counseling.

Results

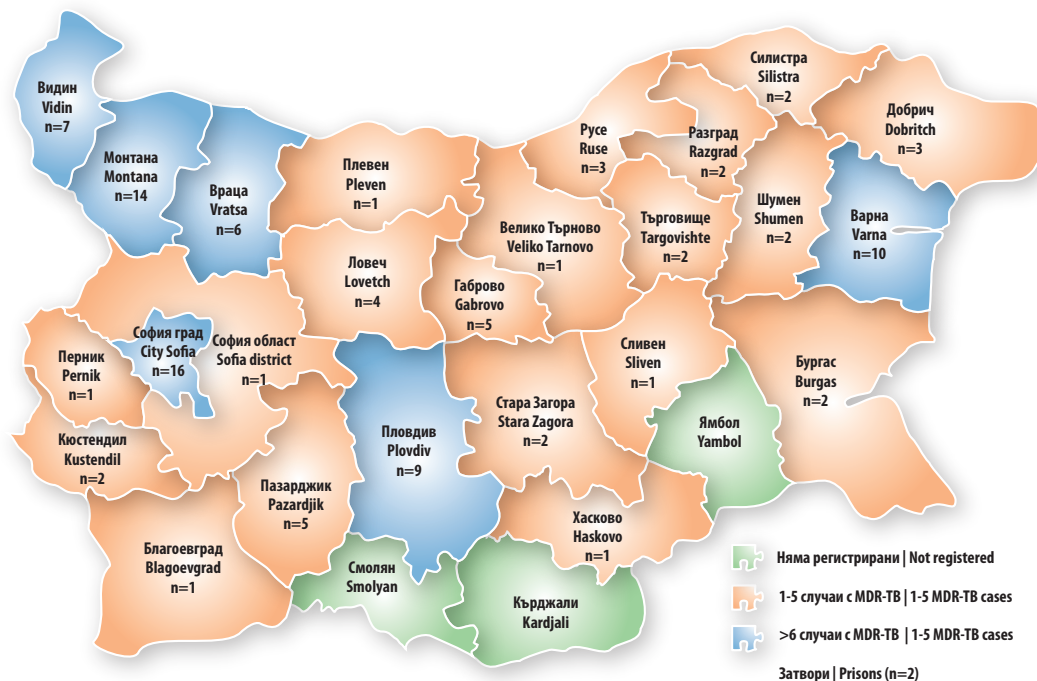
A total of 105 cases with MDR-TB confirmed by the NRL-TB started treatment with a second-line drug regimens during the period 2009-2011. One hundred and three patients (98%) are Bulgarian citizens and 2 are with double citizenship – born in Moldova, a high MDR-TB burden country in Europe. The patients originated from all over the country, with higher numbers from the larger cities in Bulgaria: the capital city Sofia, Plovdiv and Varna, and from the north-western part of the country – in the districts with higher than the average TB incidence in Bulgaria: Montana, Vidin, Vratsa (Figure 1).

The mean age was 43 years (range, 2-89). The Male:Female ratio was 2.4:1. Distribution of the patients by gender and age groups is presented in Table 2.

Thirty nine MDR-TB patients (37%) had been newly registered. Distribution of previously treated for TB cases is presented in Table 3. Median duration of disease before treatment for MDR-TB

Фиг. 1. Разпределение на пациентите с MDR-TB (n=105), започнали лечение за периода 2009-2011 г., по области в България.

Figure 1. Distribution of MDR-TB patients (n=105), starting treatment for the period 2009-2011, by districts in Bulgaria.



продължителност на заболяването преди лечението за MDR-TB е 5.7 години, като варира между 1 и 17 години.

Сто и четири пациенти (99%) са с белодробна туберкулоза, а един (жена на 72 години) е с извънбелодробна форма на заболяването – туберкулоза на кожата, потвърдена културелно от изследване на раневи секрет. При 70 пациенти (67.6%) са регистрирани положителни микроскопски и/или културелни изследвания на храчка в началото на лечението.

Всички пациенти са изследвани за HIV в началото на лечението, като не са регистрирани серопозитивни случаи.

Видове лекарствена резистентност

От всички пациенти с MDR-TB, започнали лечение, 45 (42.9%) са с доказана *in vitro* резистентност допълнително към стрептомицин и етамбутол, 32 (30.5%) са само с резистентност към изониазид и рифампицин, а останалите са и с резистентност към етамбутол (14 случая; 13.3%) или към стрептомицин (14 случая; 13.3%). ТЛЧ към лекарства от втори ред са проведени при 99 случаи (94%): 80 случаи са с чувствителност към амикацин, канамицин, капреомицин и офлоксацин; 6 случая са с резистентност само към офлоксацин и 3 случая са с резистентност към трите инжекционни препарата (амикацин, канамицин и капреомицин). Десет случаи (9.5%) са с XDR-TB (6 жени и

was 5.7 years (range, 1-17).

One hundred and four patients (99%) had pulmonary TB, and 1 patient (female 72yrs) had extrapulmonary TB (dermatological form with microbiological confirmation of wound exudate). Positive sputum smears for AFB and/or cultures at treatment initiation were observed in 70 patients (67.6%).

All patients were tested for HIV at the beginning of treatment, and none of them had a positive result.

Drug resistance patterns

Out of all MDR-TB cases starting treatment, 45 (42.9%) had strains with additional resistance to streptomycin and ethambutol, 32 (30.5%) to isoniazid and rifampicin only, and the rest were resistant to either ethambutol (14 cases, 13.3%) or streptomycin (14 cases, 13.3%). Second-line drug susceptibility testing was performed on 99 cases (94%): 80 cases were susceptible to amikacin, kanamycin, capreomycin and ofloxacin; 6 cases were resistant to ofloxacin only, and 3 cases were resistant only to all three second-line injectable drugs (amikacin, kanamycin and capreomycin). Ten cases (9.5%) were with XDR-TB (6 women and 4 men) – 8 in the first cohort and 2 in the second cohort.

editorials

original article

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT OUTCOME IN CASES WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN BULGARIA, 2009-2011

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

Таблица 2. Разпределение на пациентите с MDR-TB (n=105), започнали лечение за периода 2009-2011 г., по пол и възрастови групи.

Възрастова група	Случаи с MDR-TB			
	Мъже брой (%)	Жени брой (%)	Общо брой (%)	Съотношение мъже/жени
0-14 г.	1 (0,9%)	0	1 (0,9%)	1/0
15-24 г.	7 (6,7%)	5 (4,7%)	12 (11,4%)	1,4/1
25-34 г.	9 (8,6%)	9 (8,6%)	18 (17,2%)	1/1
35-44 г.	17 (16,2%)	9 (8,6%)	26 (24,8%)	1,9/1
45-54 г.	22 (21%)	5 (4,7%)	27 (25,7%)	4,4/1
55-64 г.	11 (10,5%)	0	11 (10,5%)	11/0
над 65 г.	7 (6,6%)	3 (2,9%)	10 (9,5%)	2,3/1
Общо	74 (70,5%)	31 (29,5%)	105 (100%)	2,4/1

Table 2. Distribution of MDR-TB patients (n=105), starting treatment for the period 2009-2011, by gender and age groups.

Age group	MDR-TB cases			
	Male (%)	Female (%)	Total (%)	Male/Female ratio
0-14 years	1 (0,9%)	0	1 (0,9%)	1/0
15-24 years	7 (6,7%)	5 (4,7%)	12 (11,4%)	1,4/1
25-34 years	9 (8,6%)	9 (8,6%)	18 (17,2%)	1/1
35-44 years	17 (16,2%)	9 (8,6%)	26 (24,8%)	1,9/1
45-54 years	22 (21%)	5 (4,7%)	27 (25,7%)	4,4/1
55-64 years	11 (10,5%)	0	11 (10,5%)	11/0
over 65 years	7 (6,6%)	3 (2,9%)	10 (9,5%)	2,3/1
Total	74 (70,5%)	31 (29,5%)	105 (100%)	2,4/1

Таблица 3. Анамнеза за предшестващо лечение за туберкулоза при случаите с MDR-TB (n=105), започнали лечение с лекарства от втори ред за периода 2009-2011 г.

Анамнеза за предшестващо лечение	Първа кохорта брой (%)	Втора кохорта брой (%)	Общо брой (%)
Нов	19 (18,1%)	20 (19%)	39 (37,1%)
Рецидив	12 (11,4%)	22 (21%)	34 (32,4%)
Лечение след прекъсване	10 (9,5%)	5 (4,8%)	15 (14,3%)
Лечение след неуспех на начално лечение с лекарства от първи ред	6 (5,7%)	7 (6,7%)	13 (12,4%)
Лечение след неуспех на повторно лечение с лекарства от първи ред	2 (1,9%)	1 (0,9%)	3 (2,9%)
Друг на повторно лечение	1 (0,9%)	0	1 (0,9%)

Table 3. Previous history of TB treatment in MDR-TB cases (n=105) starting treatment with second-line anti-tuberculosis drugs for the period 2009-2011.

Previous history	First cohort n (%)	Second cohort n (%)	Total n (%)
New	19 (18,1%)	20 (19%)	39 (37,1%)
Relapses	12 (11,4%)	22 (21%)	34 (32,4%)
Treatment after interruption	10 (9,5%)	5 (4,8%)	15 (14,3%)
Treatment after failure of initial treatment with first-line anti-TB drugs	6 (5,7%)	7 (6,7%)	13 (12,4%)
Treatment after failure of retreatment with first-line anti-TB drugs	2 (1,9%)	1 (0,9%)	3 (2,9%)
Other	1 (0,9%)	0	1 (0,9%)

тема на броя оригинална статия

АНАЛИЗ НА ФАКТОРИТЕ,
СВЪРЗАНИ С ИЗХОДА
ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА СЛУЧАИТЕ С
МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА
В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА
2009-2011 Г.

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

4 мъже) – 8 от първата кохорта и 2 от втората кохорта.

Лечебни режими

Средният период от потвърждаването на MDR-TB от НРЛ по туберкулоза до стартирането на лечението с лекарства от втори ред е 255 дни (8.5 месеца): за първата кохорта – 349.6 дни (11.6 месеца), а за втората кохорта – 169.8 дни (5.6 месеца).

Пациентите са получавали средно 6.5 медикаменти от всички групи противотуберкулозни лекарствени продукти. Средната продължителност на интензивната фаза в стационарна обстановка е 201 дни (6.7 месеци), а на общия курс на лечение – 584 дни (19.5 месеци). При изключване на починалите, които са получавали лекарства за по-малък период от време, останалите пациенти (n=78), са с общ курс на лечение от средно 655 дни (21.8 месеци).

Седем от пациентите с XDR-TB са получавали линеЗОЛИД (Lzd), 7 – ко-амоксиклав (Amx/Clv), и 4 – левофлоксацин (Lfx), впоследствие заменен с моксифлоксацин (Mfx).

Хирургическо лечение (резекция) е приложено при 2 пациенти с XDR-TB (жена на 36 г. и жена на 25 г.) – първият случай е с неуспех от лечението, а вторият е регистриран като излекуван.

Изход от лечението

След 24 месеца от началото на лечението на случаите с MDR-TB (n=105), обхванати от настоящото проучване, 61 пациенти (58%) са с успех от лечението – 43 излекувани и 18 завършили лечението, 27 (26%) са починали, 7 (7%) са с неуспех и 10 (9%) – прекъснали лечението. При почти всички смъртни случаи – 25 от общо 27 починали, като основна причина за смъртта е посочена туберкулоза.

Необходимо е да се разгледа поотделно изходът от лечението на двете кохорти пациенти с MDR-TB, започнали лечение през 2009-2010 г. и през 2011 г., поради различията в пациентите

Treatment regimens

The average period between MDR-TB confirmation by the NRL-TB to the treatment initiation was 255 days (8.5 months): for the first cohort - 349.6 days (11.6 months), and for the second cohort - 169.8 days (5.6 months).

The patients received a mean of 6.5 drugs from all groups antituberculosis agents. The median duration of intensive phase and in-patient care was 201 days (6.7 months), and of the whole treatment course – 584 days (19.5 months). When excluding the patients who died, who received treatment for a shorter period, the whole treatment course for the remaining patients (n=78) was 655 days (21.8 months) on average.

Seven XDR-TB patients received linezolid (Lzd), seven had co-amoxycylav (Amx/Clv) and two had levofloxacin (Lfx) switched to moxifloxacin (Mfx).

Surgical resection was performed on 2 XDR-TB patients (female 36 yrs and female 25 yrs) – the first case failed to convert to culture negative, the second case was registered as cured.

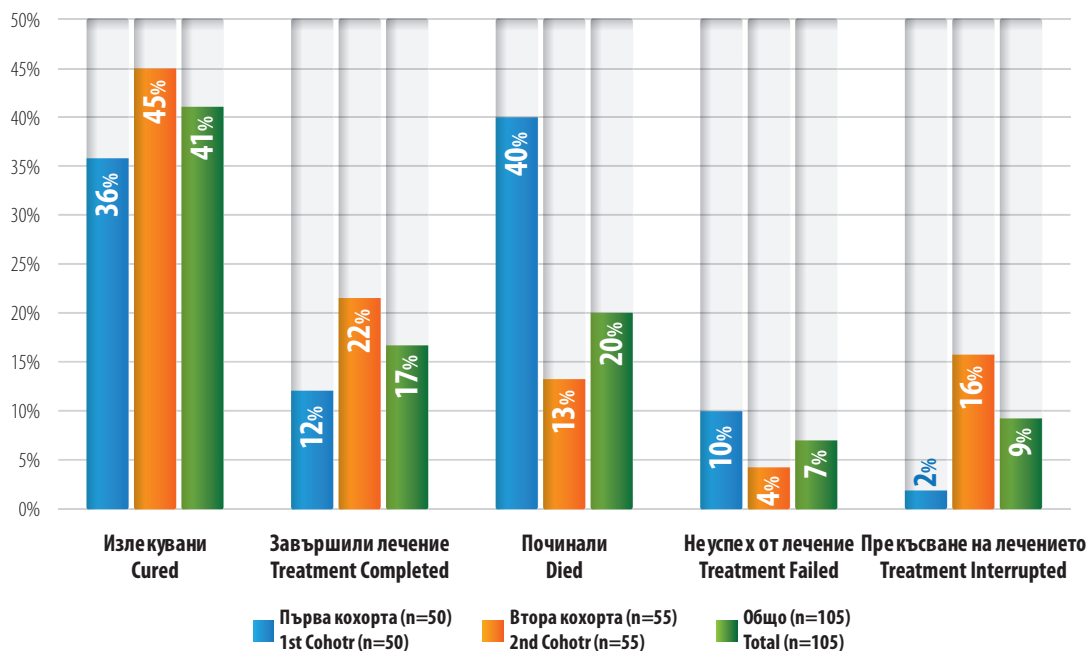
Treatment outcomes

By 24 months after starting treatment of MDR-TB patients (n=105), included in this study, 61 patients (58%) had a successful outcome – 43 bacteriologically cured and 18 without evidence of cure, 27 (26%) died, 7 (7%) had treatment failure, and 10 (9%) interrupted treatment. Most deaths (25/27) were considered to be related to TB.

It is necessary to distinguish the treatment outcome of the patients in the cohorts, started treatment in 2009-2010 and in 2011, respectively, because of the differences between patients

Фигура 2. Изход от лечението на пациентите с MDR-TB от първата кохорта, започнали лечението през 2009-2010 г., от втората кохорта, започнали лечение през 2011 г., и общо за периода 2009-2011 г.

Figure 2. Treatment outcomes in MDR-TB cases from the first cohort starting treatment for the period 2009-2010, the second cohort, starting treatment in 2011, and for the whole period 2009-2011.



включени в тях. Повечето от случаите, включени в първата кохорта, са с дългогодишно заболяване и са получавали противотуберкулозно лечение в миналото, включително лекарства от втори ред, но не в препоръчаните терапевтични режими. Продължителният характер на заболяването е в основата на по-неблагоприятните резултати от лечението (смърт и неуспех) в тази кохорта.

Фигура 2 представя резултатите от изхода от лечението на двете кохорти пациенти с MDR-TB и общо за периода.

По отношение на бацилоотделянето в началото на лечението, съществуват различия между субкоhortите, формирани от наличието или отсъствието му, както е представено в Таблица 4.

Изходът от лечението на пациентите с XDR-TB и на тези с резистентност към някои от лекарствата от втори ред се отличава значително от този на останалите случаи с MDR-TB, чувствителни към всички лекарства от втори ред, както е представено в Таблица 5.

Обсъждане и изводи

Това проучване е първото в страната, което прави оценка на изхода от лечението на пациенти с MDR-TB с лечебни режими в съответствие с препоръките на СЗО, международните стандарти и добри практики. Представени са данни за изхода от лечението на потвърдени от НРЛ по туберкулоза случаи с MDR-TB, започнали лечение през периода 2009-2011 г. Много от тях са с голяма продължителност на тубер-

enrolled. Many of the cases included in the first cohort had long standing disease and had received anti-TB treatment in the past, including SLDs, but not as part of recommended regimens. The advanced nature of the disease explains why they experienced more unfavourable treatment outcomes (death and treatment failure) in this cohort.

Figure 2 presents the treatment outcome results for the two cohorts of MDR-TB patients and for the whole period.

Sub-cohorts formed by the presence or absence of positive sputum smears for AFB and/or positive cultures at treatment initiation showed a difference in treatment outcome, as shown in Table 4.

Treatment outcome of XDR-TB patients and cases with resistance to any SLD differed considerably compared with other cases with MDR-TB sensitive to all SLDs, as shown in Table 5.

Discussion and conclusions

This is the first study in the country assessing the treatment outcomes of MDR-TB patients treated with drug regimens in accordance with WHO requirements, international standards and best practices. The findings represent the final outcomes of MDR-TB cases confirmed by the NRL-TB who started treatment in 2009-2011. Many of them had long-standing disease, had received anti-TB treatment in the past and 9.5% out of them

editorials original article

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT OUTCOME IN CASES WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN BULGARIA, 2009-2011

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

Таблица 4. Изход от лечението на пациентите с MDR-TB според наличието или отсъствието на бацилоотделяне в началото на лечението.

Изход от лечението	Случаи с MDR-TB с микроскопско и културелно бацилоотделяне n=51	Случаи с MDR-TB само с културелно бацилоотделяне n=19	Случаи с MDR-TB без бацилоотделяне n=35	Общо случаи с MDR-TB n=105
Успех от лечението	23	12	26	61
Починали	18	4	5	27
Неуспех от лечението	4	1	2	7
Прекъснали лечението	6	2	2	10

Table 4. Treatment outcome of MDR-TB cases based on the presence or absence of positive sputum smears for AFB and/or positive cultures at treatment initiation.

Treatment outcome	MDR-TB cases with positive sputum smears and cultures n=51	MDR-TB cases only with positive cultures n=19	MDR-TB cases with negative sputum smears and cultures n=35	Total MDR-TB cases n=105
Treatment Success	23	12	26	61
Died	18	4	5	27
Treatment Failed	4	1	2	7
Treatment Interrupted	6	2	2	10

тема на броя оригинална статия

АНАЛИЗ НА ФАКТОРИТЕ,
СВЪРЗАНИ С ИЗХОДА
ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА СЛУЧАИТЕ С
МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА
В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА
2009-2011 Г.

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

Таблица 5. Изход от лечението на случаите с XDR-TB, с резистентност към някои от лекарствата от втори ред и на останалите случаи с MDR-TB.

Изход от лечението	Случаи с MDR-TB чувствителна към лекарства от втори ред n=86	Случаи с MDR-TB резистентна към инжекционни препарати n=3	Случаи с MDR-TB резистентна към хинолони n=6	Случаи с XDR-TB n=10	Общо случаи с MDR-TB n=105
Излекувани	41	1	0	1	43
Завършили лечение	18	0	0	0	18
Починали	16	2	3	6	27
Неуспех от лечението	1	0	3	3	7
Прекъснали лечението	10	0	0	0	10

Table 5. Treatment outcomes in XDR-TB cases, MDR-TB cases with any resistance to SLD and in other MDR-TB cases sensitive to all SLDs.

Treatment outcome	Cases with MDR-TB sensitive to all SLD n=86	Cases with MDR-TB resistant to any injectable n=3	Cases with MDR-TB resistant to any fluoroquinolone n=6	XDR-TB cases n=10	Total MDR-TB case n=105
Cured	41	1	0	1	43
Completed	18	0	0	0	18
Died	16	2	3	6	27
Treatment Failed	1	0	3	3	7
Treatment Interrupted	10	0	0	0	10

кулозното заболяване, получавали са противотуберкулозно лечение в миналото и 9.5% от тях са инфектирани с XDR-TB щамове. Изходът от лечението на 58% от тях е успешен, а 26% са починали.

Пациентите с MDR-TB, започнали лечение през горепосочения период, са в по-млада възраст (средно 43 години) в сравнение с регистрираните общо в България случаи с туберкулоза – средната възраст на новите случаи, родени в страната, през 2009 г. е 45.3 години (6), през 2010 г. – 44 години (7), и през 2011 г. – 44.8 години (8).

MDR-TB засяга най-често по-младите възрастови групи: 35-44 г., 45-54 г. и 25-34 г., за разлика от общата популация пациенти с туберкулоза, при които най-засегнатите възрастови групи са над 65 г. и 45-54 г. Съотношението мъже/жени (средно 2.4/1) е по-голямо в сравнение с това на родените в страната случаи с туберкулоза, регистрирани през 2009 г. – 1.8/1 (6), 2010 г. – 1.9/1 (7) и 2011 г. – 2.0/1 (8). Тези закономерности съществуват и в наше предишно проучване на епидемиологичната и микробиологичната характеристика на случаите с MDR-TB, регистрирани и съобщени в страната за периода 2007-2009 г. (2).

were infected with XDR-TB strains. Fifty eight per cent of them finished their treatment successfully and 26% died.

The MDR-TB patients starting treatment during the above mentioned period were younger on average (mean age 43 years) compared to the total number of registered TB patients in Bulgaria – mean age of new TB cases, natives, was 45.3 years in 2009 (6), 44 years in 2010 (7) and 44.8 years in 2011 (8).

MDR-TB is most common in younger age groups: 35-44 yrs, 45-54 yrs and 25-34 yrs, compared with the general population of TB patients where the most affected age groups are over 65 yrs, and 45-54 yrs. The Male:Female ratio (2.4:1 on average) was higher compared with the sex ratio (M:F) of all native TB cases registered in the country in 2009 – 1.8:1 (6), in 2010 – 1.9:1 (7) and in 2011 – 2.0:1 (8). There were the same tendencies in our previous study on epidemiological and microbiological characteristics of all the cases with culture confirmed MDR-TB recorded and reported in the country for the period 2007-2009 (2).

Микроскопски и/или културелно регистрираното бацилоотделяне в началото на лечението е един от важните фактори за неблагоприятен изход в тази група пациенти, поради връзката му с по-големи белодробни изменения и по-разпространено заболяване, причина за липса на отговор дори към лечебни режими, включващи достатъчно на брой лекарства с доказано качество.

Успехът от лечението на пациентите с MDR-TB в това проучване (58%) е по-висок от средните стойности за пациентите с MDR-TB по света, започнали терапия през 2009 г. (48%), а съотношението на пациентите с XDR-TB в кохортата (9.5%) е подобно в сравнение с регистрираните в глобален мащаб (9.0%) (17). Успехът от лечението в разглежданата от нас кохорта е съпоставим с този, регистриран в проучванията на Ahuja и сътр. (общо 54%) (5), Johnston и сътр. (62%; с изключване на случаите с XDR-TB) (12) и Orenstein и сътр. (64% за пациентите, получаващи индивидуализирани лечебни режими, и 54% за получаващите стандартизирани режими; не са включени XDR-TB кохорти) (16). Подобно на резултатите от мета-анализ, проведен от Falzon и сътр. (9), успехът от лечението в нашата кохорта е по-висок при пациентите с MDR-TB, инфектирани с щамове без допълнителна резистентност към лекарства от втори ред (n=86, 69% успех от лечението), в сравнение с тези с резистентност само към хинолони, само към инжекционни препарати или с XDR-TB.

XDR-TB е най-значимият прогностичен фактор за неблагоприятен изход. Изходът от лечението на случаите с XDR-TB показва по-ниски нива на успех и по-висока смъртност от съобщените в обзора, проведен от Jacobson и сътр. (11), въпреки малкия брой пациенти. Повечето от пациентите с XDR-TB са от първата кохорта, започнали лечение през 2009 г. Те са с дългогодишно заболяване и са получавали противотуберкулозно лечение в миналото, включително лекарства от втори ред, но не в препоръчаните терапевтични режими. Продължителният характер на заболяването е в основата на по-неблагоприятните резултати от лечението (смърт и неуспех) в тази кохорта.

Допълнителното хирургическо лечение допринася за подобряване на изхода от лечението на пациентите с туберкулоза с лекарствена резистентност (3, 4, 10). Само двама пациенти с XDR-TB от нашата кохорта с ограничена локализация на заболяването и адекватна белодробна функция бяха подложени на белодробна резекция – единият с успех, а другият с неуспех от лечението.

Настоящото проучване потвърждава заключението, че предшестващото лечение за туберкулоза е един от най-важните рискови фактори за развитие на MDR-TB (14). Необходимо е обаче да се подчертае, че 37% от пациентите от разглежданата кохорта – включително 3-ма с XDR-TB – са без анамнеза за предишна употреба на противотуберкулозни лекарства.

Sputum smear and/or culture positivity at start of treatment was found to be one of the important predictors for unfavourable outcome of treatment in this group of patients because of the association with more advanced lung lesions and widespread disease, the reason for refractory even to treatment with regimens composed of medicines with sufficient number and good quality.

The success ratio in MDR-TB patients covered by this study is higher than the world average for MDR-TB patients put on treatment in 2009 (58% v/s 48% overall) and the proportion of XDR-TB patients in the cohort was similar compared with the global average (9.5% v/s 9.6% overall) (17). The success ratio in the cohort (58%) was comparable to those in the studies reviewed by Ahuja et al. (54% overall) (5), Johnston et al. (62%; XDR-TB cases excluded) (12), and Orenstein et al. (64% for the patients receiving individualised treatment regimens and 54% for those receiving standardised regimens; exclusive XDR-TB cohorts not included) (16). Similar to the findings of a meta-analysis by Falzon et al. (9), treatment success in our cohort was higher in MDR-TB patients infected with strains without additional resistance to SLD (n=59, 69% success) than in those with additional resistance to fluoroquinolones only, a second-line injectable drug only, or with XDR-TB.

XDR-TB is the strongest predictor of unfavourable treatment results. Treatment outcome results for XDR-TB cases showed lower success and higher mortality than those reported in the review from Jacobson et al. (11), although numbers were small. Most of the patients with XDR-TB belong to the first cohort, starting treatment in 2009. They had long standing disease and had received anti-TB treatment in the past, including second-line drugs, but not as part of recommended regimens. The advanced nature of disease explains why they experienced unfavourable treatment outcomes (death and treatment failure) in this cohort.

Adjunctive surgical treatment has been reported to improve outcomes in patients with drug-resistant TB (3, 4, 10). Only 2 patients with XDR-TB in our cohort who had localized disease with adequate pulmonary function underwent lung resectional surgery, one with and one without successful outcome.

This study confirms the conclusion that previous treatment for TB is one of the most important risk factors for development of MDR-TB (14). It is also worth highlighting however that 37% of the cases from the current cohort – including 3 with XDR-TB – gave no history of previous use of anti-TB drugs. This in itself is a cause for concern as it suggests deficiencies in infection control with ac-

editorials original article

ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH TREATMENT OUTCOME IN CASES WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN BULGARIA, 2009-2011

Thoracic Medicine
Volume VI, December 2014, Issue 4

тема на броя оригинална статия

АНАЛИЗ НА ФАКТОРИТЕ,
СВЪРЗАНИ С ИЗХОДА
ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА СЛУЧАИТЕ С
МУЛТИРЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА
В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА
2009-2011 Г.

Торакална Медицина
Том VI, декември 2014, бр.4

Това означава, че съществуват пропуски в контрола на инфекцията, които предполагат активна трансмисия на щамове с лекарствена резистентност. Такъв риск съществува, когато пациентите не са диагностицирани навреме и не са започнали подходящо лечение.

Забавянето на лечението след потвърждаването на резистентността и прекъсването на терапевтичния курс определя по-висок процент на неблагоприятен изход от лечението. Трябва да се прилагат всички възможни методи за мотивиране и придържане на пациентите към терапията, за да се постигнат целите на лечението.

Потвърждението на резистентността от НРЛ по туберкулоза гарантира качествена микробиологична диагностика на случаите с MDR-TB и XDR-TB. Необходимо е активно издирване и проследяване на контактните им и прилагане на утвърдения алгоритъм за откриването й сред целевите групи пациенти (прекъснали, неуспех, хронични случаи) с цел незабавна диагностика, навременно и адекватно лечение.

При провеждането на това проучване се отбелязаха известни ограничения. Тъй като то е ретроспективно, по-голяма част от информацията е получена от съществуващата медицинска документация на пациентите, което ограничава избора ни на всички фактори, повлияващи резултатите от лечението им. Например, не може да се проучи необходимата информация за предшестващото лечение за туберкулоза, особено когато то е отдалечено във времето. Малкият брой случаи, разгледани от настоящото проучване, ограничава постигането на статистическа достоверност и връзка с други променливи: контакт с източник на инфекцията, продължителност на предшестващото лечение с лекарства от първи и втори ред, постигане на конверсия на бацилоотделянето в миналото, време на проява на XDR-TB.

timely transmission of drug-resistant strains, a risk to be expected when patients do not have access to timely diagnosis and appropriate treatment.

Treatment delay after confirmation of the resistance and treatment interruption determine a higher rate of unfavourable outcomes. There is a need to realize all possible ways to motivate the patients and to guarantee their adherence to treatment.

Confirmation of the resistance by the NRL-TB guarantees quality microbiological diagnosis of MDR-/XDR-TB cases. There is a need for active screening and follow-up of their contacts, and following the approved algorithm for diagnosis of these TB forms among the target populations (treatment default, failure, chronic cases) in order to have immediate diagnosis, timely and adequate treatment.

Some limitations to this analysis are pointed out. As this was a retrospective study, most information was obtained from medical records, which limited our choice of predictors of treatment outcomes and survival. For example, not all information on previous TB treatment could be obtained from all patients, especially when the previous episode was remote. The small number of cases precluded this analysis from achieving statistical significance on a number of associations with other variables: contact with index case, duration of the previous treatment with first- and second-line drugs, time for microbiological conversion, and the presence of XDR-TB.

Книгопис:

References:

1. Методично указание за терапевтично поведение при резистентна туберкулоза, Министерство на здравеопазването, София, 2010.
2. Миланов, В., Замфирова М., Върлева Т., Бачийска Е., Колева А., Янева А. Епидемиологична и микробиологична характеристика на случаите с мултирезистентна туберкулоза в Република България, регистрирани и съобщени за периода 2007-2009 г. Торакална медицина, Том III, 2011, бр. 4, ISSN 1313-9827: 16-22.
3. Стефанова, Д. Минало и настояще на мултирезистентната туберкулоза. In Spiro, бр. 1, април 2008: 24-27.
4. Стефанова, Д. Съвременни аспекти на диагноза и лечение на мултирезистентната туберкулоза. Торакална медицина, Том II, 2010, бр. 3, ISSN 1313-9827: 6-12.
5. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN, et al. (2012) Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9,153 Patients. PLoS Med 9(8): e1001300. doi:10.1371/journal.pmed.1001300.
6. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. ISBN 978-92-9193-237-5. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011: 48-49, 93.
7. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. ISBN 978-92-9193-335-8. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2012: 72-73, 119.
8. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. ISBN 978-92-9193-447-8. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2013: 56-57, 167.
9. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH, Hollm-Delgado MG, Keshavjee S, Deriemer K, Centis R, D'Ambrósio L, Lange C, Bauer M, Menzies D. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. Eur Respir J 2013; 42: 156-168.
10. Gegia M, Kalandadze I, Kempker RR, Magee MJ, Blumberg HM. Adjuvantive surgery improves treatment outcomes among patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis. 2012 May;16(5):e391-396.
11. Jacobson KR, Tiemey DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2010 Jul 1;51(1):6-14. doi: 10.1086/653115.
12. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM (2009) Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 4(9): e6914. doi:10.1371/journal.pone.006914.
13. Laszlo A, Rahman M, Espinal M, Raviglione M. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis in the WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratory Network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:748-756.
14. Manissero D, Hollo V, Huitric E, Kodmon C, Amato-Gauci A. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area: efforts needed towards optimal case management and control. Euro Surveill. 2010;15(11):pii=19514.
15. Mukherjee JS, Rich ML, Succi AR, Joseph JK, Viri FA, Shin SS, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet. 2004 Feb 7; 363(9407):474-81.
16. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2009 Mar;9(3):153-61.
17. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014: 54-73.
18. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
19. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
20. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010: 2.

Кореспонденция:

Д-р Владимир Миланов
Клиника по туберкулоза
Университетска специализирана
болница за активно лечение на
белодробни болести „Св. София“ ЕАД
Бул. „Акад. Иван Гешов“ №19
София – 1431

Correspondence:

Vladimir Milanov, MD
Tuberculosis Clinic
University Hospital for Active Treatment
of Respiratory Diseases "St. Sofia"
19, "Acad. Ivan Geshov" Blvd.
1431 Sofia, Bulgaria

e-mail: vmlilanov@yahoo.com