

Hiv kan og skal behandles samtidig med tuberkulose

Sarah von der Maase¹, Jan Gerstoft² & Christian Wejse^{1,3}

STATUSARTIKEL

1) GloHAU, Center for Global Sundhed, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
 2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet
 3) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2014;176:V03130163

Tuberkulose (tb) er årsag til 25% af verdens hiv-relaterede dødsfald [1]. Det har været debatteret, om dødeligheden kan reduceres ved start af antiretroviral terapi (ART) tidligere end hidtil anbefalet. I WHO-guidelines fra 2010 [2] blev det anbefalet, at ART påbegyndes, så snart tb-behandling tåles, hvilket kan være så tidligt som to uger og ikke senere end otte uger efter påbegyndelse af tb-behandling, men en præcisering af det optimale tidspunkt forelå ikke fra WHO.

Inden for de seneste år er der publiceret flere studier, hvor man har inkluderet immunstatus, hvilket har ført til en mere nuanceret forståelse af problemstillingen. Dette afspejles også i en række andre guidelines [3]. Formålet med denne artikel er at gennemgå fordele og ulemper ved iværksættelse af tidlig ART hos patienter med hiv og tb.

Tidlig ART er ikke problemfrit, da man risikerer, at en eventuelt gavnlig effekt opvejes af en eventuelt højere risiko for immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS) (Tabel 1), hvilket er en kendt komplikation, når en patient starter ART. Kendte risikofaktorer for udvikling af IRIS er lavt CD4+-T-celletal (CD4+), dissemineret eller ekstrapulmonal tb og kort interval mellem start af behandling for en given opportunistisk infektion og ART [5].

Desuden er samtidig tb-behandling og ART kompliceret af mange interaktioner, bivirkninger og risiko for heraf følgende nedsat complians. Behandlingsregimerne består begge af 3-4 medikamenter, og hvert enkelt af disse kan være årsag til bivirkninger hos patienten.

Behandlingen af patienter, der har hiv og er koinficeret med tb, er således en balancegang mellem på den ene side, hvor hurtigt vi tør sætte ind med ART, og på den anden side, hvor længe patienten kan leve uden.

HIV OG TUBERKULOSE I DANMARK

I 2011 blev der anmeldt 380 tilfælde af tb i Danmark [6]. Blandt de hiv-positive patienter havde 2% tb [7]. Dette tal har ligget stabilt i de seneste ti år.

Taarnhøj *et al* [8] har undersøgt tb-incidensen og mortaliteten hos hiv-smittede patienter i Danmark. 4,5% af de undersøgte patienter med hiv fik tb i opfølgingsperioden 1995-2007. Af disse havde 67% CD4+-værdier under 200 pr. mm³, da de fik diagnosen tb. Hos 31,5% blev tb og hiv diagnosticeret samtidigt, og 76,7% af patienterne fik ikke ART, før de fik tb. Det vil således – også for behandlingen af danske patienter – have betydning at afklare problemstillingen om parallel ART og tb-behandling.

De danske retningslinjer for behandling af tb hos hiv-positive patienter findes i »Tuberkulosebekæmpelse i Danmark, et nationalt tuberkuloseprogram« fra 2010 [9]. Her står, at »studier fra Sydafrika tyder på, at der sker en reduktion af mortaliteten ved at indlede ART så hurtigt som muligt, og de forventede bivirkninger i form af øget forekomst af IRIS er mindre end frygtet«.

EFFEKT AF TIDLIG ANTIRETROVIRAL TERAPI VED TUBERKULOSE

Blanc *et al* [10] rekrutterede 778 voksne fra fem hospitaler i Cambodja. Alle var hiv-positive og positive for syrefaste bakterier. Af disse blev 661, som alle havde nydiagnosticeret tb (> 80% pulmonal), CD4+-niveau ≤ 200 pr. mm³ og ikke tidligere havde fået ART, inkluderet i undersøgelsen. Patienterne blev sat i daglig standard-tb-behandling efter gældende WHO-guidelines og blev herefter randomiseret til start af ART enten to uger (tidlig ART) eller otte uger (sen ART) efter start af tb-behandling.

Hvad angår dødelighed, IRIS og bivirkninger fandt studiegruppen, at: 1) den samlede dødelighed var signifikant højere i sen ART-gruppen end i tidlig ART-gruppen, 2) risikoen for at få IRIS var signifikant højere i tidlig ART-gruppen end i sen ART-gruppen, 3) der var seks dødsfald relateret til IRIS ud af 155 til-



Hiv-klinik i byen Koboko i det nordvestlige Uganda.

fælde af IRIS – og alle fandt sted i tidlig ART-gruppen, og 4) der var ingen signifikant forskel i forekomsten af bivirkninger eller toksiske dødsfald i de to grupper.

Patienterne havde alle et CD4+-niveau ≤ 200 pr. mm³, og for at undersøge om start af ART havde samme effekt hos patienter med lavere CD4+-niveau, som hos patienter med højere værdier, blev der foretaget en subgruppeanalyse af patienter med lavt CD4+-niveau. Der blev ikke fundet nogen forskel på effekten af tidlig behandling hos patienter med CD4+-niveau ≤ 50 pr. mm³ og patienter med CD4+-niveau på 51-200 pr. mm³.

I et sydafrikansk studie, der blev afrapporteret i to forskellige publikationer, påviste man først, at start af ART under tb-behandling reducerede dødeligheden med 56%, når man sammenlignede med patienter, der først startede ART efter tilendebragt tb-behandling [11]. Efterfølgende sammenlignede *Abdool Karim et al* [12] to af studiegrupperne fra det oprindelige studie: en tidlig ART-gruppe og en sen ART-gruppe.

Alle patienter i studiet [12] var hiv-positive, havde påviste syrefaste stave i ekspektorat og havde et CD4+-niveau < 500 pr. mm³. I alt 429 patienter blev randomiseret; 214 til start af ART inden for fire uger efter start af tb-behandling (tidlig ART) og 215 til start af ART inden for fire uger efter afslutningen på den to måneder lange, intensive fase af tb-behandlingen (sen ART).

Studiegruppen fandt, at: 1) der var ingen signifikant forskel i dødeligheden mellem patienterne i de to grupper, 2) hos patienter med CD4+-niveau < 50 pr. mm³ var incidensen af aids-relateret sygdom eller død højere i sen ART-gruppen end i tidlig ART-gruppen. Dette var dog kun grænsesignifikant ($p = 0,06$), og 3) incidensen af IRIS var signifikant højere i tidlig ART-gruppen end i sen ART-gruppen, uafhængigt af om patienterne havde et CD4+-niveau over eller under 50 pr. mm³. To patienter døde som direkte følge af IRIS, begge tilhørte tidlig ART-gruppen.

I det tredje studie [13] sammenlignede *Havlir et al* to patientgrupper, der fik ART henholdsvis inden for to uger (tidlig ART) og 8-12 uger (sen ART) efter start af tb-behandling. Alle patienterne var hiv-positive, havde et CD4+-niveau < 250 pr. mm³ og havde bekræftet tb (syrefaste stave i ekspektorat) eller diagnosticeret tb iht. WHO's kliniske kriterier.

I alt 809 patienter fra fire forskellige kontinenter (69% fra Afrika, 6% fra Asien, 5% fra Nordamerika og 20% fra Sydamerika) blev randomiseret til enten tidlig ART-gruppen eller sen ART-gruppen.

Studiegruppen fandt, at: 1) der var ingen signifikant forskel i hverken dødelighed eller aids-relateret



TABEL 1

Immunrestitutionsinflammatorisk syndrom [4].

Årsag	Forbedring af patientens immunforsvar pga. ART
To former	Afsløring af ukendt infektion eller Forværring i kendt sygdom
Mulige manifestationer ved tb-IRIS	Feber, diarré, kvalme, mavesmerter Tuberkuløs meningitis, hjertetamponade, nyresvigt, respirationsvigt
Objektivt	Forstørrelse af cervikale lymfeknuder Pleurale effusioner
Behandling	Selvlimiterende eller kontrollerbar med kortikosteroid Lav rapporteret dødelighed

ART = antiretroviral terapi; IRIS = immunrestitutionsinflammatorisk syndrom; tb = tuberkulose.

sygdom mellem patienterne i de to grupper, 2) patienter med CD4+-niveau < 50 pr. mm³ havde signifikant lavere såvel dødelighed som aids-relateret sygdom i tidlig ART-gruppen end i sen ART-gruppen, 3) risikoen for IRIS var signifikant højere i tidlig ART-gruppen end i sen ART-gruppen, men der var ingen signifikant forskel, hvad angik alvorligheden af IRIS, og 4) IRIS førte ikke til nogen dødsfald. Resultaterne fra de tre studier [10, 12, 13] er opsummeret i **Tabel 2**.

EFFEKT AF TIDLIG ART VED EKSTRAPULMONAL TUBERKULOSE

I to af de tre studier [10, 12] har man primært inkluderet patienter med pulmonal tb, men det optimale tidspunkt for start af ART afhænger i høj grad af lokaliseringen af patientens tb, da resultaterne for tidlig start af ART er helt anderledes ved tb i centralnervesystemet.

Török et al [14] har undersøgt tidlig start af ART



FAKTABOKS

Tidlig antiretroviral terapi (ART) reducerer dødelighed og progression i sygdom hos patienter med hiv og pulmonal tuberkulose.

Tidlig ART reducerer dødelighed og progression i sygdom hos patienter med hiv og opportunistiske infektioner.

Risikoen for immunrestitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS) hos patienter med tuberkulose er øget ved tidlig ART, men IRIS er oftest selvlimiterende.

TABEL 2

Opsummering af resultater fra *Blanc et al* [10], *Abdool Karim et al* [12] og *Havilir et al* [13].

	Blanc et al			Abdool Karim et al			Havilir et al		
	tidlig ART	sen ART	p-værdi	tidlig ART	sen ART	p-værdi	tidlig RT	sen ART	p-værdi
Followup	25 måneder (14-36) ^a	25 måneder (14-36) ^a		17,7 måneder (14-17,8) ^a	17,7 måneder (14-17,8) ^a		Op til 48 uger ^c	Op til 48 uger ^c	
Tid mellem start af tb-behandling og start af ART	14 dage (14-15) ^a	56 dage (56-57) ^a		21 dage (15-29) ^a	97 dage (77-126) ^a		10 dage (7-12) ^a	70 dage (66-75) ^a	
Varighed af tb-behandling	26 uger (25,6-26,9) ^a	26 uger (25,7-26,4) ^a		210 dage ^b	203 dage ^b		24-32 uger ^c	24-32 uger ^c	
Dødsfald	18%	27%	0,006	5,7 pr. 100 personår	6 pr. 100 personår	0,91			
Aids-relateret sygdom eller død				6,9 pr. 100 personår	7,8 pr. 100 personår		12,9%	16,1%	0,45
Aids-relateret sygdom eller død (CD4+-niveau < 50 pr. mm ³)				8,5 pr. 100 personår	26,3 pr. 100 personår	0,06	15,5%	26,6%	0,02
IRIS	2,51	1	< 0,0001	20,1 pr. 100 personår	7,7 pr. 100 personår	< 0,0001	11%	5%	0,002
Dødsfald relateret til IRIS	6 af 110 tilfælde	0 af 45 tilfælde		2	0		0	0	
Alvorlighed af IRIS, grad 3 eller 4							40%	47%	0,80
Bivirkninger	2,93 pr. 100 person-måneder	3,21 pr. 100 person-måneder	0,31						

ART = antiretroviral terapi; CD4+ = CD4+-T-celle; IRIS = immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom.

a) Median (interkvartil spændvidde).

b) Median.

c) Varighed i henhold til studieprotokollen.

hos patienter med tuberkuløs meningitis og fandt ingen gavnlige effekt hos de patienter, der startede ART tidligt (inden for syv dage efter start af tb-behandling), frem for hos dem, der startede ART senere (to måneder efter start af tb-behandling). Antallet af dødsfald var således ikke signifikant forskelligt ved tidlig versus sen ART (59,8% versus 55,6%, $p = 0,50$).

Derimod var der signifikant flere patienter, der fik potentielt livstruende bivirkninger [15] i tidlig ART-gruppen end i sen ART-gruppen (80% versus 69%, $p = 0,04$).

Studiets resultater tyder således på, at tidlig ART ikke har en gavnlige effekt ved tuberkuløs meningitis.

DØDSFALD FORÅRSAGET AF IMMUNREKONSTITUTIONSINFLAMMATORISK SYNDROM

Castelnuovo et al [16] har undersøgt dødsårsagerne hos ugandiske patienter, der havde hiv og påbegyndte ART. I alt 99 (17%) af kohortens patienter døde inden for studieperioden på 36 måneder. Størstedelen (76,8%) af dødsfaldene var direkte relateret

til hiv, og af disse skyldtes 16% tb. De 58 (58,6%) af dødsfaldene fandt sted i studiets første tre måneder. Heraf var 54 dødsfald direkte relateret til hiv, og fire af disse (7% af alle dødsfald i de første tre måneder) var muligvis forårsaget af IRIS og var alle en afsløring af en ukendt infektion. Baseret herpå konkluderede forfatterne, at IRIS kun havde en beskeden rolle, hvad angår dødeligheden blandt patienter, der har hiv og påbegynder ART. Det var i stedet opportunistiske infektioner, hyppigst neuroinfektioner, der tegnede sig for størstedelen af dødsfaldene.

DISKUSSION

Resultaterne i de beskrevne studier indikerer, at patienter, der har hiv og er koinficeret med tb, har gavn af tidlig start af ART, særligt ved svær immundefekt med lavt CD4+-niveau. Dette gælder dog ikke ved tuberkuløs meningitis. Betydningen af CD4+-niveauet fremgår klart af de udvalgte artikler, mens det tredje arbejde kun viser en tendens desangående. *Blanc et al* [10] påviste således en reduceret mortalitet hos patienter med CD4+-niveau < 200 pr. mm³, mens *Abdool Karim et al* [12] og *Havilir et al* [13]

fandt reduceret mortalitet og sygdomsprogression ved CD4+-niveau < 50 pr. mm³, hvilket dog kun var grænsesignifikant hos *Abdool Karim et al* [12].

I WHO's guidelines fra 2010 var patientens immunstatus ikke anført som afgørende for, hvornår ART skal startes. De ovenfor beskrevne studier viser imidlertid, at CD4+-niveauet er vigtigt og i WHO's nyeste guidelines fra juni 2013 [17] anbefales det også, at ART startes inden for to uger hos patienter med svær immunsuppression, f.eks. CD4+ < 50 pr. mm³. I andre guidelines, f.eks. European AIDS Clinical Society's guidelines fra 2012 [3], medregnes patientens CD4+-niveau ligeledes i beslutningen om, hvornår ART skal startes.

I arbejdet publiceret af *Blanc et al* [10] kan der ikke påvises en forskel i de to subgrupper med CD4+-niveauer på henholdsvis under 50 pr. mm³ og 51-200 pr. mm³. Dette kan skyldes, at den mediane CD4+-værdi var markant lavere (25 pr. mm³) i dette studie end i de to andre studier, hvor man fandt en median CD4+-værdi på henholdsvis 77 pr. mm³ [13] og 150 pr. mm³ [12].

Tidligere start af ART øger risikoen for IRIS signifikant, hvilket blev påvist i alle de tre anførte studier. Dette er vigtigt at have in mente, men *Castelnuovo et al* [16] har påvist, at IRIS-relaterede dødsfald kun udgør en lille del af de hiv-relaterede dødsfald, mens de opportunistiske infektioner, heriblandt tb tegner sig for langt størstedelen af dødsårsagerne i ulande. Ved sufficient behandling med kortikosteroider kan IRIS ofte kontrolleres, hvilket yderligere reducerer risikoen for dødsfald forårsaget af IRIS.

De beskrevne studier er alle tre gennemført med patienter fra geografiske områder med høj forekomst af tb. I Danmark er forekomsten af tb lav og derfor en mindre trussel mod hiv-positive patienter, hvorfor ovenstående betragtninger ikke nødvendigvis kan overføres til danske forhold. Alligevel er opsporing og behandling af tb vigtig, da forekomsten og mortaliteten, også i Danmark, fortsat er betydelig. Trods vores resurser til at følge patienterne tættere og starte ART tidligere end i ulande, er en stor del af de danske patienter, der har hiv og diagnosticeres med tb, alvorligt immunsupprimerede – og mange af disse patienter er ikke sat i behandling med ART [8]. Det synes rimeligt at antage, at patienter, der har hiv og tb i Danmark, på trods af de ikke ellers sammenlignelige forhold, også vil have gavn af at starte ART tidligt.

KONKLUSION

Nydiagnosticerede patienter med hiv og tb bør ved lavt CD4+-niveau starte ART i løbet af 2-3 uger efter start af sædvanlig firestofs-tb-behandling, dog ikke ved mistanke om tb-neuroinfektion.

Den signifikant forøgede risiko for IRIS ved tidlig ART bør ikke medføre udsættelse af ART, da der er mulighed for at behandle IRIS, og da den rapporterede dødelighed af IRIS er lav.

SUMMARY

Sarah von der Maase, Jan Gerstoft & Christian Wejse:

Simultaneous treatment of HIV and tuberculosis is possible and necessary

Ugeskr Læger 2014;176:V03130163

The proper timing of antiretroviral therapy (ART) to HIV-patients co-infected with tuberculosis has been debated. We review three studies on this matter. One study found a significant reduced mortality for patients with CD4+ T-cell counts (CD4+) ≤ 200 per mm³ who received ART early, whereas the other two studies found this difference for patients with CD4+ < 50 per mm³. The risk of immune reconstitution inflammatory syndrome was significantly increased for the patients receiving ART early, but this contributed only to a small fraction of deaths related to HIV after the initiation of ART.

KORRESPONDANCE: Sarah von der Maase, Vestervang 9, 971, 8000 Aarhus C. E-mail: sarah_vdm@hotmail.com

ANTAGET: 9. september 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. februar 2014.

INTERSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. WHO Factsheet N°104, oktober 2012. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/ (4. mar 2013).
2. WHO: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach 2010 revision. Afsnit 15.4. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf (21. jun 2013).
3. EACS Guidelines, november 2012. www.europeanaidscouncil.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf (21. aug 2013).
4. Meintjes G, Rabie H, Wilkinson RJ et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and unmasking of tuberculosis by antiretroviral therapy. *Clin Chest Med* 2009;4:797-810.
5. Huis In't Veld D, Sun HY, Hung CC et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome related to HIV co-infections: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:919-27.
6. EPI-NYT, uge 51, 2012.
7. Infektionsmedicinsk Selskab. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark. www.infmed.dk/guidelines (21. jun 2013).
8. Taarnhøj GA, Engsig FN, Ravn P et al. Incidence, risk factors and mortality of tuberculosis in Danish HIV patients 1995-2007. *BMC Pulm Med* 2011;11:26.
9. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark, et nationalt tuberkuloseprogram, 2010. www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2010/~/_/media/Indhold/DK%20-%20dansk/Aktuelt/Nyheder/NTP_DK_2010.aspx (21. jun 2013).
10. Blanc FX, Sok T, Laureillard D et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1471-81.
11. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010;362:697-706.
12. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365:1492-501.
13. Havir DV, Kendall MA, Iwe P et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365:1482-91.
14. Török ME, Yen NT, Chau TT et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-83.
15. Division of AIDS table for grading of severity of adult and paediatric adverse events, version 1.0. <http://rsc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/gradingtables.aspx> (21. aug 2013).
16. Castelnuovo B, Manabe YC, Kiragga A et al. Cause-specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. *Clin Infect Dis* 2009;49:965-72.
17. WHO: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Juni 2013:164. www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/ (18. dec 2013).