

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Febbraio 2004

numero 2

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

La tubercolosi (seconda parte)

TRATTAMENTO

G. Bartolozzi

Tuberculosis (part two)

Key words: Tuberculosis, Antitubercular drugs, Drug resistance, Latent infection, Directly observed therapy, Isoniazid, Rifampicin, Extrapulmonary tuberculosis

Abstract This second part of the review on tuberculosis covers the diagnosis of latent tuberculosis infection, including the tuberculin skin test and interferon γ release assays (IGRA). It discusses the standard WHO-recommended treatment regimens, including initial intensive and continuation phases, directly observed therapy (DOT), dosing and adverse reactions of first-line and reserve antitubercular drugs, extrapulmonary tuberculosis management, and special considerations for pregnant women, breastfeeding mothers, and patients with hepatic or renal impairment.

Leggi la prima parte (M&B Pagine Elettroniche Gennaio 2004)

DIAGNOSI D'INFEZIONE LATENTE

Fin dall'inizio del 900 l'intradermoreazione alla tubercolina è servita per porre diagnosi d'infezione tubercolare: la prova dal 1939 viene eseguita con l'iniezione del derivato proteico purificato (PPD), una formulazione ben standardizzata. Questa prova rappresenta un elemento essenziale per la diagnosi di infezione tubercolare latente da *Mycobacterium tuberculosis*. Questa prova tuttavia ha delle limitazioni, fra le quali la bassa sensibilità nei pazienti immuno-compromessi e la cross-reattività con il vaccino di Calmette-Guerin e con i micobatteri. Essa inoltre richiede che il paziente ritorni dal medico dopo 48-72 ore per la lettura della prova.

Una prova (sangue intero) sulla liberazione di interferon γ (IGRA), analogamente a quanto avviene con la prova cutanea alla tubercolina, misura l'immunità cellulomediata (ritardata) alla tubercolina. La correlazione fra IGRA e intradermoreazione alla tubercolina è bassa: anche le risposte IGRA sono diminuite nei pazienti HIV-positivi, ma esse possono essere utili nella dimostrazione delle infezioni latenti in alcune popolazioni a rischio (per esempio fra immigrati da Paesi con alta incidenza di tubercolosi). Sebbene la IGRA sia meno sensibile e meno specifica dell'intradermoreazione alla tubercolina, le risposte sono meno influenzate dalla precedente vaccinazione con BCG. Un'altra prova immuno-enzimatica (ELISPOT) è stata di recente approntata: essa è relativamente sensibile e specifica nella dimostrazione dell'infezione latente da *Mycobacterium tuberculosis*.

L'obiettivo del trattamento è quello di assicurare la guarigione senza ricadute, di prevenire la morte, di fermare la trasmissione dell'agente infettivo e di prevenire l'insorgenza della farmaco-resistenza. Il *Mycobacterium tuberculosis* può rimanere dormiente per lunghi periodi di tempo. Il numero di bacilli tubercolari varia ampiamente a seconda del tipo di lesioni: più larga è la popolazione batterica e maggiore è la probabilità che mutanti naturalmente resistenti siano presenti anche prima che inizi il trattamento farmacologico. E' richiesto sempre un trattamento con una combinazione di farmaci: un trattamento con un solo farmaco non deve essere più intrapreso e un singolo farmaco non deve essere aggiunto a un regime terapeutico che abbia fallito.

Quasi tutti i regimi raccomandati hanno due fasi: la **prima fase** deve essere particolarmente intensa allo scopo di uccidere i bacilli in rapida moltiplicazione e quelli semidormienti; questo tipo di trattamento accorcia la durata dell'infettività con una rapida conversione dell'esame dell'escreato e della coltura dopo 2-3 mesi di trattamento, nella maggioranza dei casi (80-90%). In questa fase sono necessari almeno due farmaci, l'isoniazide e la rifampicina. La pirazinamide, data nella fase intensiva iniziale permette di ridurre la durata del trattamento da 9 a 6 mesi, ma non offre benefici quando data nel secondo mese di cura a pazienti con tubercolosi farmaco-sensibile. L'aggiunta di etambutolo migliora la cura quando vi sia una resistenza iniziale o quando il numero dei batteri sia elevato.

Non è possibile sapere mai quali pazienti prenderanno i farmaci secondo le regole prescritte, per cui solo la **diretta osservazione** ci può assicurare dell'esattezza del trattamento, specialmente negli adolescenti e nei giovani adulti. Il trattamento direttamente osservato (DOT), nel quale l'infermiere o il medico controlla che ogni dose di farmaco sia inghiottita dal paziente, è l'unico che possa assicurare alte percentuali di completamento delle cure, che riduca lo sviluppo della farmaco-resistenza acquisita e che prevenga le ricadute. I familiari non si sono dimostrati affidabili per assicurare il completamento del trattamento.

La **fase successiva** elimina la maggior parte dei bacilli rimasti in vita e riduce il numero dei fallimenti e delle ricadute. All'inizio della seconda fase il numero dei bacilli è basso e bassa è anche la possibilità di selezionare mutanti resistenti: per questo è necessario un minor numero di farmaci.

REGIMI STANDARD DI TRATTAMENTO

L'OMS ha raccomandato i regimi di trattamento riportati nella tabella 1.

Categoria	Pazienti	Trattamento iniziale [°]	Trattamento di continuazione [°]
I	Nuovi casi di tubercolosi polmonare, escreato-positiva o grave tubercolosi extrapulmonare o grave tubercolosi polmonare escreato-negativa e grave malattia contemporanea da HIV	2 mesi H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ o 2 mesi H ₃ R ₃ Z ₃ S ₃ 2 mesi HRZE o 2 mesi HRZS	4 mesi H ₃ R ₃ 4 mesi HR 6 mesi HE*
II**	Tubercolosi polmonare escreato-positiva già trattata; fallimento del trattamento; trattamento dopo sospensione	2 mesi H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ S ₃ /1 mese H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ 2 mesi HRZES/1 mese HRZE	5 mesi H ₃ R ₃ E ₃ 5 mesi HRE
III***	Nuovi casi di tubercolosi polmonare escreato-negativa o forme meno gravi di tubercolosi extrapulmonare	2 mesi H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃ 2 mesi HRZE	4 mesi H ₃ R ₃ 4 mesi HR 6 mesi HE*

[°] I numeri sotto le lettere si riferiscono alle dosi per settimana; quando non c'è il numero al di sotto delle lettere s'intende una somministrazione giornaliera. H = isoniazide; R = rifampicina; Z = pirazinamide; S = streptomina; E = etambutolo.

* La fase di continuazione del trattamento di 6 mesi di HE ha una maggiore percentuale di insufficienze e di ricadute del trattamento continuativo di 4 mesi con HR: può essere usata per pazienti non fissi come residenza e per quelli che abbiano un limitato accesso ai servizi. Il regime HE può essere usato insieme con il trattamento antiretrovirale di pazienti HIV-positivi.

** Il trattamento si deve basare sulle prove di sensibilità.

*** L'OMS indica di non usare l'etambutolo nella fase iniziale della categoria III, se il paziente non ha caverne, se la tubercolosi è escreato-negativa o se si sa che il paziente ha bacilli sensibili o per bambini piccoli con tubercolosi primaria.

Per alcune forme di tubercolosi, come la meningite, la tubercolosi disseminata e la tubercolosi della colonna con interessamento neurologico, è spesso raccomandata una fase di continuazione del trattamento complessivi per 7-10 mesi con isoniazide e rifampicina.

Ci sono leggere differenze nei trattamenti degli USA CDC, della British Thoracic Society e dell'OMS, sia per quanto riguarda le dosi dei farmaci, che il ritmo e la durata del trattamento. Nella tabella 2 e 3 sono riportate le raccomandazioni sulle dosi e sul monitoraggio.

TUBERCOLOSI EXTRAPULMONARE

Nella maggior parte dei pazienti con tubercolosi extrapulmonare sono presenti pochi microrganismi. In generale i regimi usati per la tubercolosi polmonare vanno bene per la tubercolosi extrapulmonare.

L'OMS raccomanda di classificare i pazienti in gravi e non gravi.

Le forme gravi includono la tubercolosi meningeale e del sistema nervoso centrale, la tubercolosi della colonna vertebrale, la tubercolosi addominale, i versamenti pleurici bilaterali, il versamento pericardio, la tubercolosi delle ossa e delle articolazioni che interessano più di una sede. L'OMS raccomanda il trattamento I per le forme gravi e quello III per le forme non gravi.

Farmaco	Via	Azione	Dose giornaliera			Dose bisettimanale			Dose trisettimanale		
			Bambini	Adulti	Massimo	Bambini	Adulti	Massimo			
Isoniazide	Orale o IM	Battericida	5-10 mg/kg	5 mg/kg	300 mg	15 mg/kg	15 mg/kg	900 mg	10 mg/kg	10 mg/kg	900 mg
Rifampicina	Orale o IM	Battericida	10-20 mg/kg	600 mg	600 mg	10-20 mg/kg	600 mg	600 mg	10-20 mg/kg	600 mg	600 mg
Pirazinamide	Orale	Battericida	20-30 mg/kg	1,5-2 g		50 mg/kg	2,5 g		35 mg/kg	2-2,5 g	
Etambutolo	Orale	Battericida	15-25 mg/kg	15-25 mg/kg	2,5 g	30-50 mg/kg	45 mg/kg		30-50 mg/kg	30 mg/kg	
Streptomina	IM, EV	Battericida	15-30 mg/kg	15 mg/kg	1 g	15 mg/kg	15 mg/kg	1 g	15 mg/kg	15 mg/kg	1 g
Tioacetazone	Orale	Battericida	2 mg/kg	150 mg	?	?	?	?	?	?	?

Farmaci	Principali reazioni avverse	Monitoraggio raccomandato	Commenti
Isoniazide	Aumento degli enzimi epatici; epatite; neuropatia periferica negli adulti; effetti sul SNC; aumentata concentrazione di fenitoina; interazione con il disulfiram.	Prove di funzionalità epatica (se i valori non sono anormali).	Gli antiacidi contenenti alluminio riducono l'assorbimento; la piridossina può ridurre la neurite periferica e gli effetti sul SNC nell'adulto; può essere usata negli alcolisti, nelle donne in gravidanza e nei pazienti malnutriti.

Rifampicina	Epatite, febbre, trombocitopenia, sindrome influenza-simile. Abbassa la concentrazione di molti farmaci, compreso il metadone, il warfarin, i contraccettivi orali, gli agenti ipoglicemici orali, la teofilina, il dapson, il ketoconazolo, gli inibitori delle proteasi e gli inibitori non nucleosidici della reverse transcriptasi.	Prove di funzionalità epatica (se i valori non sono normali)	Colorazione arancione delle secrezioni, urine, lacrime e lenti a contatto. I pazienti trattati con metadone necessitano di dosi più alte (del 50%) per evitare la sindrome da sospensione. L'interazione con molti altri farmaci porta ad abbassare le concentrazioni di uno o di ambedue. Può rendere più difficile il controllo del glucosio nel diabete. Le donne debbono essere avvertite di usare i contraccettivi di barriera e non gli orali. Controindicata nei pazienti che assumono inibitori delle proteasi e inibitori non nucleosidici della reverse transcriptasi.
Pirazinamide	Sintomi gastrointestinali; epatotossicità; iperuricemia; artralgie; raramente gotta; esantema.	Prove di funzionalità epatica (se i valori non sono normali)	Può complicare il trattamento del diabete mellito; l'iperuricemia può essere usata come indice di compliance. L'aumento di acido urico è da trattare solo se è sintomatico.
Etambutolo	Diminuisce la discriminazione dei colori rosso-verde.	Valutare mensilmente la valutazione dei colori e l'acutezza visiva.	Neurite ottica a volte unilaterale. Valutare gli occhi separatamente. Se possibile evitarne l'uso nei bambini troppo piccoli che non possono essere sottoposti alle prove della visione.
Streptomicina	Tossicità auditiva e renale; ipopotassiemia; ipomagnesemia	Audiometria, funzione renale e degli elettroliti.	Ultrasuoni e compresse calde possono ridurre il dolore e l'indurimento nella sede d'iniezione.
Tioacetazone	Esantemi e reazioni da ipersensibilità come l'eritema multiforme e la sindrome di Stevens-Johnson; sintomi gastrointestinali; epatite.	Osservazione stretta delle reazioni cutanee.	Da non usare nei pazienti HIV-positivi. Se si sviluppa un rash non aumentare le dosi.

Gli steroidi vanno usati quando vi siano estesi versamenti pleurici, pericardici, meningite, soprattutto se con alterazioni neurologiche, poiché questi farmaci possono ridurre la morbilità e la letalità in questi casi.

TRATTAMENTO NELLE DONNE IN GRAVIDANZA E NELLE DONNE CHE ALLATTANO

L'isoniazide, la rifampicina, la pirazinamide e l'etambutolo non sono teratogeni: l'OMS ne raccomanda l'uso anche nelle donne in gravidanza. La tubercolosi attiva nella donna in gravidanza deve essere trattata perché la malattia non trattata è più pericolosa per la madre e per il feto degli stessi farmaci. Tuttavia alcuni farmaci "di riserva" possono essere più tossici (vedi tabella 4) per cui i rischi e i benefici di questi farmaci debbono essere valutati per ogni singolo caso e in qualche occasione l'uso dei farmaci di riserva deve essere rimandato.

La maggior parte dei farmaci antitubercolari può essere usato durante l'allattamento. Mancano dati per l'etionamide. Le concentrazioni dei farmaci antitubercolari nel latte umano sono troppo basse per prevenire o trattare la tubercolosi del lattante. Se la tubercolosi è sospettata anche nel neonato, egli deve essere trattato.

Trattamento di pazienti con malattia del fegato

L'epatite indotta dai farmaci può essere fatale. L'OMS raccomanda di non usare la pirazinamide nei pazienti che hanno malattia cronica del fegato. Nella malattia epatica scompensata, deve essere usato un regime terapeutico senza pirazinamide. Streptomicina, etambutolo e un farmaco di riserva come il fluorochinolone possono essere usati se questo tipo di trattamento si renda necessario in pazienti con malattia epatica fulminante.

Trattamento di pazienti con insufficienza renale

Dosi normali di isoniazide, rifampicina e pirazinamide possono essere usate nell'insufficienza renale, poiché questi farmaci sono eliminati interamente attraverso il flusso biliare o sono metabolizzati in prodotti non tossici. Nelle gravi insufficienze renali i pazienti adulti che ricevono isoniazide debbono ricevere anche vitamina B6 per prevenire la neuropatia periferica. L'etambutolo si può accumulare e causare neuropatia ottica. Altre raccomandazioni sono contenute nella tabella 5. Individui in emodialisi debbono ricevere i farmaci principali sotto l'osservazione diretta (DOT) dopo la dialisi. Molti farmaci sono eliminati durante la dialisi.

Farmaco	Via	Modalità di azione	Dose giornaliera	Principali effetti avversi	Raccomandazioni per il monitoraggio	Commenti
Capreomicina	EV, IM	Battericida	B. 15-30 mg/kg A. 15 mg/kg Massimo 1 g	Tossicità auditiva, vestibolare, renale; eosinofilia, ipopotassiemia, ipomagnesemia	Audiometria, funzione renale, elettroliti	Ultrasuoni e compresse calde sul punto d'iniezione possono ridurre il dolore e l'indurimento.

Ciprofloxacina	Os o EV	Batteriostatico	Adulti 750-1500 mg	Crampi addominali; sintomi GI; irritazione; insonnia, cefalea; interazione con Warfarin e teofilina		Gli antiacidi contenenti alluminio, magnesio o calcio e il sucralfato riducono l'assorbimento, per cui non possono essere presi entro 2 ore dalla dose. Gli effetti della caffeina possono essere aumentati. Da non usare nei bambini.
Cicloserina	Os	Batteriostatico	B. 15-20 mg/kg A. 500-1000 mg in 2-3 dosi	Psicosi, convulsioni; cefalea; depressione; suicidio; effetti sul SNC, esantemi; aumentata concentrazione di fenitoina.	Valutazione dello stato mentale.	Aumento graduale della dose, sulla base delle concentrazioni sieriche. Vitamina B6 50 mg ogni 250 mg nell'adulto può ridurre gli effetti sul SNC.
Etionamide, protionamide	Os	Batteriostatico	B. 15-20 mg/kg A. 500-1000 mg in 2-3 dosi	Sintomi GI; epatotossicità; ipotiroidismo (con a. paraminosalicilico); sapore metallico.	Audiometria, funzione renale, elettroliti; funzione tiroidea.	Antiacidi/antiemetici entro 20 minuti dopo le dosi possono aumentare la tolleranza. Iniziare con 250 mg al giorno, aumentando secondo la tolleranza.
Kanamicina, amikacina	IM, EV	Battericida	B. 15-30 mg/kg A. 15 mg/kg Massimo 1 g	Tossicità auditiva e renale; rara tossicità vestibolare; ipopotassemia; ipomagnesemia.	Audiometria, funzione renale, elettrolitemia.	Ultrasuoni e compresse calde sul punto d'iniezione possono ridurre il dolore e l'indurimento.
Levofloxacina	Os, EV	Batteriostatico, forse battericida	Adulti 500-1000 mg	Simili a quelli della ciprofloxacina, ma con minori effetti avversi e interazioni con farmaci		Simili a quelli della ciprofloxacina. Più attiva della ciprofloxacina e della ofloxacina.
Moxifloxacina	Os, EV	Battericida	Adulti 400 mg	Simili a quelli della ciprofloxacina, ma con meno interazioni con farmaci		Simili a quelli della ciprofloxacina. Da evitare in pazienti con QT lungo e in quelli che ricevono agenti antiaritmici della classe I e III.
Ofloxacina	Os, EV	Batteriostatico	Adulti 600-800 mg	Probabilmente simile alla ciprofloxacina; meno interazioni con farmaci.		Simile alla ciprofloxacina.
Acido aminosalicilico	Os	Batteriostatico	B. 150 mg/kg A. 4 g ogni 12 h Massimo 12 g	Sintomi GI; ipersensibilità; epatotossicità; ipotiroidismo; concentrazioni basse di digossina e di difenidramina e alte di fenitoina	Funzione tiroidea	Iniziare gradualmente e aumentare se tollerato. Può causare anemia emolitica in soggetti con deficit di G6PD.
Rifabutina	Os	Battericida	B. 10-20 mg/kg A. 5 mg/kg Massimo 300 mg	Esantema; epatite; febbre; neutropenia; trombocitopenia; basse concentrazioni di molti farmaci; uveite con alte dosi.	Emocromo completo; prove di funzionalità epatica, se i valori non sono normali.	Colorazione arancione delle secrezioni, urine, lacrime e lenti a contatto. Può essere usata tutti i giorni o 2-3 volte alla settimana; la dose di metadone non deve essere aumentata. Le pazienti debbono essere avvertite di usare contraccettivi di barriera. Per le infezioni da HIV vedi il testo**.

B. = bambini; A. = adulti.

orali.

* Proteasi inibitori, inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa, dapsona, chetoconazolo e contraccettivi

** Controindicata con saquinavir o delavirdina.

Farmaco	Sicurezza in gravidanza*	Penetrazione nel SNC**	Dose nella insufficienza renale***	Dose nella insufficienza epatica
Isoniazide	Può essere usata, insieme alla vitamina B6	Buona (20-100%)	Non cambia	Non cambiare, ma usare con cautela
Rifampicina	Può essere usata (isolate descrizioni di malformazioni)	Abbastanza buona; a meningi infiammate 10-20%	Non cambia	Non cambiare, ma usare con cautela
Rifabutina	Usare con cautela (pochi dati disponibili)	Buona 30-70%	Non cambia	Non cambiare, ma usare con cautela
Pirazinamide	Raccomandata dall'OMS, non dall'FDA USA (pochi dati disponibili)	Buona (75-100%)	Aumentare l'intervallo (usare con cautela)	Non cambiare, ma usare con cautela
Etambutolo	E' stato usato con sicurezza	Solo a meningi infiammate (4-64%)	Diminuire la dose/aumentare l'intervallo	Non cambia
Aminoglicosidi (amikacina, streptomina, kanamicina)	Da evitare (associati con alterazioni fetali dell'udito) ^Δ	Scarsa ^{ΔΔ}	Diminuire la dose/aumentare l'intervallo ^{ΔΔΔ}	Non cambia
Capreomicina	Da evitare (pochi dati disponibili)	Scarsa	Diminuire la dose/aumentare l'intervallo ^{ΔΔΔ}	Non cambia
Ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina	Da non usare (teratogeniche negli animali)	Abbastanza buona (5-10%); con meningi infiammate 50-90%	Diminuire la dose/aumentare l'intervallo	Non cambia
Etionamide, protionamide	Da non usare (parto prematuro, malformazioni congenite)	Buona (100%)	Non cambia	Non cambiare, ma usare con cautela

Cicloserina	Usare con cautela (pochi dati disponibili)	Buona (50-100%)	Diminuire la dose/aumentare l'intervallo	Non cambia
Acido aminosalicilico	Può essere usato	Soltanto con le meningi infiammate	Probabilmente non cambia (dati limitati)	Non cambia
Tioacetazone	Può essere usato	Sconosciuto	Evitare	Evitare

* Come tutti i medicinali dati durante la gravidanza, anche i farmaci antitubercolari debbono essere sempre usati con estrema cautela. Il rischio di tubercolosi del feto sorpassa il rischio della maggior parte dei farmaci. Ci sono dati sulla sicurezza dei farmaci antitubercolari durante la gravidanza.

** Il trattamento con steroidi sembra migliorare la prognosi della meningite tubercolare, specialmente in pazienti con alterato stato mentale.

*** Se possibile va monitorata la concentrazione sierica dei farmaci nei pazienti con insufficienza renale.

^ Se viene deciso di usare un aminoglicoside, viene preferita la streptomina.

^^ Sono stati usati per via intratecale, ma la loro efficacia non è documentata.

^^^ Evitare gli aminoglicosidi e la capreomicina in pazienti con danno renale reversibile.