



## TRATTAMENTO DELLA TUBERCOLOSI. Linee guida dell'American Thoracic Society

La riemersione dell'infezione tubercolare nei paesi sviluppati, verificatasi nell'ultimo ventennio e dovuta principalmente alla crescente immigrazione di individui provenienti da aree di persistente endemia, all'aumento dei soggetti immunocompromessi e alla crescente diffusione di forme causate da micobatteri antibiotico-resistenti, ha indotto l'American Thoracic Society (ATS), in collaborazione con i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e con l'Infectious Disease Society of America (IDSA), a pubblicare le linee guida per il trattamento della tubercolosi (**American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Disease Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603**).

ATS, CDC e IDSA premettono che gli scopi del trattamento della tubercolosi sono: 1) la guarigione dei singoli pazienti e 2) la riduzione delle possibilità di trasmissione dell'infezione. A questo fine è fortemente raccomandato un metodo "centrato sul paziente" che deve includere un piano di collaborazione costituito dalla cosiddetta terapia sotto osservazione diretta ("directly observed treatment"; DOT), che consiste nel somministrare ai pazienti i farmaci sotto osservazione diretta del medico o dell'infermiere. Questo sistema, largamente diffuso negli Stati Uniti, sta portando alla riduzione della morbilità e della mortalità per tubercolosi.

Sono indicati quattro schemi terapeutici per forme tubercolari causate da micobatteri antibiotico-sensibili, che possono essere modificati in particolari circostanze. Ciascuno schema comporta una fase iniziale di 2 mesi, seguita dalla scelta di diversi schemi per la fase di continuazione della durata di 4 oppure 7 mesi.

Nella fase iniziale, a motivo dell'alta percentuale di pazienti adulti con infezione da micobatteri resistenti all'isoniazide (INH), sono necessari quattro farmaci. Pertanto, nella maggioranza dei casi, la terapia di adulti con tubercolosi non precedentemente trattata, deve comprendere una fase iniziale di 2 mesi con INH, rifampicina (RIF), pirazinamide (PZA) ed etambutolo (EMB). EMB può essere escluso in caso di micobatteri sensibili agli altri tre farmaci. Nei bambini, nei quali deve essere controllata l'acuità visiva, l'EMB di solito non è consigliabile, a meno che l'infezione non sia causata da micobatteri INH-resistenti oppure se il bambino presenta una forma "di tipo dell'adulto" e cioè con infiltrato dei lobi superiori e formazione di cavità. Se i ceppi in causa sono resistenti soltanto alla PZA, la fase iniziale comprenderà INH, RIF ed EMB per 2 mesi. La PZA può essere esclusa o sospesa in caso di grave danno epatico o di gravidanza.

Nella fase iniziale i farmaci possono essere somministrati ogni giorno per 2 settimane e in seguito 2 volte oppure 3 volte la settimana per 6 settimane. Quando la somministrazione è giornaliera l'EMB può essere sospeso non appena sono noti i risultati dell'antibiogramma che dimostrino che il ceppo è sensibile a INH e RIF.

Per quanto concerne la streptomina (SM), pur ammettendone un'efficacia pari a quella dell'EMB, è sconsigliato l'aumento dell'isolamento di ceppi resistenti che ne ha ridotto l'uso.

La fase di continuazione del trattamento deve durare 4 o 7 mesi. Nella grande maggioranza dei casi è sufficiente un periodo di 4 mesi di terapia. La continuazione per 7 mesi è consigliata per: 1) tubercolosi polmonare cavitaria da micobatteri sensibili e con espettorato positivo al termine del ciclo di 2 mesi, 2) pazienti non trattati con PZA nella fase iniziale e 3) pazienti trattati con INH una volta la settimana e con rifapentina, con espettorato positivo al termine del ciclo di terapia. Nella fase di continuazione i farmaci possono essere somministrati giornalmente o 2 volte la settimana (con DOT) o 3 volte la settimana (con DOT). Nei pazienti HIV-sieronegativi con tubercolosi polmonare cavitaria ed espettorato negativo al termine del ciclo di 2 mesi, la fase di continuazione può comprendere rifapentina e INH una volta la settimana (con DOT); se l'espettorato è positivo al termine della fase iniziale, rifapentina e INH debbono essere continuate per 7 mesi. La fase di continuazione 1 volta la settimana è controindicata nei pazienti HIV-positivi, poiché in questi casi è inaccettabilmente elevata la percentuale di ricorrenze o di insuccessi, spesso anche con micobatteri RIF-sensibili; per lo stesso motivo non è indicato il trattamento settimanale nei pazienti con infezione da HIV e con conta delle cellule CD4<sup>+</sup> < 100 µL; questi pazienti dovrebbero essere trattati ogni giorno, nella fase iniziale, e 3 volte la settimana nella fase di continuazione.

La decisione di iniziare il trattamento deve essere presa in base a criteri epidemiologici, clinici, patologici e radiologici e secondo i risultati della ricerca di bacilli acido-resistenti nell'espettorato e degli esami colturali.

Una intradermoreazione alla tubercolina mediante PPD può essere eseguita in fase iniziale, tenendo presente che un risultato positivo può confermare una diagnosi di tubercolosi polmonare con esame colturale negativo o di tubercolosi latente in soggetti con un reperto radiologico persistentemente patologico che depone per una tubercolosi inattiva.

Se vi è un forte sospetto di tubercolosi oppure se il paziente è in gravi condizioni generali con quadro clinico polmonare o extrapolmonare che fa sospettare un'etiologia tubercolare, deve essere prontamente iniziata una chemioterapia associata, secondo uno degli schemi consigliati, spesso prima di conoscere il risultato della ricerca dei bacilli acidoresistenti nell'espettorato e, di solito, prima del risultato dell'esame colturale. Se la diagnosi di infezione tubercolare è confermata dall'esame dell'espettorato, da quello colturale e dalla positività dell'amplificazione degli acidi nucleici batterici, il trattamento va proseguito e completato secondo i criteri consigliati. Se l'esame dell'espettorato e quello colturale sono negativi, deve essere presa in considerazione una diagnosi diversa da quella di tubercolosi, adottando adeguate misure. Se non è confermata altra etiologia diversa da quella tubercolare e l'intradermoreazione è positiva (cioè con indurimento di almeno 5 mm di diametro), va iniziata una terapia associata. Se entro 2 mesi vi è una risposta clinica e radiologica positiva e non è confermata una diversa diagnosi, si può porre diagnosi di tubercolosi polmonare con esame colturale negativo e la terapia può essere

proseguita per altri 2 mesi con INH e RIF. Se invece non vi è risposta clinica e radiologica entro 2 mesi, il trattamento va sospeso e vanno considerate altre diagnosi, compresa quella di tubercolosi inattiva.

Se l'esame dell'espettorato è negativo e la diagnosi di tubercolosi è dubbia, la terapia va procrastinata fino a quando sarà noto il risultato dell'esame colturale e sarà disponibile un esame radiografico del torace di controllo (di solito entro 2 mesi). In questi pazienti, che non hanno un trattamento iniziale, se l'esame colturale è negativo, ma l'intradermoreazione è positiva e il quadro radiologico non muta entro 2 mesi, si consigliano gli schemi terapeutici indicati per la tubercolosi latente; questi schemi comprendono: 1) INH per 9 mesi, 2) RIF, con o senza INH, per 4 mesi, e 3) RIF e PZA per 2 mesi. L'associazione RIF-PZA va riservata ai pazienti che non possono completare un più lungo periodo di trattamento, che non presentano controindicazioni; ciò a motivo dell'aumento della frequenza dell'epatotossicità di questi farmaci.

Per quanto riguarda la valutazione iniziale e il controllo del decorso ATS, CDC e IDSA affermano che nei pazienti con sospetta tubercolosi polmonare debbono essere eseguiti almeno tre esami dell'espettorato; in alcuni casi può rendersi necessaria l'induzione dell'espettorato con soluzione salina ipertonica oppure mediante broncoscopia. L'antibiogramma per INH, RIF ed EMB dovrebbe essere eseguito su una coltura positiva. Prove di sensibilità verso antibiotici di seconda linea dovrebbero essere limitate a campioni di espettorato di pazienti precedentemente trattati che hanno avuto contatti con pazienti affetti da tubercolosi antibiotico-resistente oppure che hanno ancora colture positive dopo oltre 3 mesi di terapia.

È sottolineata la necessità di eseguire prove per l'infezione da HIV in tutti i pazienti con tubercolosi, almeno all'inizio del trattamento, se non addirittura prima; in caso di positività per HIV deve essere eseguita una conta delle cellule CD4<sup>+</sup>. Inoltre nei pazienti a rischio di infezione da epatite B o C debbono essere misurati i marcatori specifici. In tutti i pazienti adulti, all'inizio del trattamento, debbono essere misurati i livelli sierici di aminotransferasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, creatinina e conta delle piastrine. Nei pazienti da trattare con EMB debbono essere misurate l'acuità visiva e la discriminazione dei colori rosso/verde.

I controlli dell'espettorato e della coltura debbono essere eseguiti almeno una volta al mese, finché due esami consecutivi non risultino negativi. Nei pazienti con tubercolosi extrapolmonare la frequenza di questi esami dipende dall'evoluzione delle condizioni cliniche.

È sottolineata l'importanza di controllare i pazienti dopo il completamento del ciclo di terapia, consigliando loro di consultare il medico non appena ricorrono sintomi o segni.

ATS, CDC e IDSA ricordano che circa l'80% dei pazienti con tubercolosi polmonare causata da micobatteri sensibili agli antibiotici, che hanno iniziato il trattamento con i quattro antibiotici consigliati, ha un espettorato e una coltura negativi entro 2 mesi. La presenza di forme cavitari all'esame radiologico associata a positività dell'esame colturale, al completamento della fase iniziale, identifica i pazienti ad alto rischio di decorso sfavorevole e di insuccesso terapeutico (in genere riconosciuto dalla positività delle colture dopo 4 mesi di trattamento) o di ricorrenza (definita da ricorrenza della malattia in qualsiasi momento dopo il termine del ciclo terapeutico e apparente guarigione). Per identificare queste eventualità ha grande importanza una valutazione microbiologica dopo 2 mesi dall'inizio del trattamento al fine di determinarne le cause. Nei pazienti con coltura positiva dopo 2 mesi di terapia e che non sono stati trattati con il metodo DOT, la causa più frequente di insuccesso o di ricorrenza è la mancata collaborazione nell'assumere i farmaci prescritti. Se è stato seguito il metodo DOT è possibile che si tratti di lesioni cavitari estese al momento della diagnosi, di malassorbimento dei farmaci, di antibiotico-resistenza, di errori di laboratorio o di variazione biologica della risposta alla terapia. In questi casi si consiglia un prolungamento della fase di continuazione della terapia da 6 a 8 mesi.

La determinazione del completamento della terapia dipende dalla sua durata e dal numero di dosi assunte. L'interruzione del trattamento può avere effetto sulla sua durata e la sua ripresa deve tener conto del "carico" bacillare del paziente, del momento in cui si verifica l'interruzione e della sua durata. In genere, quanto prima avviene l'interruzione e quanto più lunga è la sua durata, tanto più gravi sono le conseguenze e tanto maggiore è la necessità di riprendere la terapia dall'inizio.