

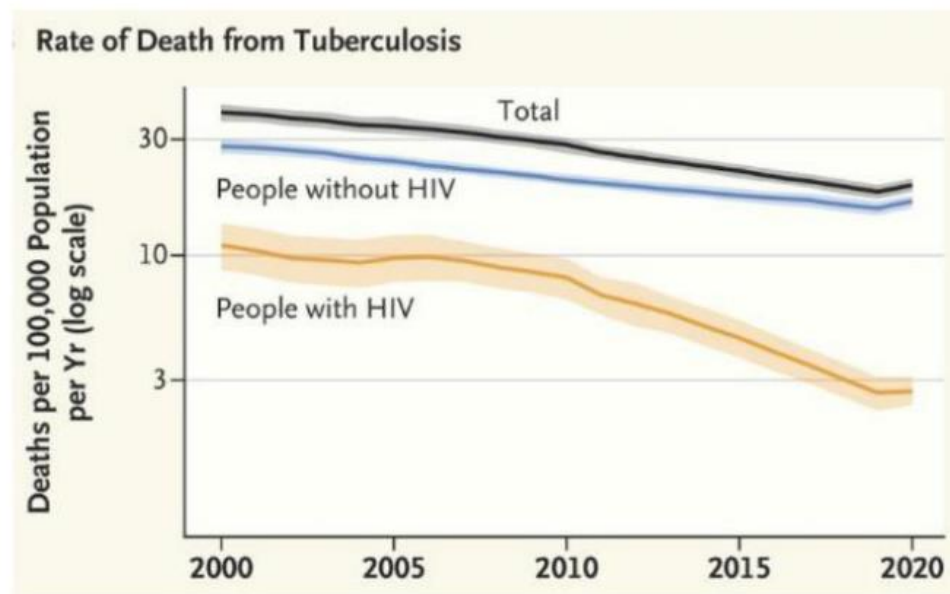
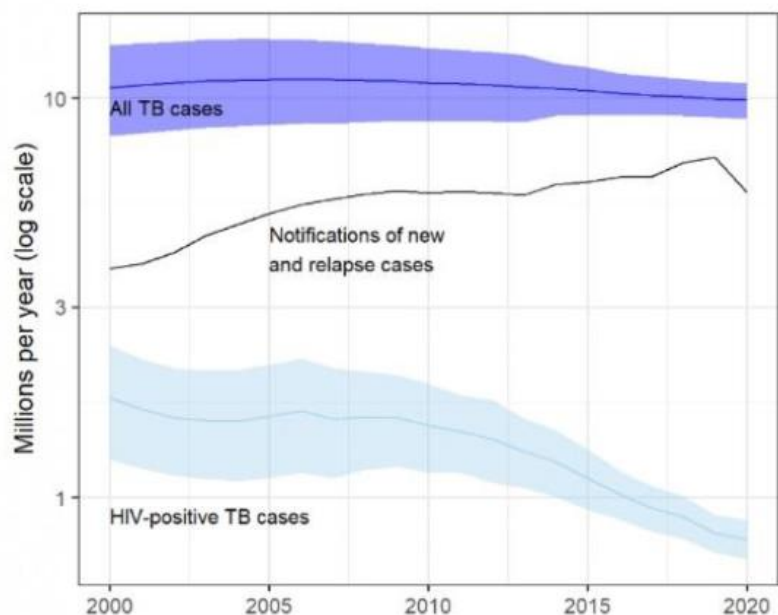
Ảnh hưởng của chủng Lao (*M. tuberculosis*) đến kiểu hình lâm sàng: Nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm

TS. Dư Hồng Đức

Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford, Việt Nam

Tháng 8, 2024

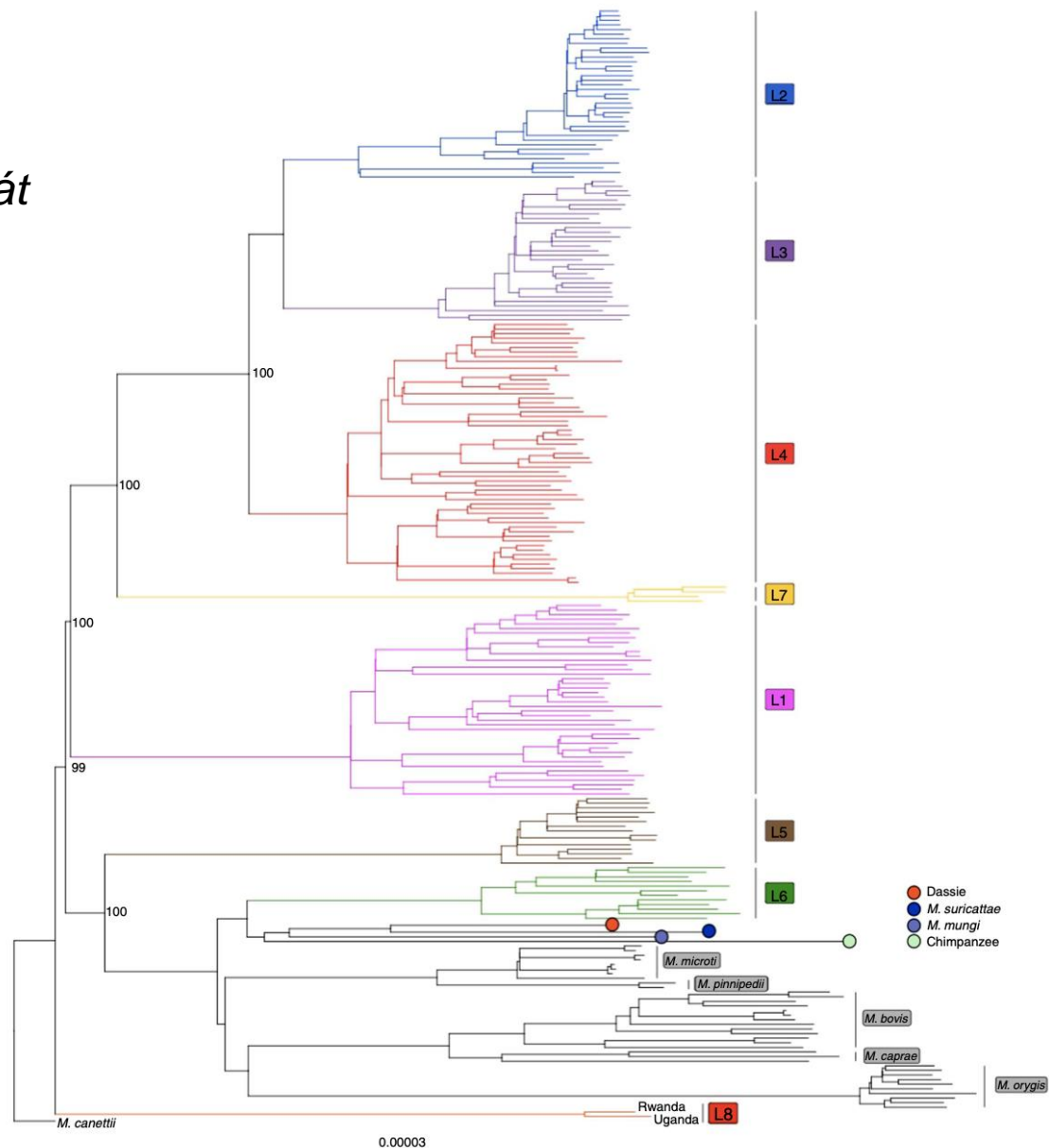
Bệnh lao (Tuberculosis) giành lại vị trí quán quân từ SARS-CoV-2



Mycobacterium tuberculosis ~ sát thủ tiềm ẩn

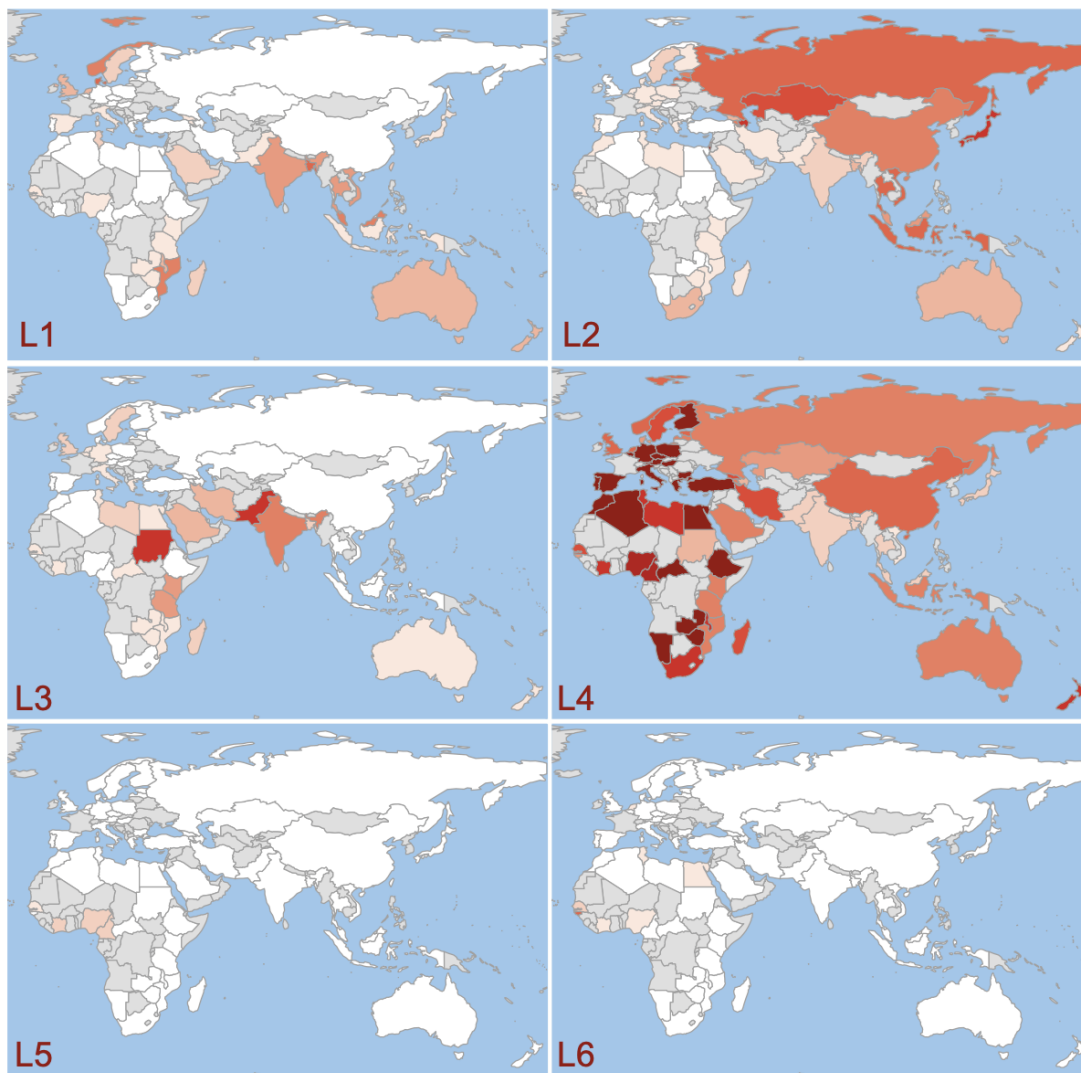
- Đa dạng chủng (lineages)
- 8 chủng lưu hành
- Lao phổi phổ biến nhất
- Có thể lan rộng và biểu hiện bất cứ đâu trên cơ thể

Ngabonziza. Nat Comms, 2020



Có nguồn gốc từ 250-1000 năm trước

- Lineage 1: nguồn gốc từ Đông Phi
- Lineage 2: nguồn gốc từ Đông Á (Bắc Kinh – Trung Quốc)





Association between *Mycobacterium tuberculosis* lineage and site of disease in Florida, 2009–2015



Marie Nancy Séraphin^{a,b,*}, Richard Doggett^c, Lori Johnston^d, Jose Zabala^d,
Alexandra M. Gerace^{a,b}, Michael Lauzardo^{a,b}

Relationship Between *Mycobacterium tuberculosis* Phylogenetic Lineage and Clinical Site of Tuberculosis

Eleanor S. Click,^{1,2} Patrick K. Moonan,² Carla A. Winston,² Lauren S. Cowan,² and John E. Oeltmann²

¹Epidemic Intelligence Service assigned to ²Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Relationship between *Mycobacterium tuberculosis* Genotype and the Clinical Phenotype of Pulmonary and Meningeal Tuberculosis [▽]

Guy Thwaites,^{1,2*} Maxine Caws,^{2,3} Tran Thi Hong Chau,^{2,4} Anthony D'Sa,⁵ Nguyen Thi Ngoc Lan,⁶
Mai Nguyet Thu Huyen,⁶ Sebastien Gagneux,^{7†} Phan Thi Hoang Anh,⁶ Dau Quang Tho,²
Estee Torok,^{2,3} Nguyen Thi Quynh Nhu,² Nguyen Thi Hong Duyen,² Phan Minh Duy,²
Jonathan Richenberg,⁵ Cameron Simmons,^{2,3} Tran Tinh Hien,⁴ and Jeremy Farrar^{2,3}

Association between *Mycobacterium tuberculosis* lineage and time to sputum culture conversion

E. S. Click,^{*†} C. A. Winston,[†] J. E. Oeltmann,[†] P. K. Moonan,[†] W. R. Mac Kenzie[†]

^{*}Epidemic Intelligence Service, and [†]Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

L2 và L4 > lao phổi (PTB) so với L1

L2 > lao phổi (PTB) so với L1, L3 và L4

TBM với L2 > bạch cầu (WCC) và thời gian khởi phát ngắn hơn

Thời gian chuyển đổi nuôi cấy đờm ngắn hơn ở L1 so với L2-4



Nguồn dữ liệu:

- Việt Nam: thử nghiệm lâm sàng và quan sát
 - 02TB
 - 05TB
 - 23TB
 - 26TB
 - 27TB
 - 28TB
 - 29TB
- Trung Quốc
 - Điều tra hiện mắc quốc gia, chỉ lao phổi
- Indonesia
 - Thử nghiệm lâm sàng về lao
 - Nghiên cứu quan sát về bệnh tiểu đường ở lao phổi
- Italy
 - Nghiên cứu trên tất cả bệnh nhân, chỉ lao phổi
- Peru
 - Nghiên cứu quan sát, chỉ lao phổi
- South Africa
 - Nghiên cứu lao phổi, không chọn lọc
- UK and Germany
 - Nghiên cứu trên quần thể, không chọn lọc

Quốc gia	Loại dữ liệu	N	Sai lệch
Germany	Nghiên cứu quần thể về bệnh lao ở Hamburg	673	Tăng bệnh lao phổi do dễ lấy mẫu
UK	Nghiên cứu quần thể về bệnh lao ở Birmingham	1653	Đại diện
Italy	Tất cả các mẫu lao phổi được phân lập từ bệnh nhân ở Milan	90	Chỉ lao phổi
South Africa	Nghiên cứu tỷ lệ kháng Bedaquiline ở bệnh nhân lao đa kháng thuốc MDR-TB	175	Tăng kháng rifampicin; chỉ có bệnh lao phổi
Vietnam 1	Nghiên cứu quan sát trên tất cả bệnh nhân lao phổi	1536	Chỉ lao phổi
Vietnam 2	Nghiên cứu quan sát trên bệnh nhân lao phổi đa kháng thuốc	257	Chỉ lao phổi đa kháng thuốc
Vietnam 3	Nghiên cứu quan sát lao phổi nhạy cảm với rifampicin	537	Chỉ lao phổi nhạy cảm với Rifampicin
Vietnam 4	Thử nghiệm lâm sàng với lao viêm màng não	370	Chỉ lao viêm màng não
Vietnam 5	Thử nghiệm lâm sàng với lao viêm màng não ở người nhiễm HIV	111	Chỉ lao viêm màng não; HIV+
Vietnam 6	Thử nghiệm lâm sàng với lao viêm màng não ở người không nhiễm HIV	105	Chỉ lao viêm màng não; HIV-
Indonesia 1	Thử nghiệm lâm sàng với lao viêm màng não	106	Chỉ lao viêm màng não
Indonesia 2	Nghiên cứu quan sát lao phổi, tăng đa kháng thuốc	765	Chỉ lao phổi; tăng lao đa kháng thuốc
China	Nghiên cứu tỷ lệ mắc lao phổi	5445	Chỉ lao phổi
Peru	Nghiên cứu quan sát về lao phổi	429	Chỉ lao phổi

Quốc gia	# Mẫu	L1	L2	L3	L4
All	12547	1024 (8%)	6477 (52%)	796 (6%)	3955 (32%)
China	5468	26	3865	3	1551
Vietnam	2916	693	1954	0	269
UK	1653	214	86	704	649
Indonesia	872	38	344	0	489
Germany	797	38	62	82	491
Peru	690	0	64	0	365
South Africa	176	3	94	2	76
Italy	96	12	8	5	65

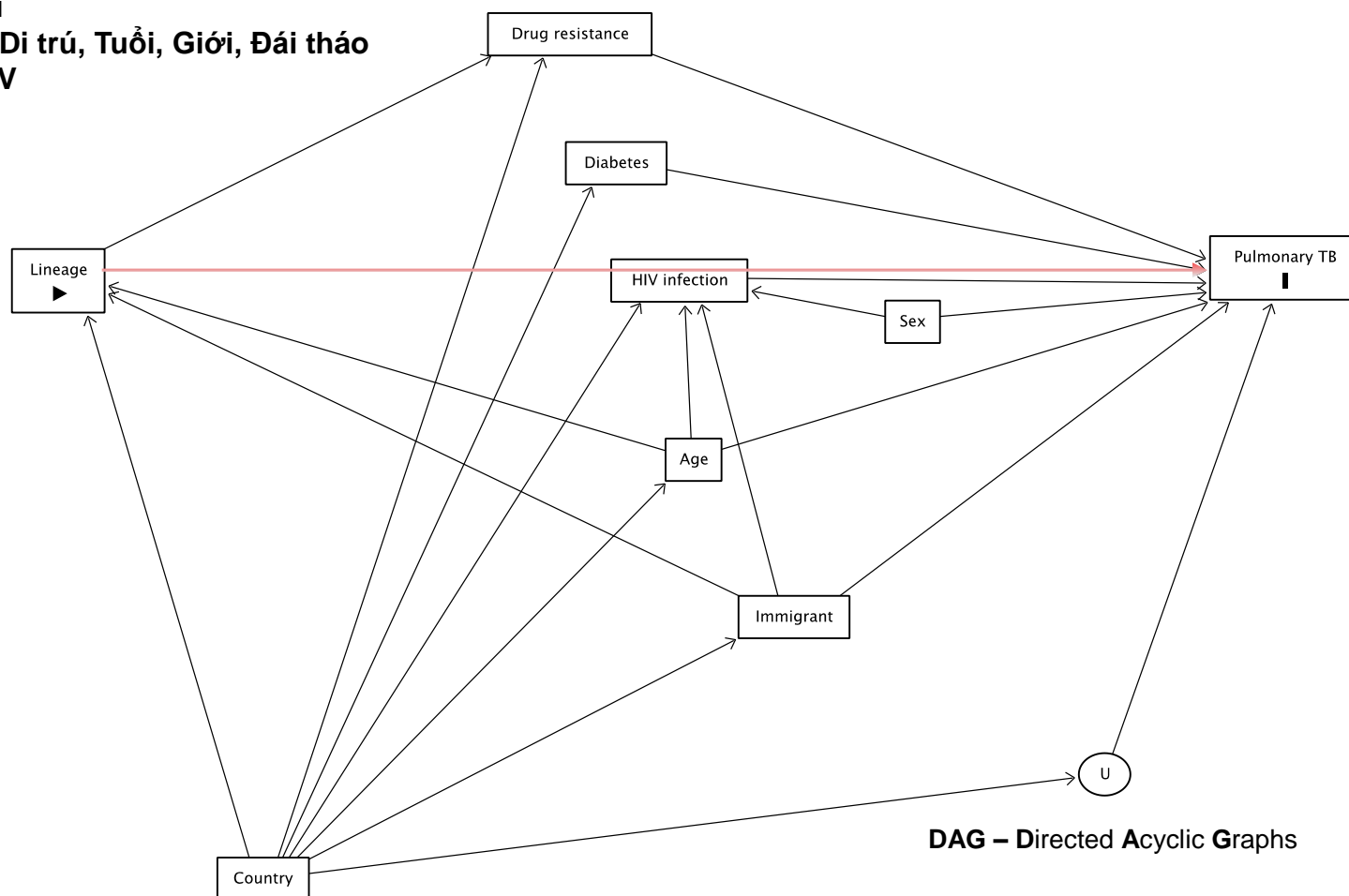
Ảnh hưởng của chủng lao đến lao phổi

Phơi nhiễm: Chủng lao

Trung gian: Kháng thuốc

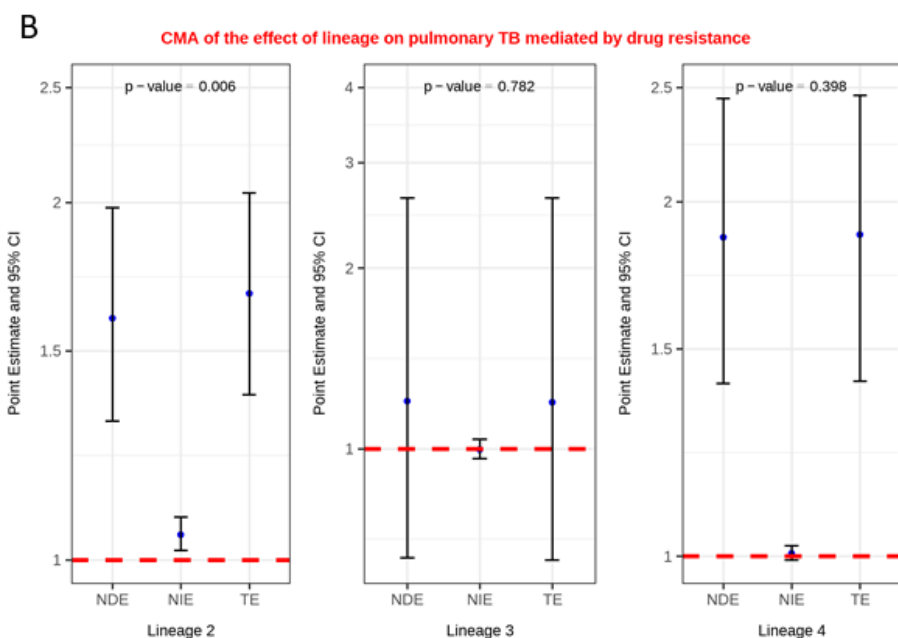
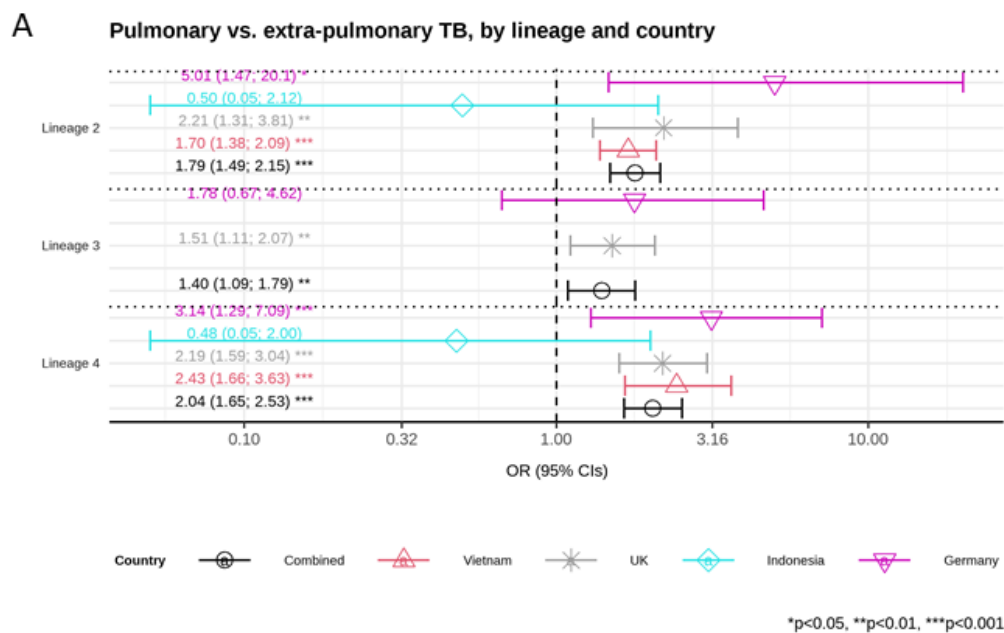
Kết cục: Lao phổi

Nhiều: Quốc gia, Di trú, Tuổi, Giới, Đái tháo đường, Nhiễm HIV



DAG – Directed Acyclic Graphs

Ảnh hưởng của chủng lao đến lao phổi

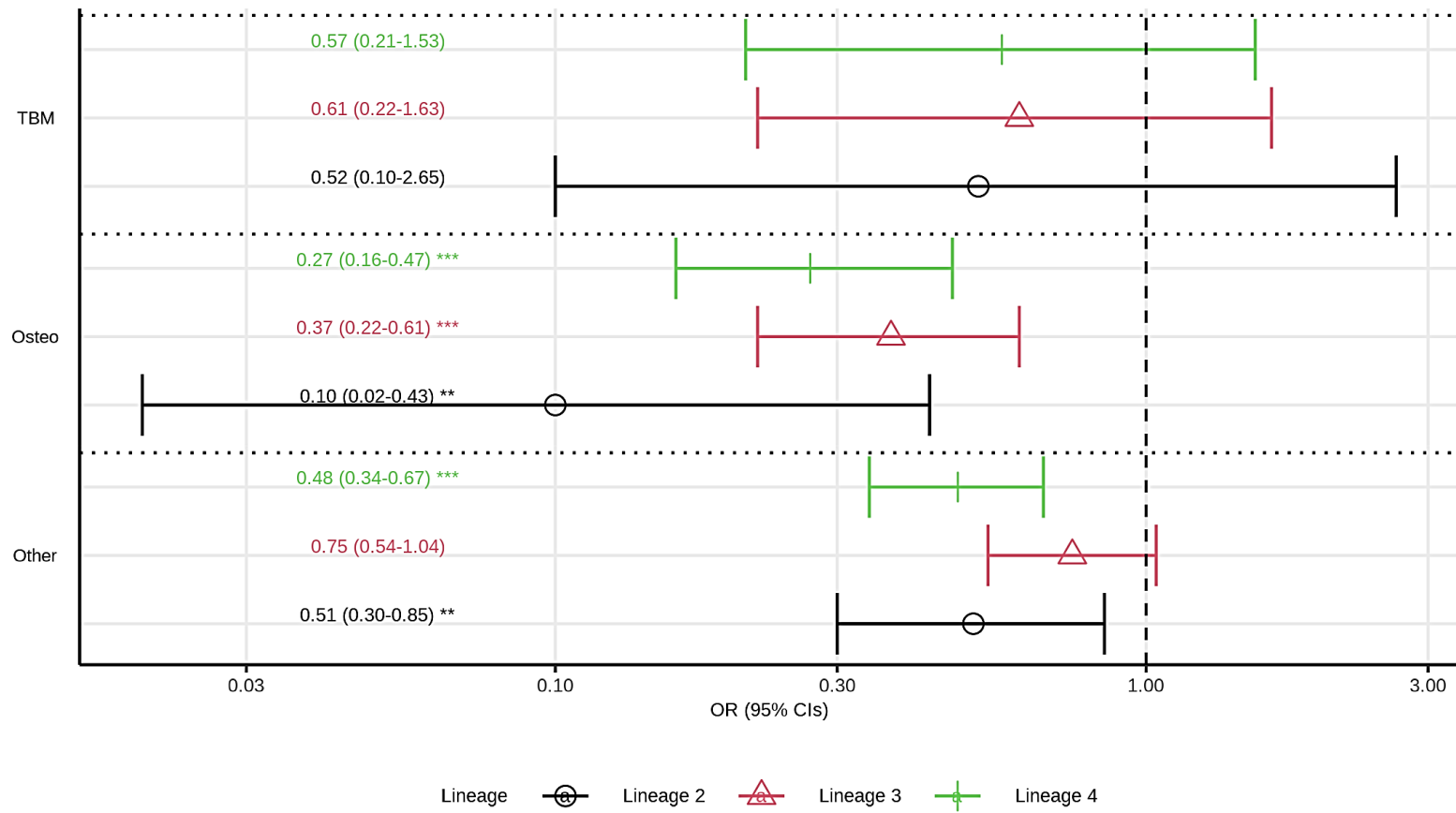


Logistic regression model controlling for sex, immigration status and country of data origin. 'Combined' refers to the pooled data from the named countries.

CMA: Causal mediation analysis.
 NDE: natural direct effect odds ratio; NIE: natural indirect effect odds ratio; TE: total effect odds ratio;
 Multi-variable models adjusted for country, immigration, and age are shown.

Ảnh hưởng của chủng lao đến lao ngoài phổi

Estimated odds ratio of different forms of EPTB compared to PTB, by lineage



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Multinomial, multivariable regression for pulmonary TB vs. three types of extra-pulmonary TB (TB meningitis, TB osteomyelitis, and other forms of extra-pulmonary TB), by lineage. I separately ran a Wald test on each of the comparisons – for lineages 2, 3 and 4 TB osteomyelitis was significantly less likely than ‘other’ forms of TB, compared to L1.

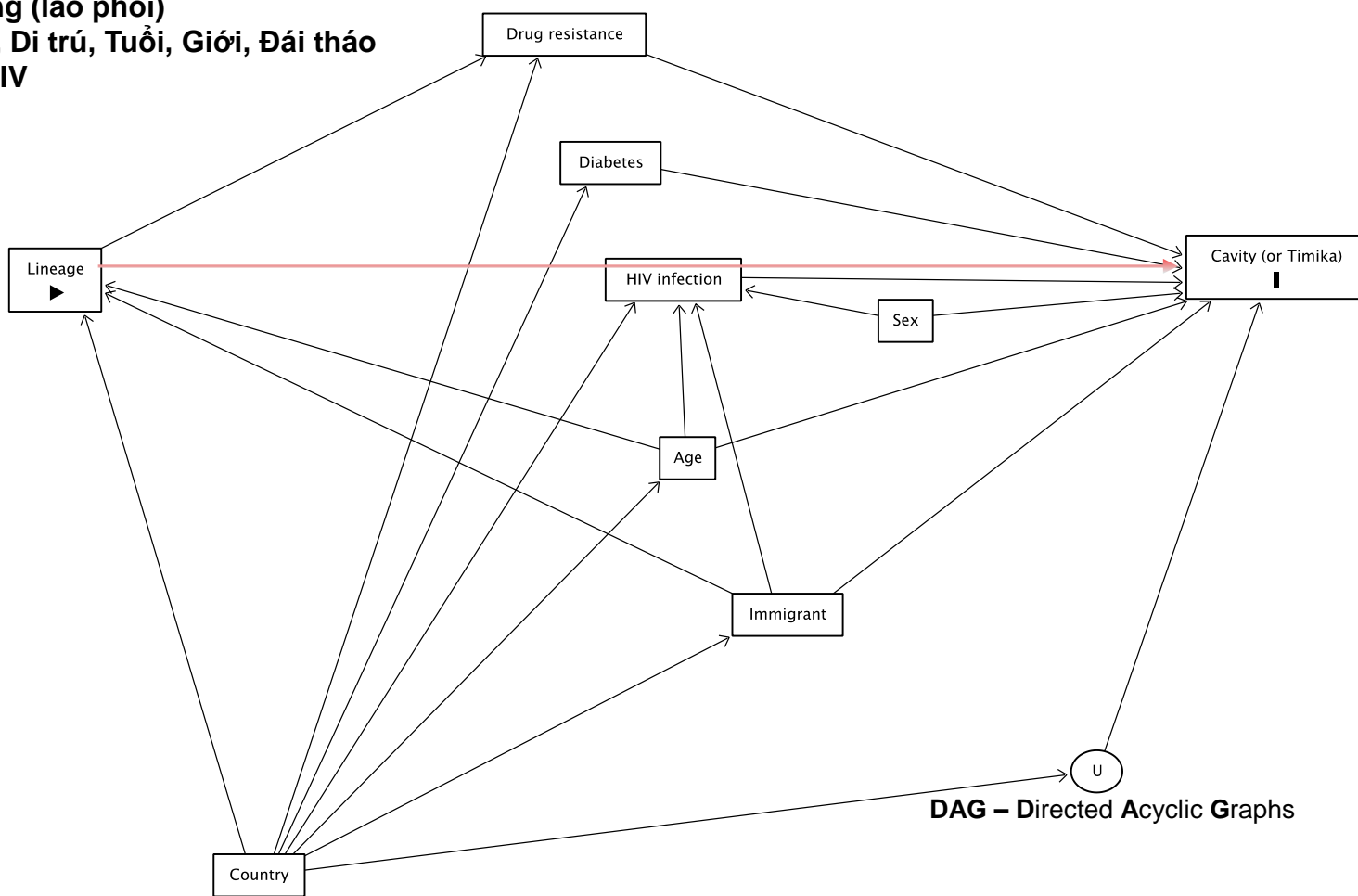
Ảnh hưởng của chủng lao đến tẠo hang (lao phổi)

Phơi nhiễm: Chủng lao

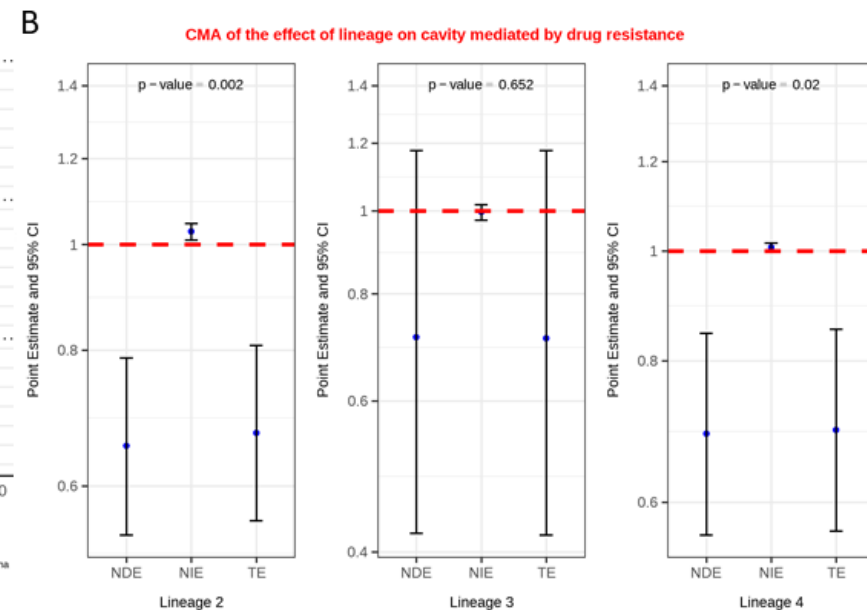
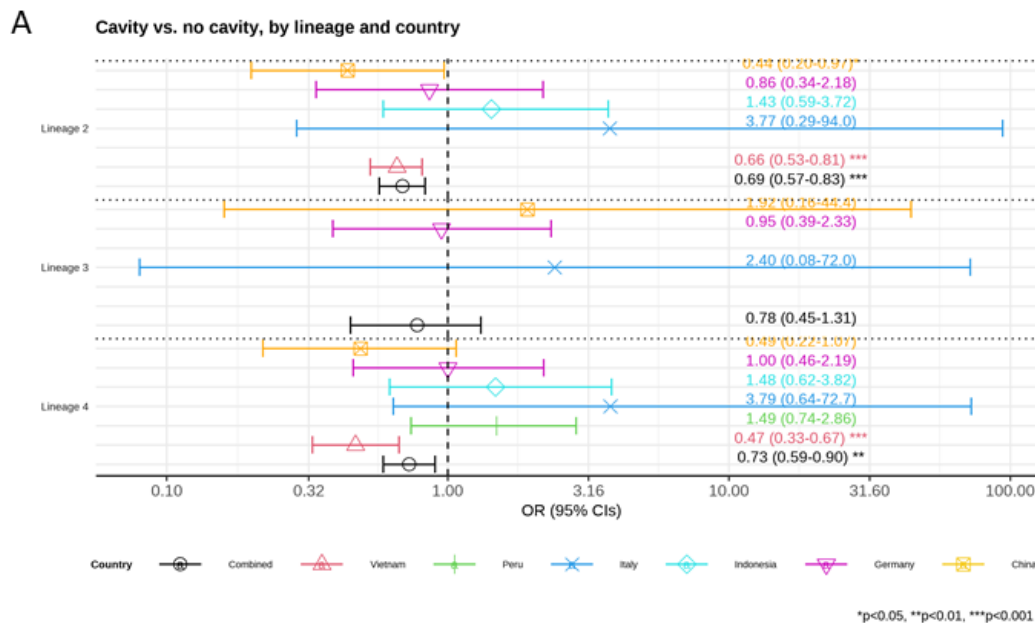
Trung gian: Kháng thuốc

Kết cục: Tạo hang (lao phổi)

Nhiều: Quốc gia, Di trú, Tuổi, Giới, Đái tháo đường, Nhiễm HIV



Ảnh hưởng của chứng lao đến tụt hang (lao phổi)



Logistic regression model for cavity vs. no cavity among patients with pulmonary TB. The model controls for sex, age, and country of data origin. 'Combined' refers to the pooled data from the named countries.

CMA: Causal mediation analysis.
 NDE: natural direct effect odds ratio; NIE: natural indirect effect odds ratio; TE: total effect odds ratio;
 Multi-variable models adjusted for country, immigration, and age are shown.

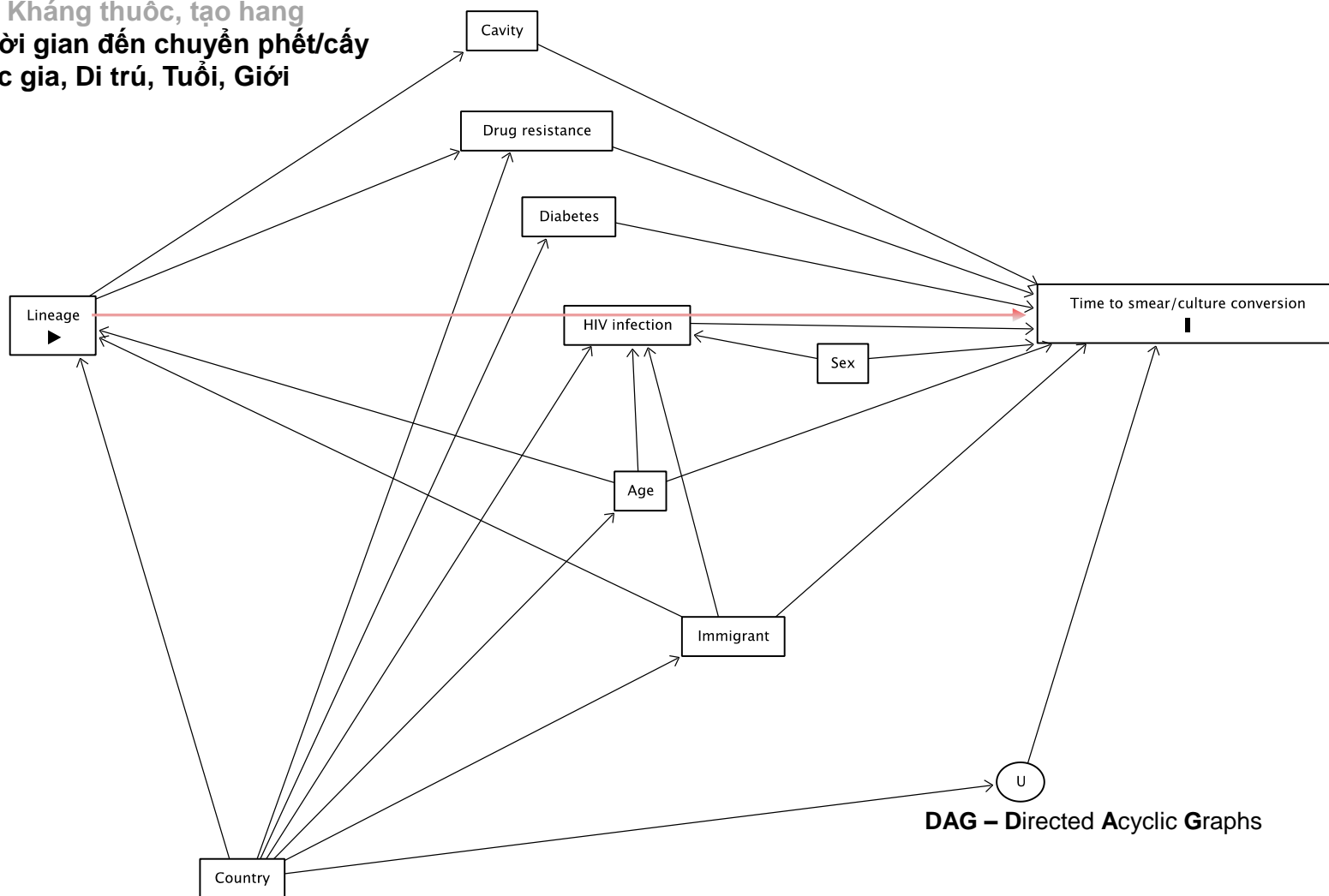
Ảnh hưởng của chủng lao đến thời gian đến chuyển âm soi/cấy

Phơi nhiễm: Chủng lao

Trung gian: Kháng thuốc, tạo hang

Kết cục: Thời gian đến chuyển phết/cấy

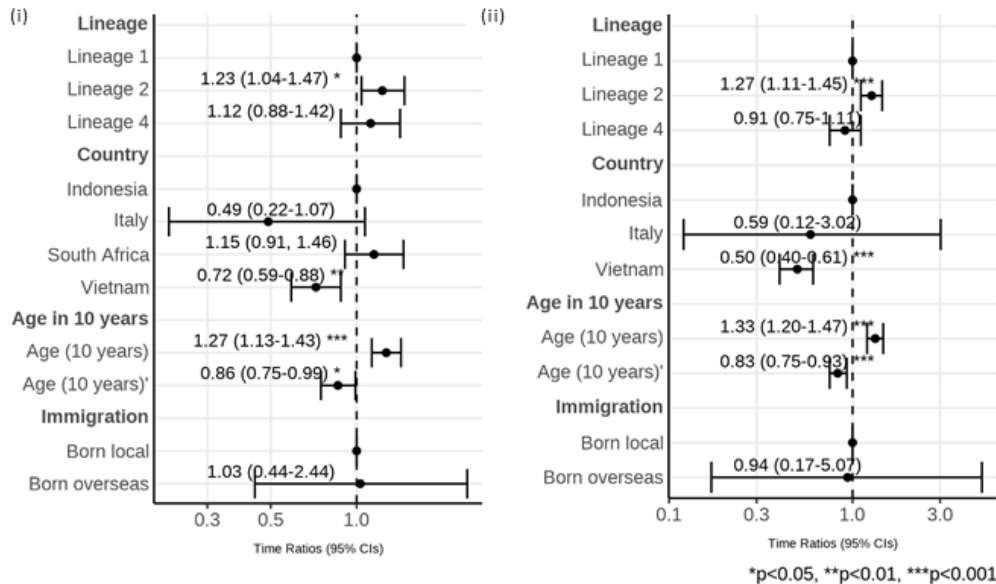
Nhiều: Quốc gia, Di trú, Tuổi, Giới



Ảnh hưởng của chủng lao đến thời gian đến chuyển âm soi/cấy

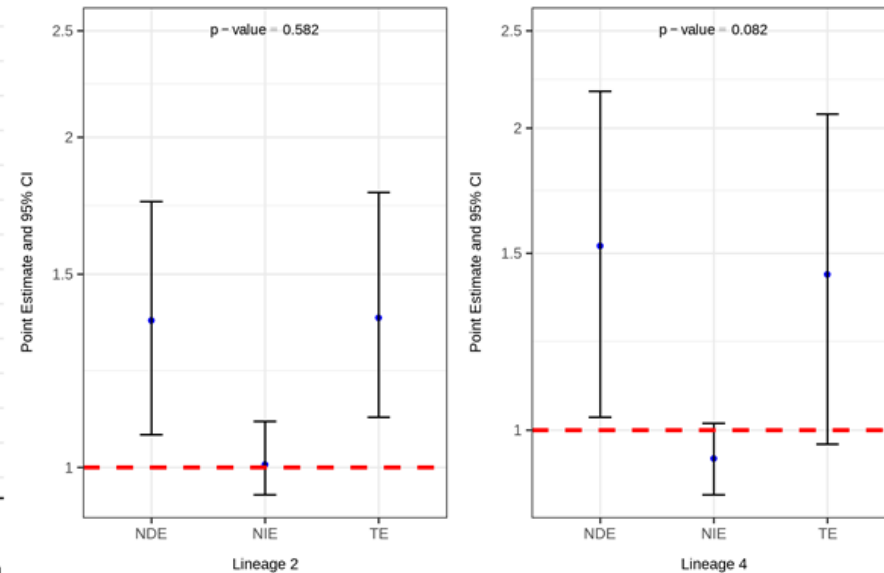
A

Estimated time ratios to (i) culture and (ii) smear conversion



B

CMA of the effect of lineage on time to culture conversion mediated by drug resistance and cavity



Interval censored regression using accelerated failure time models. Data from Indonesia, Italy and South Africa all had interval censored data whereas the data from Vietnam were binary (≤ 60 days or >60 days). The Vietnamese data were therefore converted to interval data (" ≤ 60 " if ≤ 60 ; and " >60 " if >60). All variables from the multi-variable model are shown.

CMA: Causal mediation analysis.
 NDE: natural direct effect odds ratio; NIE: natural indirect effect odds ratio; TE: total effect odds ratio;
 Multi-variable models adjusted for country, immigration, and age are shown.

Phát hiện:

- L1 ảnh hưởng đến lao ngoài phổi (EPTB)
- L1 có nhiều khả năng tạo hang hơn khi dẫn đến lao phổi (PTB)
- L2 ảnh hưởng đến cả lao phổi và tạo hang do lao phổi vừa độc lập (ảnh hưởng trực tiếp) và lan truyền qua tình trạng kháng thuốc (ảnh hưởng gián tiếp).

Phiên giải:

- L1 gây tạo hang để bù đắp cho ưu thế nó gây ra lao ngoài phổi
- Tình trạng kháng thuốc tại vùng khu vực L2 lưu hành cần đáng lưu tâm trong việc dự phòng, kiểm soát và điều trị bệnh lao, đặc biệt là lao phổi.

Acknowledgements



OUCRU

Ronald Geskus
Thuong Nguyen Thuy
Thuong
Timothy Walker
Guy Thwaites
Van Le Hong
Nhat Le Thanh Hoang

CDC China

Yanlin Zhao

Indonesia

Reinout van Crevel
Dyshelly Nurkartika
Lidya Chaidir

Milan

Daniela Cirillo
Luigi Ruffo
Codecasa
Arash Ghodousi

Germany

Stefan Niemann
Roland Diel

NICD South Africa

Shaheed Vally
Omar

UKHSA

Martin Dedicoat
Grace Smith
Esther Robinson

Peru

Louis Grandjean
Sakib Rokadiya
Arturo Torres Ortiz

