Thesis Title Tuberculosis Screening and Diagnosis in HIV Infected Patients: Predictive Values of Rapid Tests, Clinical Profiles and Their Combination

Author Mr. Sirisak Nanta

Degree Doctor of Philosophy (Clinical Epidemiology)

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Capt. Dr. Jayanton Patumanond, M.D. Advisor
Mrs. Pacharee Kantipong, M.D. Co-advisor
Assoc. Prof. Chamaiporn Tawichasri Co-advisor

ABSTRACT

HIV and TB co-infection constitutes a major global health problem for the world. Thailand, where HIV accounts for 17%; the highest figure in the South East Asian region, ranked 18th on the list of 22 high TB burden countries and underperformed on the WHO target for treatment success in 2010. People living with HIV (PLHIV) often present signs and symptoms of TB differently from those without HIV leading to the reduction of sensitivity and delay in the diagnosis which attributed to inadequate case evaluation and treatment default.

Intensified TB case finding (ICF), the first step towards making a diagnosis or screening TB by a simple questionnaire comprising the signs and symptoms, is an activity aims to detect suspected cases of active TB. At present, there is no internationally accepted evidence based tools to screen TB in PLHIV. Development and validation of this particular screening tool is in urgent needed.

A screening tool proposed in this thesis was based on clinical predictors; elements of patient characteristics, signs and symptoms, and medical history, related to active TB. Six variables statistically significant predicted active TB consisted of BMI $\leq$19 Kg/m^2, cough >2 weeks, shaking chills $\geq$1 week, not on ARV, CD4+ cell count level $\leq$200 cells/μL, and had a history of TB diagnosis. Each predictor was weighed and scored from the probability of forecasting active TB. Total scores which are in a range of 0 to 16 can explain 92.1% of the probability of active TB, as the area under the receiver operating characteristics (ROC) curve.

Before 2011, dozens of commercial serological antibody tests for the diagnosis of active TB or “TB dipstick test” were marketed in many parts of the world, despite the previously reported variety of performances of immunochromtographic tuberculosis tests (ICT-TB). Performances of

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

two ICTs in the northern area of Thailand were investigated. The findings showed that an endogenous ICT was statistically significant better in every diagnostic value than an exogenous ICT except for specificity. Regarding CD4+ cell count level, interestingly, sensitivity value among PLHIV with CD4+ cell count over 200 cells/μL were the same as HIV seronegative patients.

According to the aforementioned results, patients seemed to gain benefits from ICT-TB tests. Further study was carried out to evaluate whether adding the ICT-TB test extends the diagnostic value of a screening tool based on clinical predictors in clinical practice in PLHIV categorized into low and high risk groups. The ICT-TB test did not enhance TB diagnosis over the clinical predictors. A positive ICT-TB test increased the positive predictive value non-significantly in both groups confirming a “non-benefit” of the ICT-TB test over the screening tool in PLHIV consistent to a systematic review commissioning by WHO. Overall, WHO announced that commercial serological tests provide inconsistent and imprecise results with highly variable values for sensitivity and specificity, and high proportions of false-negative and false-positive results. There was no evidence that existing commercial serological assays improve important outcomes to patients. WHO issued “negative” policy guidance that strongly recommends that commercial serological tests should not be used for the diagnosis of active TB.

In 2011, WHO proposed clinical algorithms for TB diagnosis in PLHIV based on negative predictive value (NPV). PLHIV who shows up with at least one of the following symptoms is recommended for further investigation; current cough, fever, night sweats, and weight loss have a probability of having TB disease. Meanwhile, a simple scoring scheme developed from this thesis using different approach; the probability of having active TB, have categorized PLHIV into low risk, moderate risk, and high risk groups. A high risk group requires further evaluation with the use of specific diagnostic tests for TB, a moderate group needs clinician judgments and those in a low risk group should be offered IPT in case of no contraindication.

In conclusion, the results of this thesis suggested that screening tool, specifically for PLHIV, consisting six simple questions easily assessed from a routine basis can be an effective and practical procedure for intensified case finding. The ICT-TB test is not recommended to use for active TB diagnosis in PLHIV consistent to WHO in banning the test. However, validation of this tool before adoption in routine practice is necessary. Appropriateness of frequency use of the screening tool should be determined in the future research.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การคัดกรองและวินิจฉัยวัณโรคในผู้ป่วยติดเชื้อร่วม เอช ไอ วี: ค่าพยากรณ์ของการทดสอบวินิจฉัยแบบเร็ว ลักษณะทางคลินิก และผลรวมของทั้งสอง

ผู้เขียน นายศิริศักดิ์ นันทะ

ปริญญา วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (ระบาดวิทยาคลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ.ดร.รอ.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
พญ. พัชรี ขันติพงษ์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
รศ. ชไมพร ทวิชศรี	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อร่วม HIV และ วัณโรคเป็นปัญหาสาธารณสุขหลักของโลก ในปี 2010 ประเทศไทยถูกจัดให้อยู่ในอันดับที่ 18 จาก 22 ประเทศในโลก ที่มีปัญหาสาธารณสุขจากวัณโรค มีจำนวนผู้ป่วย HIV ที่ป่วยเป็นวัณโรคร้อยละ 17 สูงสุดในภาคพื้นเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีอัตราการเสียชีวิตสูงและผลสำเร็จในการรักษาวัณโรคไม่ถึงเป้าหมายขององค์การอนามัยโลก ทั้งนี้สืบเนื่องจากผู้ติดเชื้อ HIV จำนวนมากไม่ได้รับการวินิจฉัยวัณโรคจากการที่อาการของโรคที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV ทำให้ความแม่นยำและความรวดเร็วในการวินิจฉัยวัณโรคลดลง

การค้นหาผู้ป่วยวัณโรคแบบเชิงรุกเป็นกิจกรรมขั้นตอนแรกที่มุ่งคัดกรองกลุ่มเสี่ยงเพื่อส่งต่อวินิจฉัยวัณโรคให้เร็วที่สุดโดยใช้แบบสอบถามอย่างง่ายที่ประกอบไปด้วยอาการและอาการแสดงของวัณโรค ในปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือคัดกรองผู้ป่วยวัณโรคในผู้ติดเชื้อ HIV ที่เป็นที่ยอมรับในระดับนานาชาติ จึงมีความต้องการเร่งด่วนในการพัฒนาและประเมินเครื่องมือคัดกรองดังกล่าว

ผู้วิจัยได้พัฒนาแบบคัดกรองคะแนนเสี่ยงอย่างง่ายและประเมินความสามารถในการพยากรณ์วัณโรคในผู้ติดเชื้อ HIV ในประเทศไทย มีการคำนวณคะแนนเสี่ยงของตัวแปรพยากรณ์จากคุณลักษณะของผู้ป่วย อาการและอาการแสดง และประวัติทางการแพทย์ โดยให้น้ำหนักการพยากรณ์ของตัวแปรแต่ละตัวในการทำนายโอกาสการเกิดวัณโรค พบ 6 ปัจจัยพยากรณ์ได้แก่ ดัชนีมวลกาย $\leq$19 กก./ม.^{2} อาการไอ >2 สัปดาห์ อาการหนาวสั่น $\geq$1 สัปดาห์ การไม่ได้รับยาต้านไวรัส ระดับ CD4+ $\leq$200 cells/μL และการมีประวัติเป็นวัณโรคมาก่อน จากคะแนนรวม 0-16 คะแนน แบบคัดกรองที่พัฒนานี้ สามารถอธิบายโอกาสการเป็นวัณโรคจากพื้นที่ใต้โค้ง ROC ได้ 92.1%

ก่อนปี 2011 ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่ได้มีการศึกษาวิจัยสำหรับดุษฎีนิพนธ์ ได้มีการวางขายและใช้ชุดตรวจวินิจฉัยวัณโรคโดยวิธีการตรวจหา antibody ในเลือด แบบ "TB dipstick test" อย่างแพร่หลายในหลายๆส่วนของโลก มีงานวิจัยจำนวนมากรายงานความสามารถของค่าความไวและความจำเพาะของ ชุดทดสอบ ICT-TB ที่หลากหลาย ขึ้นกับหลายปัจจัย ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาประเมินผลค่าการวินิจฉัยของ ICT-TB สองชนิดในเขตภาคเหนือของประเทศไทยผลการศึกษา

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

พบว่า ICT-TB ชนิด antigen ที่ผลิตในประเทศให้ผลการทดสอบดีกว่าชนิด antigen นำเข้าในทุกค่าการวินิจฉัยยกเว้นค่าความจำเพาะ ค่าการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ HIV สูงกว่าในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เมื่อทำการแยกผลการศึกษา ตามระดับ CD4+ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CD4+ มากกว่า 200 cells/μL ให้ผลไม่แตกต่างจากผู้ป่วยไม่ติดเชื้อ HIV

จากผลการศึกษาเสมือนว่ากลุ่มดังกล่าวจะได้ประโยชน์จากชุดทดสอบนี้แต่เมื่อได้ศึกษาเพิ่มเพื่อประเมินว่าชุดทดสอบ ICT-TB สามารถเพิ่มค่าของการวินิจฉัยวัณโรคในผู้ป่วย HIV ในการปฏิบัติทางคลินิกได้หรือไม่เมื่อใช้ร่วมกับการใช้ปัจจัยพยากรณ์ทางคลินิกที่แบ่งผู้ป่วยด้วยคะแนนเสี่ยงเป็นกลุ่มเสี่ยงน้อยและมาก พบว่า ICT-TB ไม่เพิ่มความสามารถในการวินิจฉัยโรค เป็นการยืนยันว่า ICT-TB ไม่มีประโยชน์ต่อการวินิจฉัยวัณโรคเพิ่มเติมจากปัจจัยทางคลินิกในผู้ติดเชื้อ HIV สอดคล้องกับในปี 2010 องค์การอนามัยโลกได้สรุปผลรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ของชุดทดสอบ ICT-TB ว่ามีพบว่าให้ผลไม่สอดคล้องและไม่ถูกต้องโดยมีความหลากหลายของค่าความไวและความจำเพาะ พบสัดส่วนของผลลบลวงและผลบวกลวงสูงทั้งในวัณโรคปอดและนอกปอด ไม่พบหลักฐานว่าเครื่องทดสอบนี้จะเพิ่มผลลัพธ์ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรค ท้ายสุดในปี 2011 องค์การอนามัยโลกได้ประกาศนโยบายต่อต้านการใช้ชุดทดสอบ ICT-TB ในการวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรค

ในปี 2011 องค์การอนามัยโลกได้เสนอการใช้ algorithm เพื่อคัดกรองวัณโรคในผู้ติดเชื้อ HIV โดยเน้นผลจาก NPV กล่าวคือผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีอาการใดอาการหนึ่งต่อไปนี้คือไอ ไข้ น้ำหนักลด เหงื่อออกตอนกลางคืน มีความเสี่ยงต่อการเป็นวัณโรคต้องส่งต่อด้วยวิธีการวินิจฉัยแบบเฉพาะเจาะจงต่อไป แต่แบบคัดกรองคะแนนเสี่ยงที่ได้จากดุษฎีนิพนธ์นี้มุ่งเน้นการทำนายโอกาสการเกิดวัณโรค โดยแบ่งผู้ติดเชื้อตามความเสี่ยงได้เป็น 3 กลุ่มตามคะแนนรวมเป็นคะแนนเสี่ยงต่ำปานกลาง และสูง และมีกิจกรรมเสนอแนะคือกลุ่มเสี่ยงสูงให้มีการส่งต่อเพื่อการวินิจฉัยเพิ่มเติม กลุ่มเสี่ยงปานกลางขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษาและกลุ่มเสี่ยงต่ำควรพิจารณาให้ IPT หากไม่มีข้อห้าม

กล่าวโดยสรุปจากดุษฎีนิพนธ์นี้พบว่าการใช้แบบคัดกรองความเสี่ยงวัณโรคในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ประกอบด้วย หกคำถามอย่างง่ายในงานประจำ มีประสิทธิภาพและประโยชน์ในการค้นหาผู้ป่วยวัณโรค ไม่แนะนำให้ใช้ ชุดทดสอบ ICT-TB ในการวินิจฉัยวัณโรคในผู้ติดเชื้อ HIV เนื่องจากไม่เพิ่มการทำนายโอกาสการเป็นวัณโรคเมื่อใช้ร่วมกับการใช้ปัจจัยพยากรณ์ทางคลินิก ซึ่งสอดคล้องกับองค์การอนามัยโลกที่ต่อต้านการใช้ชุดทดสอบนี้ อย่างไรก็ตามการนำแบบคัดกรองนี้ไปใช้จำเป็นจะต้องมีการประเมินความถูกต้องในสถานที่แต่ละแห่งก่อน ความเหมาะสมของความถี่ในการใช้แบบคัดกรองต้องกำหนดต่อไปจากงานวิจัยในอนาคต

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved