

АНАЛИЗА ИСХОДА ЛЕЧЕЊА МУЛТИРЕЗИСТЕНТНЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ – ИСКУСТВО У СПЕЦИЈАЛНОЈ БОЛНИЦИ ЗА ПЛУЋНЕ БОЛЕСТИ „ОЗРЕН” – СОКОБАЊА

Гордана Антонијевић,¹ Маја Стошић²

¹ Специјална болница за плућне болести „Озрен” – Сокобања, Сокобања, Србија

² Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, Београд, Србија

ANALYSIS OF THE MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT OUTCOMES – EXPERIENCE FROM THE SPECIAL HOSPITAL FOR PULMONARY DISEASES “OZREN” – SOKOBANJA

Gordana Antonijević,¹ Maja Stošić²

¹ Special Hospital for Pulmonary Diseases “Ozren” – Sokobanja, Sokobanja, Serbia

² Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, Belgrade, Serbia

Сажетак

Мултирезистентна туберкулоза (енг. *multi-drug resistant tuberculosis*, MDR TB) се данас сматра најзначајнијом и најопаснијом препреком за елиминацију туберкулозе, а рад на превенцији овог облика обољења сматра се великим доприносом здрављу људи и уштеди у ресурсима. Циљеви рада су били анализирати исходе лечења оболелих од мултирезистентне туберкулозе лечених у Специјалној болници за плућне болести „Озрен” – Сокобања у периоду од 2009. до 2019. године и идентификовати факторе повезане са исходима лечења. Извршили смо ретроспективну анализу исхода лечења свих (n=89) случајева MDR TB лечених у периоду 2009–2019. године у Специјалној болници за плућне болести „Озрен” – Сокобања. Коришћена је дескриптивна статистичка анализа свих расположивих карактеристика MDR TB. Логистичка регресиона анализа коришћена је за идентификовање фактора који су повезани са успешним лечењем (исходи лечења излечен и завршено лечење) и смртношћу. Смртност оболелих је била статистички значајно повезана са неухрањеношћу (OR = 5,55; 95% CI: 1,39–20,00), употребом алкохола (OR = 4,54; 95% CI: 1,22–10,67), билатералним кавитарним лезијама (OR = 16,67; 95% CI: 3,03–100,00), већим бројем епизода претходних лечења (p < 0,001), дужином временом до постављања дијагнозе (p < 0,001), већим просечним бројем хоспитализација и епизода претходних лечења (p < 0,001), као и следећим коморбидитетима: плућним (OR = 14,29; 95% CI: 2,70–100,00), обољењима срца и крвних судова (OR = 7,14; 95% CI: 1,79–25,00), дијабетесом (OR = 5,88; 95% CI: 1,39–25,00) и малигним обољењима (OR = 12,50; 95% CI: 1,85–100,00). Успешност лечења оболелих од MDR TB је веома добра. Да би се одржавала и даље побољшавала, потребно је усмерити интервенције на решавање социјалних проблема и коморбидитета међу оболелима који припадају ризичним групама повезаним са лошим исходима лечења, као и на едукацију здравствених радника везано за постављање сумње за ТБ, препознавање и упућивање у специјализоване установе за дијагностику и лечење MDR TB.

Кључне речи: мултирезистенција, туберкулоза, исходи лечења, фактори

Abstract

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) is currently considered to be the most significant and dangerous obstacle to the TB elimination, and the work on preventing this form of disease is considered as a major contribution to human health and resource management. The purpose of the article is to analyse treatment outcomes in patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at the Special Hospital for Pulmonary Diseases “Ozren” – Sokobanja in the period from 2009 to 2019 and identify factors associated with treatment outcomes. We performed a retrospective analysis of the treatment outcomes in all (n=89) cases of MDR TB treated over the period from 2009–2019 at the Special Hospital for Pulmonary Diseases Ozren – Sokobanja. Descriptive statistical analysis of all available MDR TB characteristics was used. Logistic regression analysis was used to identify factors associated with successful treatment (treatment outcomes “cured” and “treatment completed”) and mortality. Patient mortality was statistically significantly associated with undernutrition (OR = 5.55; 95% CI: 1.39-20.00), alcohol consumption (OR = 4.54; 95% CI: 1.22-10.67), bilateral cavitory lesions (OR = 16.67; 95% CI: 3.03-100.00), multiple prior treatment episodes (p<0.001), longer time to diagnosis (p<0.001), higher average number of hospitalizations and previous treatment episodes (p<0.001), and the following comorbidities: pulmonary (OR = 14.29; 95% CI: 2.70-100.00), cardiovascular diseases (OR = 7.14; 95% CI: 1.79-25.00), diabetes (OR = 5.88; 95% CI: 1.39-25.00) and malignant diseases (OR = 12.50; 95% CI: 1.85- 100.00). The success of MDR TB treatment is very good. To maintain and further improve this success, it is necessary to focus interventions on resolving social issues and comorbidities among patients from risk groups associated with poor treatment outcomes, as well as on education of health professionals related to suspicion of TB, its recognition and referral to specialized institutions for MDR TB diagnostics and treatment.

Keywords: multi-drug resistance; tuberculosis; treatment outcomes; factors

Увод

Мултирезистентна туберкулоза (енг. *multi-drug resistant tuberculosis* – MDR TB) се дефинише као туберкулоза изазвана сојем бактерије *Mycobacterium tuberculosis*

Introduction

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) is defined as tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* that is resistant, in vitro, to the effects of isoniazid

који је *in vitro* резистентан на ефекте изониазида и рифампицина, најефикасније антитуберкулотске лекове (АТЛ) прве линије, са или без резистенције на било који други лек. Данас се сматра најзначајнијом и најопаснијом препреком за ерадикацију туберкулозе, а рад на превенцији овог облика обољења сматра се великим доприносом здрављу људи и уштеди у ресурсима [1].

Дијагноза болесника резистентног на лекове поставља се једино на основу лабораторијске *in vitro* потврде резистенције на један или више антитуберкулотика прве линије. Конвенционалне методе за испитивање осетљивости бацила ТБ заснивају се на детекцији раста на чврстим хранљивим подлогама које садрже антитуберкулотике.

Клиничка слика резистентне туберкулозе се у основи не разликује од уобичајене за туберкулозу. На резистентну туберкулозу се најчешће посумња када је присутан неадекватан одговор на примењену терапију. Перзистирање позитивности или појава позитивности после примарне конверзије (преласка позитивног у негативан) бактериолошког налаза, понекада и налаз малог броја бацила у култури, указују на могућу резистенцију на лекове. У дијагностици резистентне туберкулозе спроводе се уобичајени дијагностички поступци: пажљиво узимање анамнезе, рендгенски преглед грудног коша и лабораторијски прегледи крви и урина, офталмолошки и аудиометријски прегледи. Коришћење лекова друге линије, који често испољавају нежељене ефекте, намеће да се поједини од ових прегледа чешће понављају у зависности од примењеног режима лечења [2].

Режими лечења се формирају на основу података о резистенцији, претходном коришћењу лекова и расположивим лековима [1, 3]. Постоје три врсте режима: стандардизовани, емпиријски и индивидуални. Код стандардизованог режима свим болесницима се даје истоветна терапија на основу података о резистенцији у дефинисаној популацији болесника са подручја одакле долазе болесници. Емпиријски режим се формира на основу резистенције у дефинисаној популацији болесника, с тим што се у обзир узима и претходна терапија болесника. Најбољи је индивидуални режим где се терапија планира на основу података о резистенцији код тог болесника, узимајући у обзир и претходну терапију болесника и друге значајне медицинске податке (табела 1).

and rifampicin, the most effective first-line antituberculosis drugs (ATD), with or without resistance to any other drug. It is currently considered the most significant and dangerous obstacle to the eradication of tuberculosis, and efforts to prevent this form of disease are considered a major contribution to human health and resource management [1].

The diagnosis of drug-resistant disease in patients is made only on the basis of laboratory *in vitro* confirmation of resistance to one or multiple first-line antituberculosis drugs. Conventional methods for testing the sensitivity (drug susceptibility) of the TB bacilli are based on the detection of growth on solid medium plates containing antituberculosis drugs.

The clinical presentation of drug-resistant tuberculosis is basically no different from that of the regular tuberculosis. Resistant tuberculosis is most often suspected when there is an inadequate response to the administered treatment. Persistent positivity, or positivity following the primary conversion (the transition from a positive to a negative test result), as well as occasional finding of a small number of bacilli in culture, indicate possible drug resistance. To diagnose drug-resistant tuberculosis, common diagnostic procedures are used: examination of patient history, chest x-ray, laboratory blood and urine tests, ophthalmic and audiometric examinations. The use of second-line drugs, which often exhibit side effects, lead to some of these procedures being repeated more often, depending on the treatment administered [2].

Treatment regimens are formed on the basis of data on drug resistance, previously administered drugs and available drugs [1,3]. There are three types of treatment regimens: standardized, empirical and individual. In a standardized treatment regimen, all patients are administered the same treatment based on the data on resistance in the defined population of patients on the given territory. The empirical regimen is formed based on resistance in the defined patient population, taking into account the previously administered treatment. The best option is an individual regimen, wherein treatment is planned based on the patient's resistance data, taking into account both the patient's previous treatment and other significant medical data (Table 1).

Табела 1. Групе антитуберкулотских лекова друге линије [4]

Table 1. Groups of second-line antituberculosis drugs [4]

Име групе / Group name	Име лека / Drug name
Парентерални лекови Parenteral drugs	kanamycin
	amikacin
Флуорохинолони Fluoroquinolones	capreomycin
	levofloxacin
	moxifloxacin
	gatifloxacin
	ofloxacin
	ethionamide
	prothionamide
Орални бактериостатски лекови друге линије против туберкулозе Second-line oral bacteriostatic antituberculosis drugs	cycloserine
	terizidone
	p-aminosalicylic acid
	clofazimine
	linezolid
	amoxicillin/clavulanate
	thioacetazone
	clarithromycin
	imipenem
	Остали лекови Other drugs

У пракси се често дешава да се започне лечење емпиријским режимом који се, по пристизању налаза резистенције, прилагођава одређеном болеснику [4]. Лечење се спроводи у две фазе: прва (интензивна) и друга (продужна). Интензивну фазу лечења одликује то што се током ње примењују инјектабилни лекови који се не дају у продужној фази лечења. Лечење траје најмање 18 месеци по постизању конверзије културе бацила. Из свега наведеног се види да је дијагностика MDR TB сложенија и скупља у односу на туберкулозу изазвану сојевима *M. tuberculosis* сензитивним на АТЛ прве линије, лечење је значајно дужи и траје најмање 18–20 месеци, период заразности је дужи, значајно су чешћи негативни исходи (прекиди лечења, неуспешна лечења и морталитет) и озбиљни нежељени ефекти лечења, од којих су неки и трајни. Комплетна терапија MDR TB је 50–200 пута скупља од терапије TB сензитивне на АТЛ прве линије [1].

Циљеви рада

Главни циљ рада је био анализирати исходе лечења оболелих од мултирезистентне туберкулозе лечених у Специјалној болници за плућне болести „Озрен“ – Сокобања у периоду од 2009. до 2019. године. Додатни циљ је био да се утврде најважнији фактори који су повезани са успешним исходима лечења.

In practice, treatment is often initiated using the empirical regimen, which is then adapted to the particular patient once the resistance testing findings come in [4]. Treatment is carried out in two stages: first (intensive) and second (continuation). The intensive treatment stage is characterized by administration of injectable drugs, which are not used in the continuation treatment phase. The treatment lasts a minimum of 18 months after culture conversion. From the above, it can be seen that MDR TB diagnostics are more complex and more expensive compared to tuberculosis caused by the strains of *M. tuberculosis* sensitive to first line ATDs; treatment is significantly longer, lasting at least 18-20 months; the period of contagiousness is longer; and negative outcomes (treatment interruptions, unsuccessful treatment and mortality) and severe side effects of treatment, some of which are permanent, are more frequent. Complete MDR TB treatment is 50-200 times more expensive than the treatment of drug susceptible TB [1].

The aim of the study

The aim of the study was to analyse treatment outcomes in patients treated for multi-drug resistant tuberculosis at the Special Hospital for Pulmonary Diseases “Ozren” – Sokobanja in the period from 2009 to 2019. The additional objective was to determine the most important factors associated with successful treatment outcomes.

Метод

Извршили смо ретроспективну анализу исхода лечења свих (n=89) случајева MDR TB лечених у периоду 2009–2019. године у Специјалној болници за плућне болести „Озрен” – Сокобања. Анализирали смо случајеве ТБ према старосној доби, полу, образовању, занимању, анатомској локализацији болести, историји претходног лечења, HIV статусу (који се евидентира од 2010. године) и другим клиничким карактеристикама. Резултати лечења укључивали су следеће категорије: излечен, завршено лечење, изгубљен из праћења, умро, неуспешно лечење и није евидентиран исход лечења [5]. За дијагнозу и дефиницију случаја коришћене су националне смернице за контролу ТБ у Србији које су усклађене са смерницама СЗО.

Дијагноза туберкулозе

Дијагноза туберкулозе је заснована на клиничким и радиолошким налазима, а потврђује се бактериолошки и/или хистолошки. Лабораторијска потврда се спроводи путем детекције присуства бацила туберкулозе и испитивања осетљивости на лекове (енг. *Drug susceptibility testing* – DST) рифампицин и изониазид коришћењем молекуларних техника, култивацијом у течним медијумима са различитим осетљивим системима за рано откривање раста и брзу идентификацију изолованих култура помоћу имунохроматографских испитивања и молекуларних техника [6].

Дефиниција и класификација случаја**Класификација на основу резистенције на лекове**

Случајеви се класификују у категорије на основу теста осетљивости на лекове клиничких изолата за које је потврђено да су *M. tuberculosis*:

- Монорезистенција: резистенција само на један од анти-туберкулотика прве линије
- Полирезистенција: резистенција на више од једног анти-туберкулотика прве линије (осим изонијазида и рифампицина)
- Мултирезистенција (MDR TB): резистенција најмање на изонијазид и рифампицин
- Екстензивна резистенција: резистенција на неки од флуорохинолона и најмање на један од три инјекциона анти-туберкулотика друге линије (капреомицин, канамицин и амикацин), уз коју постоји и мултирезистенција
- Резистенција на рифампицин: резистенција на рифампицин која се детектује фенотипским или генотипским методама, са или без резистенције на друге анти-туберкулотике. Обухвата сваку резистенцију

Method

We performed a retrospective analysis of the treatment outcomes in all (n=89) cases of MDR TB treated over the period from 2009-2019 at the Special Hospital for Pulmonary Diseases Ozren – Sokobanja. We analysed TB cases by age, sex, education, occupation, anatomical localization of the disease, previous treatment history, HIV status (recorded since 2010) and other clinical characteristics. Treatment outcomes included the following categories: cured, treatment completed, lost to follow-up, died, failed treatment and no treatment outcome recorded [5]. National guidelines for TB in Serbia, which are harmonized with WHO guidelines, were used for diagnosis and case definition.

Tuberculosis diagnosis

Tuberculosis is diagnosed based on clinical and radiological findings and confirmed using bacteriological and/or histological methods. For laboratory confirmation, the presence of tuberculosis bacillus is detected, and drug susceptibility tests (DST) are conducted for rifampicin and isoniazid using molecular techniques, cultivation in liquid media with various sensitive systems for early growth detection and rapid identification of isolated cultures using immunochromatographic tests and molecular techniques [6].

Case definition and classification**Classification based on drug resistance**

Cases are classified into categories based on drug susceptibility tests of clinical isolates confirmed to be *M. tuberculosis*:

- Monoresistance: resistance to only one of the first-line anti-TB drugs.
- Polyresistance: resistance to more than one first-line anti-TB drug (except isoniazid and rifampicin)
- Multi drug resistance (MDR TB): resistance to, at least, isoniazid and rifampicin.
- Extensive resistance: resistance to any of the fluoroquinolones and at least to one of the three injectable second-line anti-TB drugs (capreomycin, kanamycin and amikacin), in addition to multi-drug resistance.
- Resistance to rifampicin: resistance to rifampicin detected by phenotyping or genotyping methods, with or without resistance to other anti-TB drugs. It includes any resistance to rifampicin, whether it is monoresistance, multi-drug resistance, polyresistance, or extensive resistance.

Classification by resistance type

- Primary resistance: Primary resistance indicates that

на рифампицин, било да се ради о монорезистенцији, мултирезистенцији, полирезистенцији или екстензивној резистенцији.

Класификација према врсти резистенције

- Примарна резистенција: Примарна резистенција подразумева да је особа инфицирана резистентним сојем бацила туберкулозе. Пут трансмисије резистентне ТБ је исти као и ТБ осетљиве на АТЛ прве линије. Висока преваленца резистентне ТБ у заједници повећава ризик експозиције резистентној ТБ. Неидијагностиковани, нелечени или неадекватно лечени случајеви резистентне ТБ доприносе одржавању преваленце резистентне ТБ, као и присуству високог процента заразних међу оболелима од резистентне ТБ. Одређене карактеристике окружења (пренасељеност, слаба вентилација и лоше мере спречавања ширења инфекције у здравственим установама и другим затвореним срединама), такође доприносе преносу резистентне ТБ.
- Стечена резистенција: Стечена резистенција је резултат неадекватног, некомплетног лечења или лечења лошег квалитета, што омогућава развој мутаната резистентних сојева. Ако се ТБ осетљива на АТЛ прве линије лечи терапијским режимом заснованим искључиво на једном ефикасном леку, постоји ризик да ће се бактерија са резистентним мутацијама умножавати додатно током лечења и временом постати доминантни сој. Ако је особа заражена сојем који је првобитно резистентан на одређени лек лечена тим леком плус новим додатним леком, онда постоји ризик од развоја резистенције на додатни лек. Увођење појединачних лекова корак по корак у терапијским режимима може довести до тежих облика резистенције и на крају до неизлечивих облика болести. Симултане природне мутације *Mycobacterium tuberculosis* које резултују отпорношћу на више од једног лека су веома ретке. Из тог разлога, одговарајуће лечење комбинацијом од неколико висококвалитетних лекова друге линије значајно смањује ризик настајања резистентних сојева, што представља главни аргумент за коришћење лекова високог квалитета у лечењу резистентних облика туберкулозе уз адекватно придржавање терапијском режиму од стране оболелог. Лош одговор на терапију и стечена резистенција могу бити узроковани неодговарајућим лечењем, неодговарајућим квалитетом лекова, дисконтинуитетом у процесу набавке и факторима који се односе на оболелог а који компромитују придржавање терапијском режиму и угрожавају успех лечења (табела 1). Такође, слабости здравственог система и социјалне детерминанте доприносе утицају прет-

the patient is infected with a resistant strain of the tuberculosis bacillus. The path of resistant-TB transmission is the same as that of TB susceptible to first-line anti-TB drugs. A high prevalence of resistant TB in the community increases the risk of exposure to resistant TB. Undiagnosed, untreated or inadequately treated cases of resistant TB contribute to maintaining the prevalence of resistant TB, as well as to a high percentage of contagious patients among the patients suffering from resistant TB. Certain environmental features (overcrowding, poor ventilation and poor infection containment measures in healthcare facilities and other indoor environments) also contribute to the transmission of resistant TB.

- Acquired resistance: Acquired resistance is the result of inadequate, incomplete treatment or poor-quality treatment, which allows the development of resistant strain mutants. If drug susceptible TB is treated with a treatment regimen based solely on a single effective drug, there is a risk that bacteria with resistant mutations will multiply further during treatment and become the dominant strain over time. If a person infected with a strain that is initially resistant to a particular drug is treated with this drug plus a new additional drug, then there is a risk of resistance to the additional drug developing. The introduction of individual drugs step by step in treatment regimens can lead to more severe forms of resistance and eventually incurable forms of the disease. Simultaneous natural mutations of *Mycobacterium tuberculosis* that result in resistance to more than one drug are very rare. For this reason, proper treatment with a combination of several high-quality second-line drugs significantly reduces the risk of developing resistant strains, which is the main argument for the use of high-quality drugs in the treatment of resistant forms of tuberculosis with adequate patient adherence to the prescribed regimen. Poor response to treatment and acquired resistance can be caused by inadequate treatment, inadequate drug quality, interruptions in the procurement process and factors related to the patient that compromise adherence to the treatment regimen and threaten the success of treatment (table 1). In addition, weaknesses of the healthcare system and social determinants contribute to the impact of the above factors and are described below.

Classification of TB by disease localization

- Pulmonary tuberculosis (PTB) refers to any bacteriologically confirmed or clinically diagnosed case of TB involving pulmonary parenchyma or tracheobronchial tree. Pulmonary TB also includes cases where the lungs are affected but there are also additional extrapulmonary manifestations.

ходних фактора и описани су у даљем тексту.

Класификација ТБ према локализацији болести

- Плућна туберкулоза (ПТБ) односи се на сваки бактериолошки потврђен или клинички дијагностикован случај ТБ који укључује плућни паренхим или трахеобронхијално стабло. Плућна ТБ такође укључује случајеве код којих су захваћена плућа и постоје и додатне ванплућне манифестације.
- Ванплућна туберкулоза (ЕПТБ) односи се на сваки бактериолошки потврђен или клинички дијагностикован случај ТБ који укључује органе који нису плућа, нпр. плеура, лимфни чворови, трбух, генитоуринарни тракт, кожа, зглобови и кости, менинге.

Класификација ТБ према историји претходних лечења

- Новооболели никада нису лечени од ТБ или су узимали лекове против ТБ мање од једног месеца.
- Раније лечени пацијенти су користили лекове против ТБ у трајању од месец дана или више.
- Неуспешно лечен: болесник почиње поновни режим лечења након што је претходно неуспешно лечен (спутум остао или поново постао директно позитиван после пет или више месеци од почетка лечења).
- Лечење после прекида: болесник који је прекинуо лечење, па се после два месеца или више месеци поново јавио и има позитивни бактериолошки налаз.
- Премештен/досељен: болесник који је из другог регистра туберкулозе премештен да настави лечење.

Класификација на основу HIV статуса

- HIV позитиван ТБ болесник је сваки бактериолошки потврђен или клинички дијагностикован случај ТБ који има позитиван резултат тестирања на HIV које је урађено истовремено када је постављена дијагноза ТБ или постоји неки други документован доказ да је пацијент у систему лечења HIV-а, као што је упис у пре-АРТ регистар или у АРТ регистар када се уведе АРТ терапија.
- HIV негативан ТБ болесник је сваки бактериолошки потврђен или клинички дијагностикован случај ТБ који има негативан резултат тестирања на HIV, које је урађено истовремено са постављањем дијагнозе ТБ. Сваки HIV негативни болесник за кога се накнадно утврди да је HIV позитиван поново се класификује.
- Непознат HIV статус болесника. Уписује се за сваки бактериолошки потврђен или клинички дијагностикован случај ТБ који нема резултат тестирања на HIV и ниједан документован доказ да је болесник у

- Extra-pulmonary tuberculosis (EPTB) refers to any bacteriologically confirmed or clinically diagnosed case of TB involving organs other than the lungs, e.g. pleura, lymph nodes, abdomen, genitourinary tract, skin, joints and bones, meninges.

Classification of TB according to previous treatment history

- The newly diagnosed had never been treated for TB or they had been taking anti-TB medication for less than a month.
- Previously treated patients had used anti-TB drugs for a month or more.
- Failed treatment: a patient initiating a retreatment regimen after the failure of previous treatment (sputum remaining positive or becoming directly positive again after five or more months from the start of treatment).
- Treatment after discontinuation: a patient who had discontinued treatment, only to come back after two or more months with a positive bacteriological finding.
- Relocated/moved: a patient who has been transferred from another tuberculosis registry to continue treatment.

Classification based on HIV status

- An HIV-positive TB patient is any bacteriologically confirmed or clinically diagnosed case of TB having a positive HIV finding on a test performed at time of TB diagnosis, or a patient with any other documented evidence of being in an HIV treatment system, such as enrolment in the pre-ART Registry or in the ART Registry when ART is introduced.
- An HIV-negative TB patient is any bacteriologically confirmed or clinically diagnosed case of TB having a negative HIV finding on a test performed at the time of TB diagnosis. Every HIV-negative patient who is subsequently found to be HIV-positive is reclassified.
- Unknown HIV status of the patient. This status is assigned to any bacteriologically confirmed or clinically diagnosed case of TB with no HIV test result and no documented evidence that the patient is in the HIV treatment system. If HIV status is subsequently determined, the patient is reclassified according to the new data.

Treatment results are categorized according to the latest WHO definitions [7]:

- Cured: a patient with a negative sputum smear in the last month of treatment and at least once before.
- Treatment completed: treatment completed (using a standard regimen), but so that there is no bacteriological evidence of tuberculosis at the beginning and/or during and at the end of treatment, meaning that the

систему HIV лечења. Уколико се накнадно утврди HIV статус болесника, он/она се поново класификују у складу са новим податком.

Резултати лечења категорисани су према најновијим дефиницијама СЗО [7]:

- Излечен: оболели који има негативан налаз размаза спутума у последњем месецу лечења и најмање једанпут пре тога.
- Завршено лечење: лечење завршено (стандардним режимом), али тако да нема бактериолошког доказа туберкулозе на почетку и/или у току и на крају лечења, те се излечење дефинише радиографским и клиничким знацима излечења болести.
- Неуспешно лечење: лечење после кога је спутум остао или поново постао директно позитиван пет и више месеци од почетка лечења.
- Умро: болесник који је из било ког разлога умро током лечења ТБ.
- Изгубљен из праћења: лечење прекинуто током најмање два узастопна месеца или је оболели одсељен/премештен (болесник који је премештен у другу АТ јединицу, тако да исход лечења није познат).
- Није евалуиран
- Успешно лечени: представља збир броја излечених болесника и оних који су завршили лечење, изражен у процентима у односу на број регистрованих ТБ болесника.

Статистичка анализа

Коришћена је дескриптивна статистичка анализа свих расположивих карактеристика MDR TB. Анализирали смо случајеве према старосној доби, полу, образовању, занимању, анатомској локализацији MDR TB, категорији регистрације, HIV статусу, класификацији резистенције и другим обележјима из медицинске документације.

Логистичка регресиона анализа коришћена је за идентификовање фактора који су повезани са успешним лечењем (исходи лечења излечен и завршено лечење) и смртношћу.

Због малог броја случајева са негативним исходом лечења није било могуће урадити мултиваријантну логистичку регресиону анализу.

Подаци су анализирани помоћу статистичког пакета SPSS (IBM SPSS) верзије 24, а вредност $p \leq 0,05$ сматрана је статистички значајном.

treatment outcome is defined by radiographic and clinical signs that the disease has been cured.

- Treatment failed: treatment after which sputum remained directly positive or became directly positive again five or more months from the start of treatment.
- Died: A patient who died from any cause of death during the treatment of TB.
- Lost to follow-up: treatment interrupted for at least two consecutive months, or the patient has relocated/been transferred: a patient who has been transferred to another AT unit, so the treatment outcome is unknown.
- Not evaluated
- Treatment success: this represents the sum of the number of cured patients and those whose treatment has been completed, expressed in percentage relative to the number of registered TB patients.

Statistical analysis

Descriptive statistical analysis of all available MDR TB characteristics was used. We analysed cases according to age, gender, education, occupation, anatomical localization of MDR TB, registration category, HIV status, resistance classification and other characteristics available from medical records.

Logistic regression analysis was used to identify factors associated with successful treatment (treatment outcomes “cured” and “treatment completed”) and mortality.

Due to the small number of cases with a negative treatment outcome, a multivariate logistical regression analysis could not be performed.

The data was analysed using the SPSS (IBM SPSS) statistical package version 24, and the value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results

MDR TB patients treated at the Special Hospital for Pulmonary Diseases “Ozren” – Sokobanja, were predominantly male (68.5%), and the highest percentage were in the age group 45-54 years (31.5%). A little less than a half of the patients were undernourished (40.4%). Most (89.9%) had graduated from primary or secondary school and more than two-thirds of them were unemployed. Just under three-quarters were smokers, and about one-third consumed alcohol.

The other sociodemographic characteristics of patients are shown in Table 2.

Резултати

Међу оболелима од MDR TB леченим у Специјалној болници за плућне болести „Озрен” – Сокобања доминирају особе мушког пола (68,5%), у највећем проценту у добној групи 45–54 године (31,5%). Мало мање од једне половине њих је недовољно ухрањено (40,4%). Највећи број (89,9%) је завршио основну или средњу школу, а више од две трећине њих је било незапослено. Нешто мање од три четвртине је било пушача, а око једна трећина је користила алкохол.

Остале социодемографске карактеристике оболелих приказане су у табели 2.

Табела 2. Социодемографске карактеристике случајева MDR TB лечених у Специјалној болници за плућне болести „Озрен” – Сокобања, 2009–2019. (n=89)

Table 2. Sociodemographic characteristics of MDR TB cases treated at the Special Hospital for Pulmonary Diseases “Ozren” – Sokobanja, 2009–2019 (n=89)

Обележје / Characteristic		N (%)
Пол Sex	Мушки / Male	61 (68,5)
	Женски / Female	28 (31,5)
Индекс телесне масе Body mass index	Неухрањени / Undernourished	36 (40,4)
	Нормално ухрањени / Well nourished	53 (59,6)
Добна група Age group	16–24	9 (10,1)
	25–34	11 (12,4)
	35–44	14 (15,7)
	45–54	28 (31,5)
	55–64	17 (19,1)
	65+	9 (10,1)
Образовање Education	Средња школа или ниже / Secondary school or lower	80 (89,9)
	Факултет и више / University and above	9 (11,1)
Радни статус Employment status	Незапослен / Unemployed	63 (70,8)
	Запослен / Employed	26 (29,2)
Употреба дувана Tobacco use	Да / Yes	62 (69,7)
	Не / No	27 (30,3)
Употреба алкохола Alcohol consumption	Да / Yes	32 (35,9)
	Не / No	57 (64,1)
Употреба наркотика Narcotics use	Да / Yes	2 (2,2)
	Не / No	87 (97,8)
Боравак у затвору Prison sentence	Да / Yes	2 (2,2)
	Не / No	87 (97,8)

Две трећине случајева је било примарно инфицирано мултирезистентним сојем. Највећи део (94,4%) је имао плућни облик болести и био је претходно лечен (81,9%). Сви случајеви су били лабораторијски потврђени. Радиолошки налаз и остале карактеристике MDR TB приказани су у табели 3.

Two-thirds of the cases were primarily infected with a multi drug-resistant strain N (%). Most of them (94.4%) had a pulmonary form of the disease and had been previously treated (81.9%). All cases were confirmed by laboratory findings. Radiological findings and other MDR TB characteristics are shown in Table 3.

Табела 3. Карактеристике MDR TB код оболелих лечених у Специјалној болници за плућне болести „Озрен“ – Сокобања, 2009–2019. (n=89)

Table 3. Characteristics of MDR TB cases treated at the Special Hospital for Pulmonary Diseases “Ozren” – Sokobanja, 2009–2019 (n=89)

Обележје / Characteristic		N (%)
Врста резистенције <i>Type of resistance</i>	Примарна / Primary	58 (65,2)
	Секундарна / Secondary	31 (34,8)
Анатомска локализација болести <i>Anatomical localization of the disease</i>	ПТБ ¹ / PTB ¹	84 (94,4)
	ЕПТБ ² / EPTB ²	5 (5,6)
Историја претходног лечења MDR TB <i>History of previous MDR TB treatment</i>	Новооболели / Newly diagnosed	25 (18,1)
	Претходно лечени / Previously treated	64 (81,9)
Лабораторијска потврда болести <i>Laboratory confirmation of the disease</i>	Да / Yes	89 (100,0)
	Не / No	0 (0,0)
Радиолошки налаз у време постављања дијагнозе <i>Radiological findings at the time of diagnosis</i>	Унилатерални плућни инфилтрат (са билатералним кавитарним лезијама) <i>Unilateral pulmonary infiltrate (with bilateral cavity lesions)</i>	29 (32,6)
	Билатерални плућни инфилтрат (без кавитета) <i>Bilateral pulmonary infiltrate (without cavities)</i>	58 (65,2)
	Унилатерална кавитарна лезија / Unilateral cavity lesion	31 (34,8)
Микробиолошка дијагностика <i>Microbiological diagnostics</i>	Размаз спутума / Sputum smear	73 (82,0)
	Култура / Culture	87 (97,8)
	Гене Хперт/ХАИН / Gene Xpert/HAIN	2 (2,2)
HIV статус ³ <i>HIV status³</i>	Позитиван / Positive	3 (3,4)
	Негативан / Negative	86 (96,6)
Коморбидитети <i>Comorbidities</i>	Плућна обољења ⁴ / Pulmonary disease ⁴	31 (34,8)
	Обољења срца и крвних судова ⁵ <i>Cardiovascular disease⁵</i>	12 (13,5)
	Дијабетес ⁶ / Diabetes ⁶	10 (11,2)
	Малигна обољења ⁷ / Malignant disease ⁷	5 (5,6)
Просечна брзина конверзије спутума / Average time to sputum conversion		77,6 ± 11,4
Просечна брзина конверзије културе / Average time to culture conversion		86,5 ± 10,2
Просечан број епизода претходних лечења / Average number of previous treatment episodes		2,0 ± 1,1
Просечно време до дијагнозе у данима / Average time to diagnose in days		56,6 ± 12,8
Просечан број хоспитализација / Average number of hospitalizations		2,2 ± 1,3
Просечна дужина трајања лечења / Average treatment duration		456,1 ± 176,2
Радиолошка регресија на крају лечења / Radiological regression at the end of treatment		81 (91,0)
Хируршко лечење / Surgical treatment		2 (2,2)

¹ ПТБ – Плућна ТБ

² ЕПТБ – Ванплућна ТБ

³ Подаци о HIV статусу су расположиви од 2010. године

⁴ Хронична опструктивна болест плућа, астма и респираторна инсуфицијенција

⁵ Артеријска хипертензија, исхемијска болест срца и срчана инсуфицијенција

⁶ Сви типови дијабетеса

⁷ Свих локализација

¹ PTB – pulmonary TB

² EPTB – extrapulmonary TB

³ HIV status data have been available since 2010

⁴ Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and respiratory failure insufficiency

⁵ Arterial hypertension, ischaemic heart disease and cardiac failure insufficiency

⁶ All types of diabetes

⁷ All localizations

Укупна успешност лечења праћене кохорте оболелих била је 86,5%, међу плућним облицима болести 85,7%. Умрло је 12 од 89 болесника (13,5%). Детаљни исходи лечења оболелих према локализацији и историји претходних лечења приказани су у табели 4.

Overall treatment success in the observed patient cohort was 86.5%, and for pulmonary forms of the disease it was 85.7%. Of 89 patients, 12 died (13.5%). Detailed treatment outcomes according to disease localization and previous treatment history are shown in Table 4.

Табела 4. Исходи лечења оболелих од MDR TB лечених у Специјалној болници за плућне болести „Озрен” – Сокобања, 2009–2019 (n=89)

Table 4. Treatment outcomes in patients treated for MDR TB at the Special Hospital for Pulmonary Diseases “Ozren” – Sokobanja, 2009–2019 (n=89)

	Исход лечења / Treatment outcome	N (%)
ПТБ ¹ PTB ¹	Излечени и завршено лечење / Cured and treatment completed	72 (85,7)
	Умрли / Deceased	12 (14,3)
	Укупно / Total	84 (100,0)
ЕПТБ ² EPTB ²	Излечени и завршено лечење / Cured and treatment completed	5 (100,0)
	Умрли / Deceased	0 (0,0)
	Укупно / Total	5 (100,0)
Сви новооболели All newly diagnosed	Излечени и завршено лечење / Cured and treatment completed	21 (84,0)
	Умрли / Deceased	4 (16,0)
	Укупно / Total	25 (100,0)
Раније лечени случајеви Previously treated cases	Излечени и завршено лечење / Cured and treatment completed	56 (87,5)
	Умрли / Deceased	8 (12,5)
	Укупно / Total	64 (100,0)

¹ ПТБ – Плућна ТБ

² ЕПТБ – Ванплућна ТБ

¹ PTB – pulmonary TB

² EPTB – extrapulmonary TB

Униваријантна логистичка регресиона анализа показала је да је од социодемографских карактеристика смртност оболелих била статистички значајно повезана са неухрањеношћу и употребом алкохола.

Univariate logistic regression analysis showed that, among the sociodemographic characteristics, patient mortality was statistically significantly correlated with undernutrition and alcohol use.

Када су у питању клиничке карактеристике болести, иста анализа је показала да је смртност оболелих статистички значајно била повезана са радиолошком сликом унилатералног плућног инфилтрата (са билатералним кавитарним лезијама) и билатералним плућним инфилтратом (без кавитета). Умрли су статистички значајно мање постизали радиолошку регресију плућних промена током времена. Такође, смртност је статистички значајно била повезана са тежим пулмолошким, кардиолошким коморбидитетима, као и са присуством дијабетеса и малигнух болести међу оболелима од MDR TB.

Regarding the clinical characteristics of the disease, the same analysis showed that patient mortality correlated in a statistically significant manner with the radiological findings of the unilateral pulmonary infiltrate (with bilateral cavitory lesions) and bilateral pulmonary infiltrate (without cavities). Patients who died had a statistically significantly lower chance of having achieved radiological regression of pulmonary lesions over time. In addition, mortality was statistically significantly correlated with more severe pulmonary and cardiac comorbidities, as well as with the presence of diabetes and malignant diseases among MDR TB patients.

Просечна брзина конверзије спутума, као и брзина конверзије културе, међу умрлима је била статистички значајно дужа (у просеку 20 дана) у односу на оболеле који су били излечени или су завршили лечење. Умрли су имали статистички значајно више епизода претходних лечења, провели су статистички значајно дуже времена до постављања дијагнозе и почетка лечења, имали су статистички значајно више хоспитализација, а самим тим је и трајање њиховог лечења било статистички значајно дуже.

The average time to sputum conversion and the time to culture conversion had been statistically significantly longer (an average of 20 days) among the patients who died, compared to those who were cured or had their treatment completed. The patients who died had had statistically significantly more episodes of previous treatments, their time to diagnosis and commencement of treatment had been statistically significantly longer, they had had statistically significantly more hospitalizations, and therefore their treatment had lasted statistically significantly longer.

Детаљан приказ резултата униваријантне анализе приказан је у табели 5.

A detailed view of the results of the univariate analysis is shown in Table 5.

Табела 5. Резултати униваријантне логистичке регресионе анализе (исходно обележје – успешан исход лечења)

Table 5. Results of univariate logistic regression analysis (outcome characteristic – successful outcome of treatment)

Обележје <i>Characteristic</i>	Излечени и завршили лечење <i>Cured and treatment completed (n=77)</i>	Умрли <i>Died (n=12)</i>	OR* (95% CI**)	P вредност <i>P value</i>	
	N (%)	N (%)			
Пол <i>Sex</i>	Мушки / <i>Male</i>	51 (66,2)	10 (83,3)	0,39 (0,08–1,92)	0,248
	Женски / <i>Female</i>	26 (33,8)	2 (16,7)		
Индекс телесне масе <i>Body mass index</i>	Неухрањени / <i>Undernourished</i>	27 (35,1)	9 (75,0)	0,18 (0,05–0,72)	0,015
	Нормално ухрањени / <i>Well nourished</i>	50 (64,9)	3 (25,0)		
Добна група <i>Age group</i>	16–24	9 (11,7)	0 (0,0)	3,47 (0,18–63,45)	0,402
	25–34	10 (13,0)	1 (8,2)	1,64 (0,19–14,13)	0,651
	35–44	10 (13,0)	4 (33,3)	0,29 (0,07–1,17)	0,081
	45–54	25 (32,5)	3 (25,0)	1,44 (0,35–5,79)	0,605
	55–64	13 (16,9)	4 (33,3)	0,41 (0,11–1,55)	0,187
	65+	9 (11,7)	0 (0,0)	3,57 (0,19–65,38)	0,390
Образовање <i>Education</i>	Средња школа или ниже <i>Secondary school or lower</i>	68 (88,3)	12 (100,0)	0,28 (0,02–5,27)	0,402
	Факултет и више <i>University and above</i>	9 (11,7)	0 (0,0)		
Радни статус <i>Employment status</i>	Незапослен / <i>Unemployed</i>	53 (68,8)	10 (83,3)	0,44 (0,08–2,17)	0,314
	Запослен / <i>Employed</i>	24 (31,2)	2 (16,7)		
Употреба дувана <i>Tobacco use</i>	Да / <i>Yes</i>	52 (67,5)	10 (83,3)	0,41 (0,08–2,04)	0,280
	Не / <i>No</i>	25 (32,5)	2 (16,7)		
Употреба алкохола <i>Alcohol consumption</i>	Да / <i>Yes</i>	24 (31,2)	8 (66,7)	0,22 (0,06–0,82)	0,024
	Не / <i>No</i>	53 (68,8)	4 (33,3)		
Употреба наркотика <i>Narcotics use</i>	Да / <i>Yes</i>	2 (2,6)	0 (0,0)	0,82 (0,03–18,28)	0,904
	Не / <i>No</i>	75 (97,4)	12 (100,0)		
Боравак у затвору <i>Prison sentence</i>	Да / <i>Yes</i>	2 (2,6)	0 (0,0)	0,82 (0,03–18,28)	0,904
	Не / <i>No</i>	75 (97,4)	12 (100,0)		
Анатомска локализација болести <i>Anatomical localization of the disease</i>	ПТБ1 / <i>PTB1</i>	72 (93,4)	12 (100,0)	0,52 (0,03–10,14)	0,671
	ЕПТБ2 / <i>EPTB2</i>	5 (6,6)	0 (0,0)		
Историја претходног лечења MDR TB <i>History of previous MDR TB treatment</i>	Новооболели / <i>Newly diagnosed</i>	23 (29,9)	2 (16,7)	2,13 (0,43–10,49)	0,352
	Претходно лечени / <i>Previously treated</i>	54 (70,1)	10 (83,3)		
Лабораторијска потврда болести <i>Laboratory confirmation of the disease</i>	Да / <i>Yes</i>	77 (100,0)	12 (100,0)	6,20 (0,12–326,95)	0,367
	Не / <i>No</i>	0 (0,0)	0 (0,0)		
Радиолошки налаз у време постављања дијагнозе <i>Radiological findings at the time of diagnosis</i>	Унилатерални плућни инфилтрат (са билатералним кавитарним лезијама) <i>Unilateral pulmonary infiltrate (with bilateral cavity lesions)</i>	19 (24,7)	10 (83,3)	0,06 (0,01–0,33)	0,001
	Билатерални плућни инфилтрат (без кавитета) <i>Bilateral pulmonary infiltrate (without cavities)</i>	58 (75,3)	0 (0,0)	75,00 (4,24–1326,54)	0,003
	Унилатерална кавитарна лезија <i>Unilateral cavity lesion</i>	29 (37,8)	2 (16,7)	3,02 (0,61–14,76)	0,172

	Обележје Characteristic	Излечени и завршили лечење Cured and treatment completed (n=77)	Умрли Died (n=12)	OR* (95% CI**)	P вредност P value
		N (%)	N (%)		
Микробиолошка дијагностика Microbiological diagnostics	Размаз спутума / Sputum smear	61 (79,2)	12 (100,0)	0,15 (0,01–2,65)	0,195
	Култура / Culture	75 (97,4)	12 (100,0)	1,21 (0,05–26,67)	0,905
	Гене Хперт/ХАИН / Gene Xpert/HAIN	0 (0,0)	2 (16,6)	0,03 (0,00–0,60)	0,023
HIV статус ³ HIV status ³	Позитиван / Positive	3 (3,9)	0 (0,0)	1,17 (0,05–24,14)	0,917
	Негативан / Negative	74 (96,1)	12 (100,0)		
Коморбидитети Comorbidities	Плућна обољења ⁴ / Pulmonary disease ⁴	21 (27,3)	10 (83,3)	0,07 (0,01–0,37)	0,002
	Обољења срца и крвних судова ⁵ Cardiovascular disease ⁵	7 (9,1)	5 (41,7)	0,14 (0,04–0,56)	0,005
	Дијабетес ⁶ / Diabetes ⁶	6 (7,8)	4 (33,3)	0,17 (0,04–0,72)	0,017
	Малигна обољења ⁷ / Malignant disease ⁷	2 (2,6)	3 (25,0)	0,08 (0,01–0,54)	0,009
Просечна брзина конверзије спутума Average time to sputum conversion		66,6 ± 10,1	87,6 ± 12,7	<0,001	
Просечна брзина конверзије културе Average time to culture conversion		76,5 ± 10,0	96,5 ± 10,4	<0,001	
Просечан број епизода претходних лечења Average number of previous treatment episodes		2,0 ± 0,9	3,0 ± 1,1	<0,001	
Просечно време до дијагнозе у данима Average time to diagnose in days		34,3 ± 12,4	79,0 ± 10,8	<0,001	
Просечан број хоспитализација Average number of hospitalizations		1,8 ± 0,7	2,2 ± 1,3	<0,001	
Просечна дужина трајања лечења Average treatment duration		246,4 ± 89,2	542 ± 189,2	<0,001	
Радиолошка регресија на крају лечења Radiological regression at the end of treatment		77 (100,0)	4 (33,3)	292,77 (14,48–5918,32)	p <0,001
Хируршко лечење Surgical treatment		1 (1,3)	1 (8,3)	0,14 (0,01–2,48)	0,182

¹ ПТБ – Плућна ТБ

² ЕПТБ – Ванплућна ТБ

³ Подаци о HIV статусу су расположиви од 2010. године

⁴ Хронична опструктивна болест плућа, астма и респираторна инсуфицијенција

⁵ Артеријска хипертензија, исхемијска болест срца и срчана инсуфицијенција

⁶ Сви типови дијабетеса

⁷ Свих локализација

* Однос шанси

** 95% Интервал поверења

¹ PTB – pulmonary TB

² EPTB – extrapulmonary TB

³ Data on HIV status have been available since 2010

⁴ Chronic obstructive pulmonary disease, asthma and respiratory insufficiency

⁵ Arterial hypertension, ischaemic heart disease and cardiac failure insufficiency

⁶ All types of diabetes

⁷ All localizations

* Odds ratio

** 95% confidence interval

Због малог броја оболелих од MDR TB који су умрли, није било изводљиво спровести мултиваријантну логистичку регресиону анализу.

Due to the small number of patients with MDR TB who died, a multivariate logistical regression analysis could not be conducted.

Дискусија

Међу оболелима од MDR TB запажен је доминантан удео мушкараца, што одговара глобалним подацима о TB и MDR TB [2] и подацима о TB и MDR TB у Европи [8], при чему је однос мушкараца и жена 2,1:1. У Азији су пријављени нижи односи између мушкараца и жена [9]. Просечна старост наших пацијената била је у складу са резултатима студија спроведених у Енглеској [10] и другим развијеним земљама [11], док је средња старост испитаника у студијама из Кеније [11] била нижа (25–34 године). Ради се о радно способној популацији која је због тешке болести привремено или трајно радно неспособна, што указује на велики друштвени значај ове болести.

Наши подаци показују да су оболели развили плућну MDR TB у просеку за 20% више него што је то случај на глобалном нивоу и у Европи [8]. Ниски нивои сумње клиничара, као и потешкоће у прибављању одговарајућег узорка за потврду, такође се пријављују као изазов у дијагностици ових форми болести [12]. Поред тога, неки од разлога за разлику у учесталости плућних форми у Србији у поређењу с другим земљама Европске уније (ЕУ) могу бити ниска преваленција HIV инфекције и доминантан удео мушкараца међу оболелима од TB уопште. Постоје докази да је вероватније да ће учесталост ванплућне форме болести бити већа код жена у поређењу с мушкарцима [13].

Поред тога, установили смо да је проценат претходно лечених случајева много виши (30%) него на глобалном нивоу [8]. Овакав резултат може указивати на чињеницу да у Републици Србији није било организованог лечења MDR TB, тако да су сви болесници који су дијагностиковани претходних година и били неуспешно лечени укључени у ову кохорту болесника [14].

Образовни статус пацијената са TB у нашем истраживању био је нижи од опште популације у Србији [15]. Нема података о образовном статусу оболелих од MDR TB у Европи. Ипак, велики број научних доказа указује на образовање као важну одредницу здравља и да је ниско образовање повезано са лошим здрављем, стресом и мањим самопоштовањем [16]. Већина пацијената у нашој студији је била незапослена, што одговара подацима из већине европских земаља [14].

Процент оболелих који употребљавају дуван и алкохол, као и HIV позитивних случајева био је у складу са резултатима пријављеним у Балканским земљама (искључујући Румунију када је у питању HIV/MDR TB са

Discussion

A predominant share of men has been observed among MDR TB patients, which is in line with global TB and MDR TB data [2] and TB and MDR TB data in Europe [8], with the ratio of men to women of 2.1:1. Lower ratios of male to female patients have been reported in Asia [9]. Average age of our patients was consistent with the results of studies conducted in England [10] and other developed countries [11], while the mean age of respondents in studies from Kenya [11] was lower (25-34 years). This is a working-age population that is temporarily or permanently disabled due to severe illness, indicating the great social impact of this disease.

Our data shows that patients developed pulmonary MDR TB in 20% more cases, on average, than is observed globally and in Europe [8]. The fact that clinicians rarely raise the suspicion of this form, as well as the difficulties in obtaining a suitable sample for confirmation, are also reported as challenges in diagnosing these forms of the disease [12]. In addition, some of the reasons for the differences in prevalence of pulmonary forms in Serbia relative to other European Union (EU) countries, may lie in the low prevalence of HIV infection and the predominant share of men among TB patients in general. There is evidence that the extrapulmonary form of the disease is likely to be more frequent in women compared to men [13].

In addition, we found a much higher percentage of previously treated cases (30%) than globally reported [8]. Such findings may indicate that there was no organized MDR TB treatment in the Republic of Serbia, so all patients who had been diagnosed in previous years and who were treated unsuccessfully were included in this patient cohort [14].

The educational status of TB patients in our study was lower than that of the general population in Serbia [15]. There is no information on the educational status of MDR TB patients in Europe. However, a large volume of scientific evidence points to education as an important determinant of health, and low education being associated with poor health, stress and lower self-esteem [16]. Most of the patients in our study were unemployed, which is in line with the data from most European countries [14].

The percentage of patients using tobacco and alcohol, as well as of HIV-positive cases, was in line with the results reported in the Balkan countries (excluding Romania when it comes to HIV/MDR TB with a significantly higher prevalence of MDR TB/HIV co-infection) [8, 17] and lower than HIV prevalence among MDR TB patients in EU countries [8].

значајно већом преваленцијом MDR TB/HIV коинфекције) [8, 17] и нижи од преваленције HIV-а међу оболелима од MDR TB у земљама ЕУ [8]. Студије спроведене у Африци и Азији откриле су много нижу преваленцију употребе дувана и алкохола и вишу преваленцију HIV инфекције међу оболелима од MDR TB (30–38%) [18, 19].

Стопа успеха лечења MDR TB лечених у Специјалној болници за плућне болести „Озрен” – Сокобања у посматраном периоду од једанаест година у Србији била је виша од стопе успеха лечења у ЕУ, али ипак испод глобалног циља од 90% [8]. Међутим, узевши у обзир стопу успеха лечења у Европском региону Светске здравствене организације која је међу раније леченим случајевима скоро два пута нижа у односу на стопу успеха лечења поновно лечених случајева у нашој земљи, реално је да смо веома задовољни нашим резултатима.

Идентификовали смо да је смртност статистички значајно била повезана са тежим пулмолошким, кардиолошким коморбидитетима, као и присуством дијабетеса и малигних болести међу оболелима од MDR TB у складу са многим другим истраживањима [20]. ХОБП је била најучесталија, а ово обољење и MDR TB имају заједничке факторе ризика као што су пушење, низак социоекономски статус и дисрегулација одбрамбених функција домаћина што доводи до синергистичког оштећења плућа, са интеракцијом на имунолошком и ћелијском нивоу која доводи до смањења ефикасности лечења, упорне инфективности и релапса (индикатор смањеног успеха лечења) [21]. Пацијенти са ХОБП често пате од стања као што су поремећени мукоцилијарни клиренс, дуготрајна терапија инхалационим кортикостероидима, што повећава потенцијалну могућност ТБ инфекције и активне болести. Студије из Шведске и Кине су идентификовале да пацијенти са ХОБП и са тешком опструкцијом имају упорну упалу дисајних путева и смањену одбрамбену функцију слузокоже, што предиспонира повећаној склоности ка инфекцији сојевима отпорним на лекове [22, 23].

Неке студије су идентификовале незапосленост [21] и миграције [22] као предикторе губитка из праћења због лошег придржавања лечењу. Иако није било страних испитаника у нашој студији, постоји могућност подрегистрације због недостатка осетљивог система надзора. Аутори из Уједињеног Краљевства указали су на последице губитака у праћењу оболелих од MDR TB на јавно здравље због могућег преноса болести и ризика од резистенције на лекове [23]. Слабости здравственог

Studies conducted in Africa and Asia found a much lower prevalence of tobacco and alcohol use and a higher prevalence of HIV infection among MDR TB patients (30-38%) [18, 19].

Treatment success rate in MDR TB patients treated at the Special Hospital for Pulmonary Diseases “Ozren” – Sokobanja in the observed eleven-year period in Serbia was higher than the treatment success rate in the EU, but still below the global target of 90% [8]. However, given the treatment success rate in the European region of the World Health Organization, which, in the population of previously treated patients, is almost two times lower than the treatment success rate of re-treated patients in our country, it is realistic to be very satisfied with our results.

We identified that the mortality was statistically significantly correlated with more severe pulmonary and cardiac comorbidities, as well as with the presence of diabetes and malignant diseases among MDR TB patients, which is in line with many other studies [20]. COPD was the most common, with this disease and MDR TB sharing common risk factors such as smoking, low socioeconomic status, and the dysregulation of host defence functions leading to synergistic lung damage, with interaction at the immune and cellular levels leading to reduced treatment effectiveness, persistent infectiousness and relapse (indicator of reduced treatment success) [21]. Patients with COPD often suffer from conditions such as impaired mucociliary clearance; prolonged treatment with inhaled corticosteroids increases the possibility of TB infection and active disease. Studies from Sweden and China found that COPD patients with severe obstruction have persistent respiratory inflammation and decreased mucosal defence function, predisposing them to an increased tendency for drug-resistant strain infection [22, 23].

Some studies identified unemployment [21] and migration [22] as predictors of loss from follow-up due to poor patient compliance. Although there were no foreign respondents in our study, there is a possibility of under-reporting due to the lack of a sensitive surveillance system. Authors from the United Kingdom pointed out the consequences that losing MDR TB patients to follow up could have on public health due to the possible transmission of the disease and the risk of drug resistance [23]. Healthcare system weaknesses have also been identified as contributing factors to poor treatment, as our study also found the time to diagnosis and treatment to be statistically significantly longer among the patients who died [24]. In addition, previous treatments were statistically significantly more frequent in patients in our study who died, which has been confirmed

система такође су идентификоване као фактори који доприносе лошијем лечењу, с обзиром да је дуже чекање на дијагнозу и лечење и код наших пацијената било идентификовано статистички значајно више међу умрлима [24]. Такође, претходна лечења су статистички значајно више забележена и код оболелих у нашој студији који су умрли, што је до сада много пута потврђено различитим студијама у различитим земљама [25]. То је једна од главних препрека контроли туберкулозе. Разлози за то су многоструки, како на нивоу пацијента тако и на нивоу здравственог система и друштвене заједнице. Пацијенти који се не придржавају терапије могу остати инфективни, имати повећан ризик од рецидива, морталитет од туберкулозе, као и повећану вероватноћу стечене резистенције на лекове [26]. Неколико студија је документовало факторе који су везани за пацијента као што су алкохолизам, злоупотреба супстанци [27], незапосленост, претходан боравак у затвору и бескућништво [28]. Последице прекида лечења и даље резистенције на лекове учиниле су директно опсервирано лечење високо приоритетном стратегијом за лечење ТБ и MDR ТБ. Директно опсервирано лечење (ДОТ) је најефикаснија стратегија широм света која има за циљ да пацијенти правилно узимају лекове [29]. Овај ниво неге, међутим, захтева већи обим посла и посвећеност оних који лече MDR ТБ у односу на лечење класичне ТБ и стога треба да буде заједничка одговорност друштва [27]. Правилна употреба подстицаја такође може побољшати придржавање терапији. Подстицаји за храну заједно са подршком социјалног радника побољшали су придржавање лечењу у Сингапуру [23], Русији [24] и многим другим земљама широм света [28, 29]. Слабости здравственог система су такође идентификоване као фактори који доприносе лошем клиничком менаџменту MDR ТБ, што доводи до неуспеха лечења (одсуство ажурираних клиничких смерница, неодговарајуће смернице или непоштовање смерница, лоша обука и надзор здравствених радника, лоша организација програма за ТБ) [30]. Скраћивање трајања лечења MDR ТБ заједно са лечењем тешких нежељених реакција такође је наглашено као фактор који може повећати придржавање лечењу [31]. Лечење MDR ТБ захтева продужену употребу више лекова и већина пацијената ће искусити потешкоће у толеранцији. Да би се избегли неспоразуми и неиспуњавање обавеза, пацијенти треба да буду добро информисани о режимима лечења како би могли да буду ангажовани као партнери који ће улагати у успех терапије заједно са здравственим радником [30–32].

many times so far by different studies in different countries [25]. This is one of the main obstacles to the containment of tuberculosis. The reasons for this are manifold, both at the patient level and at the healthcare system and community level. Patients who do not adhere to treatment may remain infectious, have an increased risk of relapse, mortality from tuberculosis, and an increased likelihood of acquired drug resistance [26]. Several studies have documented patient-related factors such as alcoholism, substance abuse [27], unemployment, previously served prison sentence, and homelessness [28]. The consequences of discontinuing treatment and further drug resistance have made directly observed treatment a high priority strategy for the treatment of TB and MDR TB. Directly observed treatment (DOT) is the most efficient strategy worldwide, aimed at ensuring that patients take their medications correctly [29]. This level of care, however, requires a greater scope of work and commitment from those who treat MDR TB compared to the treatment of classical TB and therefore should be the common responsibility of the society [27]. Proper use of incentives can also improve adherence to treatment. Food incentives, along with social worker support improved adherence to treatment in Singapore [23], Russia [24] and many other countries around the world [28, 29]. Healthcare system weaknesses have also been identified as factors contributing to poor clinical MDR TB management, leading to treatment failure (lack of updated clinical guidelines, inadequate guidelines or non-adherence to guidelines, poor training and supervision of healthcare professionals, poor organization of TB programs) [30]. Shortening the duration of MDR TB treatment along with the treatment of severe adverse reactions have also been highlighted as factors that can improve adherence to treatment [31]. Treatment of MDR TB requires prolonged use of multiple drugs and most patients will experience difficulties in tolerance. To avoid misunderstandings and failure to meet obligations, patients should be well informed about treatment regimens so that they can be engaged as partners to invest in the treatment success together with a healthcare professional [30-32].

Conclusion

The success of MDR TB treatment is very good. To maintain and further improve this success, it is necessary to focus interventions on resolving social issues and comorbidities among patients from risk groups associated with poor treatment outcomes, as well as on education of healthcare professionals related to establishing a suspicion of TB, its recognition and referral to specialized institutions for MDR TB diagnostics and treatment.

Закључак

Успешност лечења оболелих од MDR TB је веома добра. Да би се одржавала и даље побољшавала, потребно је усмерити интервенције на решавање социјалних проблема и коморбидитета међу оболелима који припадају ризичним групама повезаним са лошим исходима лечења, као и на едукацију здравствених радника везано за постављање сумње за ТБ, препознавање и упућивање у специјализоване установе за дијагностику и лечење MDR TB.

Литература / References

1. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO; c2014. 452p. Ref. No: WHO/HTM/TB/2014.11. ISBN: 978-92-4-154880-9
2. Rebić P, Kuruc V, Ćurčić R, Savić B. Priručnik za ambulantno lečenje obolelih od rezistentne tuberkuloze. [Handbook for ambulatory treatment of patients with multy-resistant tuberculosis]. Belgrade:Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2011. 69p. ISBN: 978-86-83607-62-4. Serbian
3. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. Geneva:WHO; c2019. 120p. Ref. No: WHO/CDS/TB/2019.7. ISBN: 978-92-4-155052-9.
4. World Health Organization. Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva: WHO; 2011. 44p. Ref. No: WHO/HTM/TB/2011.6. ISBN: 978-92-4-150158-3
5. Radosavljević-Ašić G, Rebić P, Pavlović S, Kuruc V, Savić B, Jevtović Đ, et al. Revidirano stručno metodološko uputstvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji. [Guidelines for tuberculosis management and control in the Republic of Serbia]. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2009. 90p. ISBN 978-86-83607-46-4. Serbian.
6. Savić B, Vuković D, Dakić I, Arandžević I. Vodič za mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze. [Guidelines for microbiological diagnostic of tuberculosis]. 3rd ed. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2015. 136p. ISBN 978-86-80152-02-8. Serbian.
7. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: WHO; c2014. 47p. Ref. No: WHO/HTM/TB/2013.2. ISBN: 978-92-4-150534-5
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; c2019. 284p. Ref. No: WHO/CDS/TB/2019.15. ISBN: 978-92-4-156571-4
9. Statistical Office of the Republic of Serbia. Population estimates [Internet]. c2024. Available from: <http://www.stat.gov.rs/oblasti/stanovnistvo/procene-stanovnistva/>
10. Balasubramanian R, Garg R, Santha T, Gopi PG, Subramani R, Chandrasekaran V, et. al. Gender disparities in tuberculosis: report from a rural DOTS programme in south India. *Int J Tuberc Lung Dis* 8: 2004; 8(3): 323–32. PubMed PMID: 15139471
11. Smith CM, Trienekens SCM, Anderson C, Lalor MK, Brown T, Story A, et al. Twenty years and counting: epidemiology of an outbreak of isoniazid-resistant tuberculosis in England and Wales, 1995 to 2014. *Euro Surveill.* 2017; 22(8): 30467. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.8.30467>
12. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Koseła M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Slump E, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12): 20432. PubMed PMID: 23557946

13. Enos M, Sitienei J, Ong'ang'o J, Mungai B, Kamene M, Wambugu J, et al. Kenya tuberculosis prevalence survey 2016: Challenges and opportunities of ending TB in Kenya. *PloS One*. 2018; 13(12): e0209098. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209098>
14. Lonnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-2050: cure, care, and social development. *Lancet*. 2010; 375(9728):1814–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60483-7)
15. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(2): 199–205. <https://doi.org/10.1086/380644>
16. Zhao JN, Zhang XX, He XC, Yang GR, Zhang XQ, Xin WG, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease in China. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0135205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135205>
17. Inghammar M, Ekblom A, Engström G, Ljungberg B, Romanus V, Lofdahl CG, et al. COPD and the risk of tuberculosis – A population-based cohort study. *PLoS One*. 2010; 5(4): e10138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010138>
18. Jenkins HE, Ciobanu A, Plesca V, Crudu V, Galusca I, Soltan V, et al. Risk factors and timing of default from treatment for non-multidrug-resistant tuberculosis in Moldova. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17(3): 373–80. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0464>
19. Chang KC, Yew WW. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: update 2012. *Respirology*. 2013; 18:8–21. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02257.x>
20. Hasker E, Khodjikhhanov M, Usarova S, Asamidinov U, Yuldashova U, van der Werf MJ, et al. Default from tuberculosis treatment in Tashkent, Uzbekistan; Who are these defaulters and why do they default? *BMC Infect Dis*. 2008; 8:97. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-97>
21. Miller AC, Gelmanova IY, Keshavjee S, Atwood S, Yanova G, Mishustin S, et al. Alcohol use and the management of multi drug resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16: 891–6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0795>
22. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. Barry P, Chen L, editors. 3rd ed. Oakland, CA: Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health; 2016. pp. 284–289.
23. Chua APG, Lim LKY, Ng H, Chee CBE, Wang YT. Outcome of a grocery voucher incentive scheme for low-income tuberculosis patients on directly observed therapy in Singapore. *Singapore Med J*. 2015; 56(5): 274–9. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015054>
24. Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard A, Taganova O, et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. *Scand J Caring Sci*. 2013; 27(1): 117–22. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2012.01009.x>
25. Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, Sinclair D, Volmink J. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 9: CD007952. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007952.pub3>
26. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016; 387(10024): 1211–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00151-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00151-8)
27. de Colombani P, Hovhannesyanyan A; Wolfheze Working Group on Social Determinants of TB and Drug Resistant TB. Social determinants and risk factors for tuberculosis in national surveillance systems in Europe. *Public Health Action*. 2015; 5(3): 194-201. <https://doi.org/10.5588/pha.15.0026>
28. UNAIDS/UNICEF/WHO. Global AIDS response progress reporting 2017. 1. HIV Infections. 2. Acquired immunodeficiency syndrome - prevention and control. 3. Program Evaluation. I. World Health Organization. II.UNAIDS. Geneva, Switzerland: WHO; 2018.
29. Nsagha DS, Pokam BT, Assob JCN, Njunda AL, Kibu OD, Tanue EA, et al. HAART, DOTS and renal disease of patients co-infected with HIV/AIDS and TB in the South West Region of Cameroon. *BMC Public Health*. 2015; 15: 1040a. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2331-z>

30. Stošić MB, Simić DM, Babić DD, Ristić L, Kuruc V. HIV prevalence, knowledge and self-perceived risk of HIV infection among tuberculosis patients in Serbia. *Cent Eur J Public Health*. 2019; 27(2): 99–105. <https://doi.org/10.21101/cejph.a4950>
31. Chen J, Cao W, Chen R, Ren Y, Li T. Prevalence and determinants of HIV in tuberculosis patients in Wuxi City, Jiangsu province, China: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS*. 2016; 27(13): 1204–12. <https://doi.org/10.1177/0956462415612618>
32. Dooley KE, Lahlou O, Ghali I, Knudsen J, Elmesssaoudi MD, Cherkaoui I, et al. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*, 2011; 11:140. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-140>



Примљено / Received

1. 2. 2024.

Ревидирано / Revised

20. 2. 2024.

Прихваћено / Accepted

21. 2. 2024.

Кореспонденција / Correspondence

Маја Стошић – Maja Stošić
maja_stosic@batut.org.rs