

Hiv en mortaliteit, autopsiestudies uit Oeganda

HIV and Mortality, autopsy studies from Uganda

Dr. J.A.G. Cox

Samenvatting

Op 14 november 2014 promoveerde mw. dr. J.A.G. Cox aan de Universiteit van Antwerpen op het proefschrift getiteld 'HIV and Mortality, Autopsy Studies from Uganda'. Het onderzoek werd verricht in het Instituut voor Tropische Geneeskunde in Antwerpen en het Infectious Diseases Institute, Makerere University in Kampala (Oeganda) onder begeleiding van promotor prof. dr. R. Colebunders. Hieronder worden de belangrijkste bevindingen van het proefschrift beschreven.

(*Tijdschr Infect* 2015;10(2):50-1)

Inleiding

Sinds 2003 is de beschikbaarheid van anti-retrovirale therapie (ART) in sub-Sahara Afrika (SSA) enorm toegenomen. Dat heeft er onder andere toe geleid dat de mortaliteit van hiv-geïnfecteerde patiënten gedaald is. Hiv is echter nog steeds een belangrijke doodsoorzaak met 1,2 miljoen doden in SSA in 2011.¹

Om de mortaliteit in hiv-geïnfecteerde patiënten te verminderen is onder andere betrouwbare kennis van de onderliggende doodsoorzaken noodzakelijk. Hiermee kan gezondheidsbeleid aangepast en geëvalueerd worden. Er zijn verschillende methoden beschikbaar om de doodsoorzaak vast te stellen, variërend van verbale autopsie - waarbij nabestaanden weken tot maanden na het overlijden geïnterviewd worden met behulp van een (gestandaardiseerde) vragenlijst - tot volledige histopathologische autopsie. Iedere methode heeft echter bepaalde beperkingen.

In het proefschrift beschrijven we de doodsoorzaken van hiv-geïnfecteerde volwassenen in Oeganda en bestuderen de acceptatie, betrouwbaarheid en uitvoerbaarheid van verschillende methoden die gebruikt kunnen worden om de doodsoorzaak vast te stellen.

Doodsoorzaken

Een volledige autopsie is de gouden standaard voor het vaststellen van de doodsoorzaak. Uit autopsie-studies van hiv-geïnfecteerden in SSA, uitgevoerd tussen 1993 en 2008, bleek dat tuberculose (TB) de belangrijkste ziekte en doodsoorzaak bij volwassenen is. De meerderheid van de sterfgevallen werd veroorzaakt door infecties, waarbij de longen en het centraal zenuwstelsel het vaakst betrokken waren.² Deze studies bevatten echter louter patiënten die niet behandeld werden met ART.

Wij verrichtten twee autopsiestudies in het Mulago-ziekenhuis in Kampala in 2009 en in 2013. Hierbij bleek dat respectievelijk 91% en 83% van de hiv-geïnfecteerde volwassenen aan een infectie overleden was. TB was de belangrijkste doodsoorzaak in beide studies. Het aantal patiënten dat behandeld werd met ART was respectievelijk 27% en 61% en het mediane CD4-aantal 50 en 47 cellen/mm³.^{3,4}

In een poliklinisch cohort keken we retrospectief naar de doodsoorzaak, vastgesteld door middel van statusonderzoek, van 1.028 hiv-geïnfecteerde volwassenen die overleden tussen januari 2002 en december 2012.

Correspondentie graag richten aan: dr. J.A.G. Cox, AIOS Interne Geneeskunde, afdeling Infectieziekten C5-P, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, e-mailadres: jankecox@xs4all.nl.

Belangenconflict/Financiële ondersteuning: er werd financiële steun verstrekt door de Vlaamse Interuniversitaire Raad (VLIR-UOS), de Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren, de KNCV Tuberculose fonds en Boehringer Ingelheim B.V.. Een reiskrediet werd toegekend door het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO). Een reis- en onderzoeksbeurs werd toegekend door Gilead-Accordia Global Health Foundation-IDSA-HIVMA.

Trefwoorden: autopsie, hiv, sub-Sahara Afrika.

Keywords: HIV, autopsies, sub-Saharan Africa.

Ontvangen 14 januari 2015, geaccepteerd 21 januari 2015.

In deze periode nam de proportie doden ten gevolge van overdraagbare ziekten en aids-gerelateerde maligniteiten af en de proportie doden ten gevolge van chronische en andere niet overdraagbare aandoeningen toe. Het percentage dat behandeld werd met ART steeg van 0% naar 61%. Ook in 2012 stierf echter de meerderheid aan een overdraagbare ziekte of aids-gerelateerde maligniteit (ongepubliceerde data).

Kortom, ondanks de toegenomen beschikbaarheid van ART sterft de meerderheid van de hiv-geïnfecteerde volwassenen in Oeganda nog steeds aan infecties, zowel in de klinische als poliklinische setting.

Methoden om de doodsoorzaak vast te stellen

Om de betrouwbaarheid van de klinische doodsoorzaak vast te stellen, vergeleken we deze met de autopsie-diagnose: slechts 12% van de autopsie-diagnoses was klinisch bevestigd, in 27% was er een hoge klinische verdenking en in 16% werd de diagnose klinisch overwogen. De belangrijkste redenen om een diagnose bij leven niet te overwegen waren een atypische ziekte-presentatie of meerdere diagnoses in één patiënt.⁴

Weigeren van een volledige autopsie door de naasten is een van de redenen dat er weinig autopsies verricht worden.⁵ In onze studie uit 2009 werd in 38% het verzoek om een volledige autopsie geaccepteerd. Het niet willen vertragen van de uitvaart was de belangrijkste reden om een autopsie te weigeren.⁶

Zelfs wanneer de nabestaanden volledige autopsies accepteren, zijn deze vanwege een gebrek aan middelen en/of geschoold personeel niet altijd veilig uitvoerbaar. Dat geldt zeker in een omgeving waar de prevalentie van aerogene pathogenen zoals *Mycobacterium tuberculosis* hoog is. Zodoende bestudeerden wij naaldautopsie, een alternatieve methode waarbij er blind en vervolgens op geleide van echografie naaldbiopsies genomen werden van verschillende organen. Het gebruik van postmortale naaldbiopsies werd eerder beschreven, met name bij kinderen en bij orgaanspecifieke vraagstellingen. Het gebruik van naaldbiopsies om de doodsoorzaak van hiv-geïnfecteerde volwassenen in SSA vast te stellen werd echter niet eerder beschreven.

De overeenstemming in doodsoorzaken tussen de blinde naaldautopsie en de volledige autopsie was 50% (95% betrouwbaarheidsinterval 40-59). Voor TB, de meest

voorkomende diagnose, was de overeenkomst significant hoger (71%, 95% BI 55-84). De toevoeging van echo leidde niet tot een significant betere overeenstemming.⁴ Ondanks een gebrek aan ervaring bij degenen die de naaldautopsies uitvoerden, werd er van de verschillende organen in 56-99% weefsel verkregen van voldoende kwaliteit voor nader histologisch onderzoek. Daarnaast was er sprake van een duidelijke leercurve bij de uitvoerders.⁷

Conclusie

De mortaliteit van hiv-geïnfecteerde patiënten in SSA is gedaald sinds de introductie van ART. De doodsoorzaken zijn echter grotendeels dezelfde gebleven, ten minste in de populaties die wij bestudeerden: de meerderheid van de patiënten overlijdt ook nu nog aan behandelbare, hiv-gerelateerde aandoeningen.

De klinische doodsoorzaak lijkt onbetrouwbaar. Dat is van belang bij de interpretatie van mortaliteitsdata die vaak hierop gebaseerd is. Daarnaast zullen ziekten die klinisch niet overwogen worden meestal onbehandeld blijven en kan informatie verkregen uit autopsie-studies empirische therapiekeuze beïnvloeden.

De acceptatiegraad van autopsies kan wellicht verhoogd worden indien tijdig om toestemming voor autopsie verzocht wordt en de autopsie op korte termijn plaatsvindt. Ten slotte lijkt naaldautopsie een redelijk betrouwbaar en praktisch uitvoerbaar alternatief voor volledige autopsie bij hiv-geïnfecteerde volwassenen.

Referenties

1. World Health Organisation (2013) Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. Geneva.
2. Cox JA, Lukande RL, Lucas S, et al. Autopsy causes of death in HIV-positive individuals in sub-Saharan Africa and correlation with clinical diagnoses. *AIDS Rev* 2010;12:183-94.
3. Cox JA, Lukande RL, Nelson AM, et al. An autopsy study describing causes of death and comparing clinico-pathological findings among hospitalized patients in Kampala, Uganda. *PLoS One* 2012;7:e33685.
4. Cox JA, Lukande RL, Kalungi S, et al. Needle autopsy to establish the cause of death in HIV-infected hospitalized adults in Uganda: a comparison to complete autopsy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67:169-76.
5. Burton JL, Underwood J. Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy. *Lancet* 2007;369:1471-80.
6. Cox JA, Lukande RL, Kateregga A, et al. Autopsy acceptance rate and reasons for decline in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *Trop Med Int Health* 2011;16:1015-8.
7. Cox JA, Lukande RL, Kalungi S, et al. Practice of percutaneous needle autopsy; a descriptive study reporting experiences from Uganda. *BMC Clin Pathol* 2014;14:44.