

CHEMIOTERAPIA PREVENTIVA

Dott.Sergio Biondo

CONTROLLO DELLA MAL.TUBERCOLARE

IL CONTROLLO DELLA TB SI ATTUA
ATTRAVERSO LA:

- CHEMIOPROFILASSI DEI PAZ. CON ITL
COSI' DA PREVENIRE LA PRO-
GRESSIONE A MALATTIA ATTIVA;
- LA DIAGNOSI PRECOCE ED IL
TRATTAMENTO DEI CASI DI TB
ATTIVA, SPECIE FORME POLM. ESP. +

FATTORI RESPONSABILI DELLA RIPRESA TUBERCOLARE NEL MONDO

Paesi a Sviluppo Avanzato

Epidemia da HIV

Migrazione da PVS

Nuove frange di povertà

Riduzione della spesa sociale

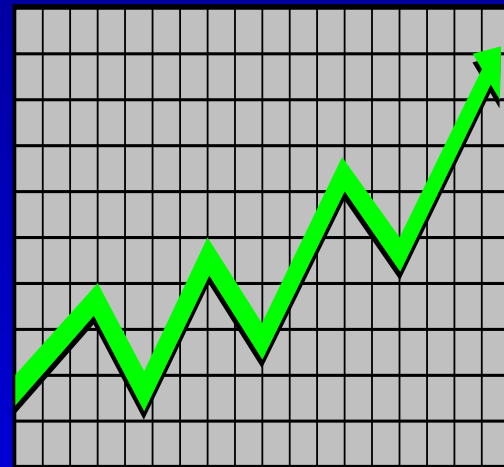
Paesi in Via di Sviluppo

Epidemia da HIV

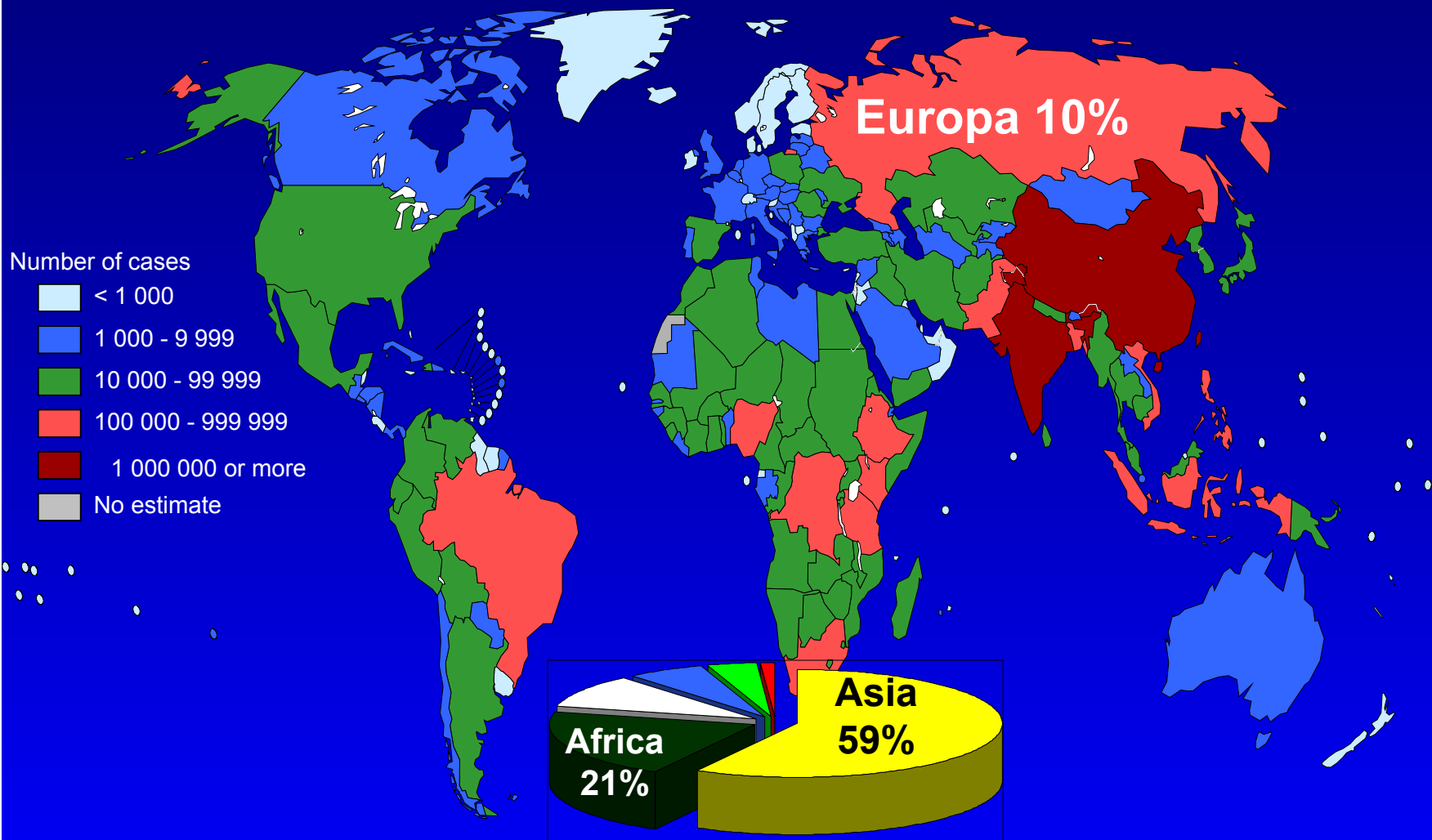
Esplosione demografica

Compromissione dei programmi di controllo

Guerre e conflitti sociali, desertificazione, inurbamento



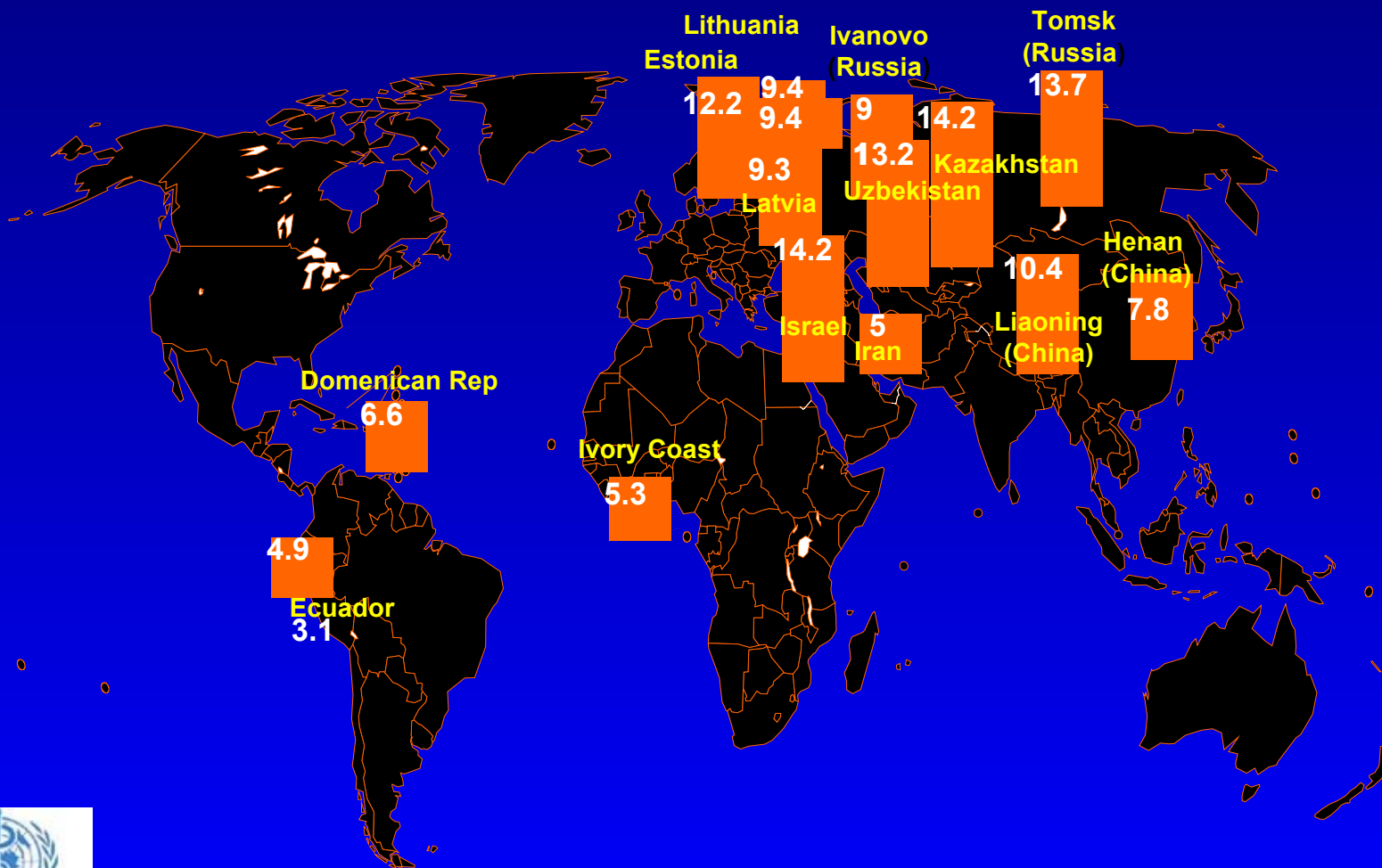
2002: Maggioranza casi TB in India e Cina



The designations employed and the presentation of material on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. White lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

PREVALENZA MDR-TB IN NUOVI CASI: 1994-2003

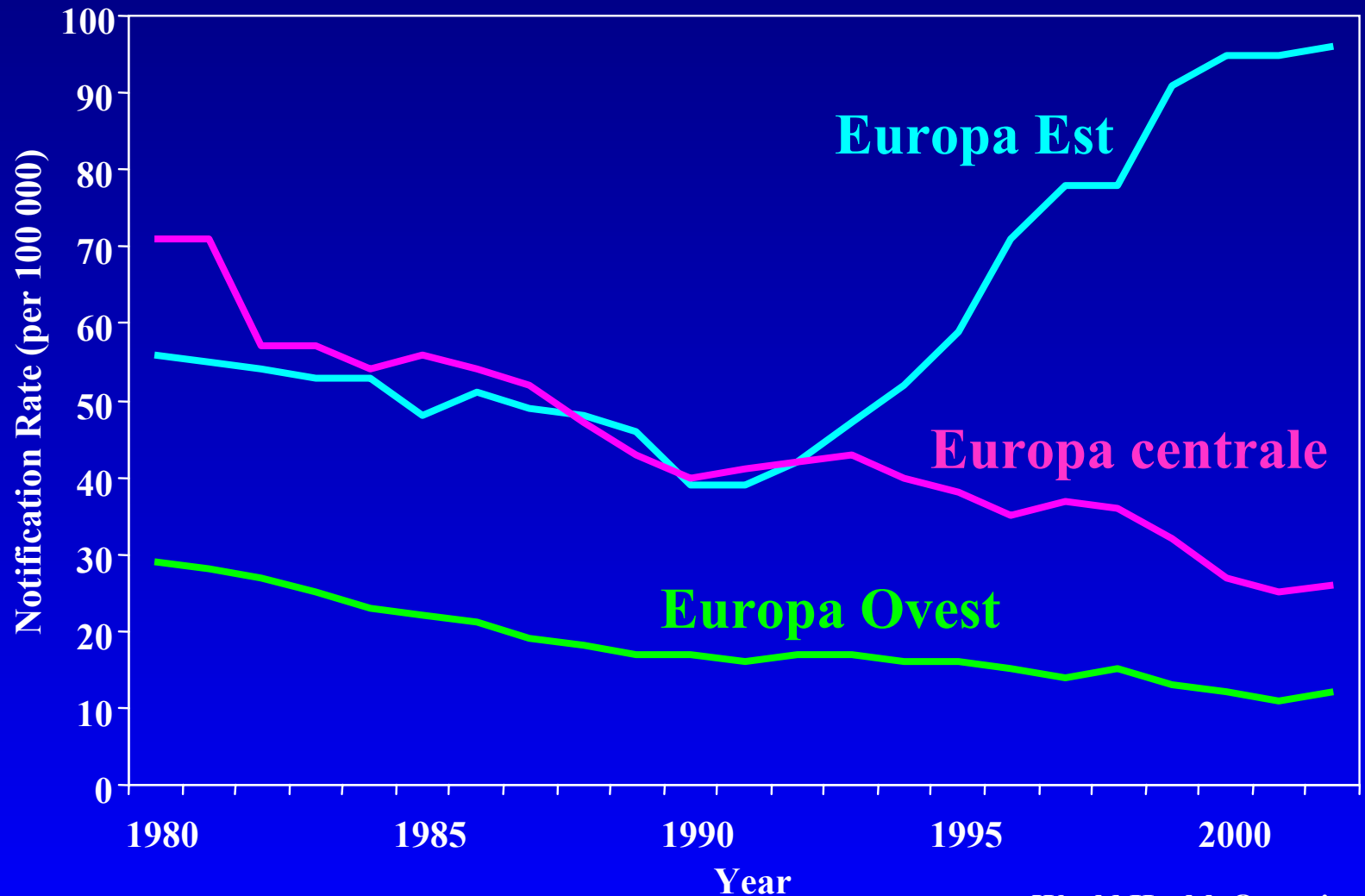
RAMPANTE IN THE EX USSR E CINA



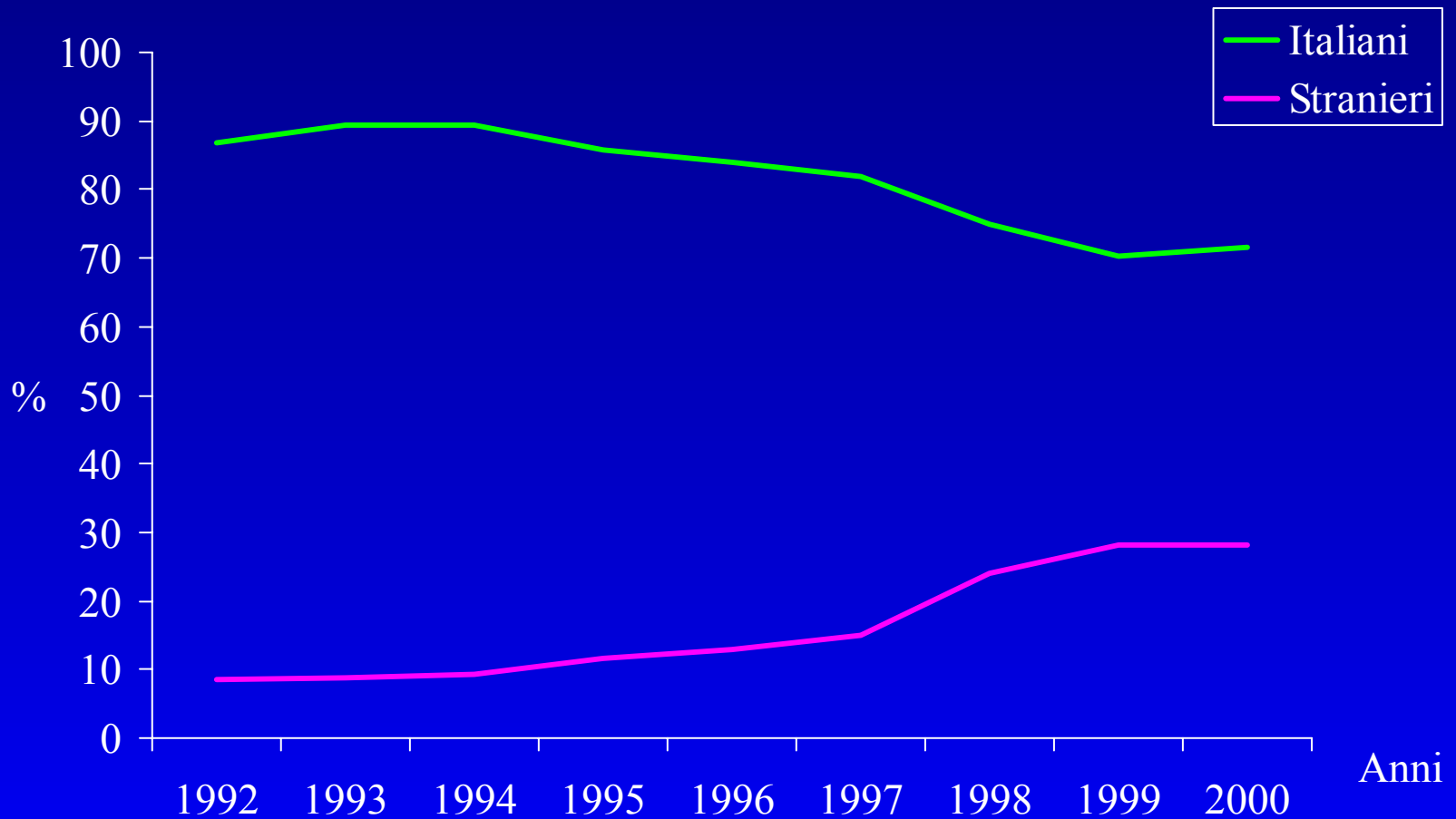
Ref: DRS Report #3 (in press)

World Health Organization

TREND NOTIFICHE IN EUROPA



NOTIFICHE DI TBC IN ITALIA



D'Amato S, Squarcione S. Modificato

Chemioterapia e profilassi

- LA CHEMIOTERAPIA PREVENTIVA ANTI TB CONSISTE NELLA SOMMINISTRAZIONE DI 1-2 ANTIBIOTICI X UN PERIODO DI 6-9 MESI A PAZIENTI RISULTATI POSITIVI ALLA MANTOUX
- RISCHIO RIDOTTO DELL'80%
- POCO PIU DEL 60% COMPLETA IL TRATTAMENTO (meta-analisi)

SCHEMI DI TRATTAMENTO

INH 5 mg/kg die (max 300 mg/die) x 6-9 mesi
associare vit B6 300 mg x 2 volte/settimana

INH 15 mg/kg (dose max 900 mg) 2 volte/sett
X 9 mesi sia adulti che bambini (DOT); + B6

Nei contatti di Tb resistente all'INH:

RIF 10 mg/Kg die (max 600mg/die) x 4 mesi

Nei contatti di Tb MDR: PRZ ed ETB oppure

PRZ + levofloxacin 500-750 mg die x 6 mesi

HIV con scarsa aderenza che
difficilmente completerebbero il
trattamento con INH x 9 mesi:
RIF 10 mg/kg die (max 600mg) +
PRZ 15-20 mg/die (max 2000 mg) x 2
mesi
(con controlli clinici bisettimanali)

CONTROINDICAZIONI

Pregressa epatite o reazioni da ipersensibilità
da INH o RIF/PRZ

Grave epatopatia o aumento delle ALT $>$ a 3
volte il valore normale

Contatti di TB resistente a INH o RIF/PRZ

Gravidanza (ev. solo INH dopo terzo mese)

Trombocitopenia e gotta (RIF/PRZ)

CONDIZIONI DI > RISCHIO

Eta' superiore ai 35 a. (> rischio di epatite fulminante da INH)

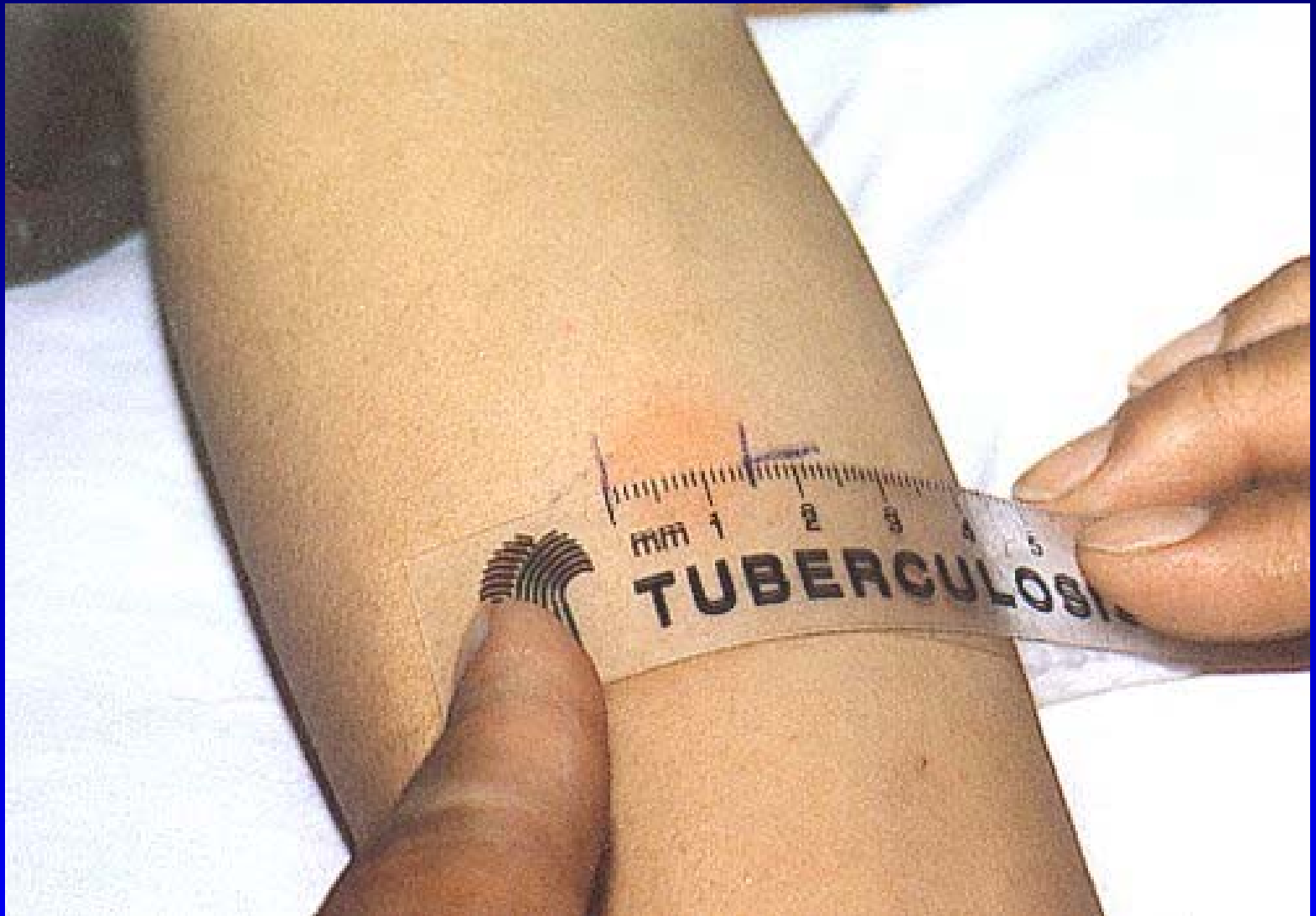
Alcolismo, malnutrizione, diabete, i.renale cr.
(> rischio di epatite e neuropatia da INH)

Assunzione di fenitoina, anticoagulanti os.,
benzodiazepine, vit.D (interferenza INH)

Alcolismo, epatopatia o assunzione di farmaci potenzialmente epatotossici (RIF/PRZ)

Mantoux

- consiste nella somministrazione intradermica nella superficie volare dell'avambraccio di 5 u.i. di p.p.d.
- La lettura si effettua dopo 48-72 h
- POSITIVO SE:
 - Indurimento ≥ 5 mm in HIV+ o CONVIVENTE TB o immunodepressi
 - Indurimento ≥ 10 mm tossicodipendenti x e.v., immigrati da paesi ad alta endemia, paz.affetti da diabete, leucemia, i.ren.cr;
 - ≥ 15 mm in tutti gli altri casi



PAESI AD ALTA ENDEMIAS TB

AFRICA:tutta (no libia,tunisia, algeria)

ASIA:cina,india,pakistan,cambogia,corea,+12

AMERICA CENTR.:brasile,bolivia, ecuador,
el salvador, haiti, nicaragua, peru' e paraguay

EUROPA: kazakhstan, kirgizstan, romania

OCEANIA: filippine, melanesia,papua n.g.

CAUSE DI TEST FALSO POSITIVO

- Infezioni con micobatteri non tubercolari
- Vaccinazione con BCG

CAUSE DI TEST FALSI NEGATIVI

- **Fattori dell'ospite**

- TB acuta
- Infezione HIV
- Altre immunopatie o trattamenti immunosoppressivi
- Infezioni virali
- Vaccinazione antiepatite
- Insufficienza renale
- Denutrizione

Infezione Tb

- LA POSITIVITA' ESPRIME L'AVVENUTA INFEZIONE TUBERCOLARE
- IL MICOBATTERIO TB E' UN PATOGENO INTRACELLULARE AEROBICO OBBLIGATO CHE PENETRA NELL'ORGANISMO PRINCIPALMENTE MEDIANTE INALAZIONE
- L'organismo si difende dall'infezione

POSITIVITA'

Immunita' naturale (macrofagi, neutrofili, natural killer); immunita' acquisita (linfociti t e b)

I micobatteri vengono quindi distrutti o mantenuti in condizione di ipovirulenza.

L'infezione non progredisce, il granuloma si riassorbe o si calcifica.

Rimane la modifica dello stato immunitario dell'organismo, che ora riconosce il bacillo di Koch:

POSITIVITA' ALLA TUBERCOLINA

POSITIVITA' vantaggi e svantaggi

IL SOGGETTO CHE SUPERA LA PRIMA INFEZIONE HA:

Il vantaggio di possedere l'immunità acquisita nei confronti di MTB

Lo svantaggio di conservare nell'organismo MTB "dormienti"

(infatti per anni o per tutta la vita il MTB può restare quiescente all'interno dei macrofagi o del materiale necrotico o delle calcificazioni)

COME E QUANDO CI SI INFETTA

La via aerogena è oggi preponderante rispetto a quella digestiva, in quanto il bestiame viene “normalmente” controllato.

Di fatto possiamo affermare che la stragrande maggioranza delle infezioni tubercolari sono trasmesse dai malati di TB polmonare contagiosa

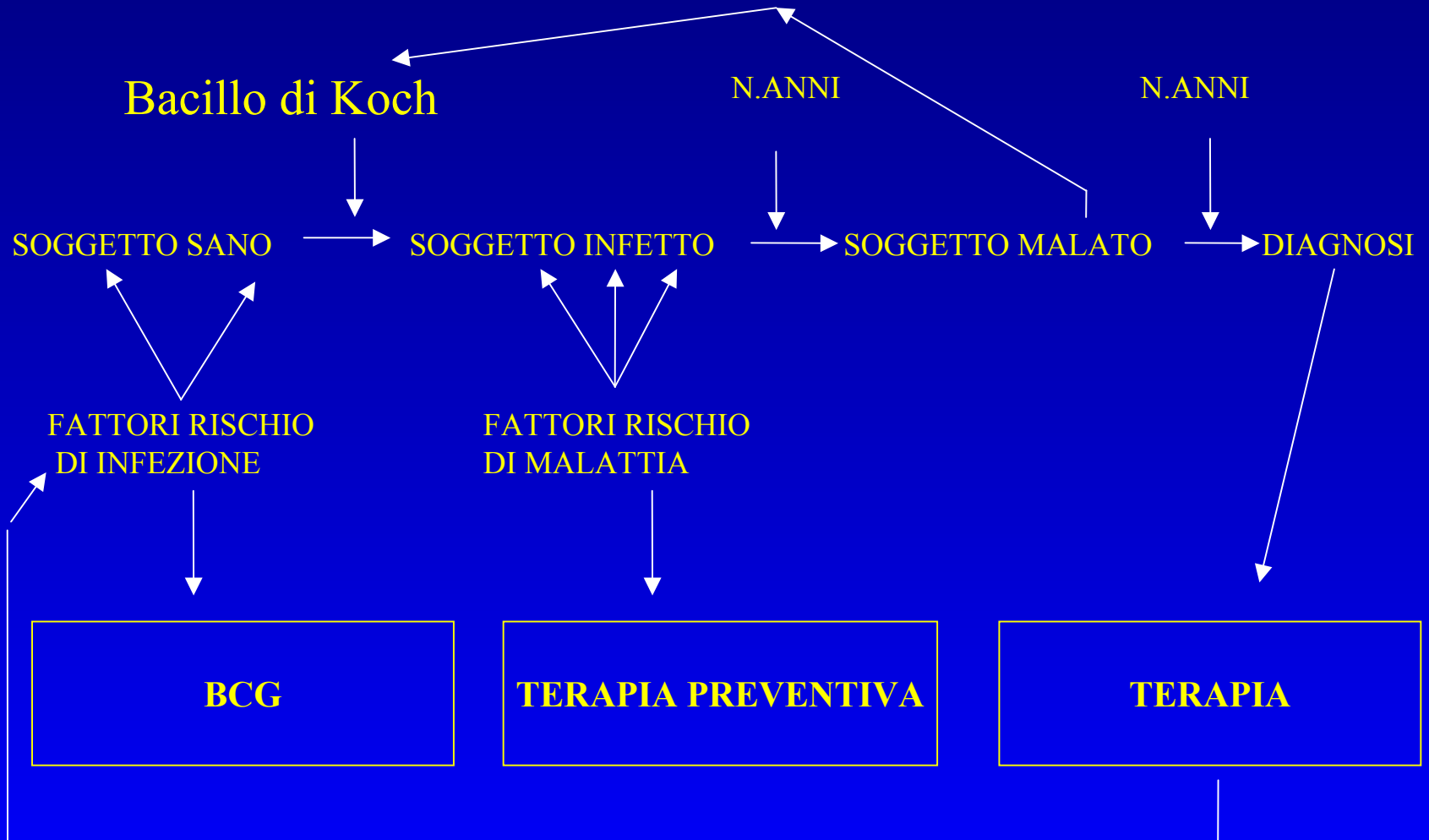
Tubercolosi primaria

- Nel 3-5% dei casi segue l'infezione primaria.
- Questo si determina se:
- Paz. immunocompromesso
- Carica batterica elevata o ceppo particolarmente virulento

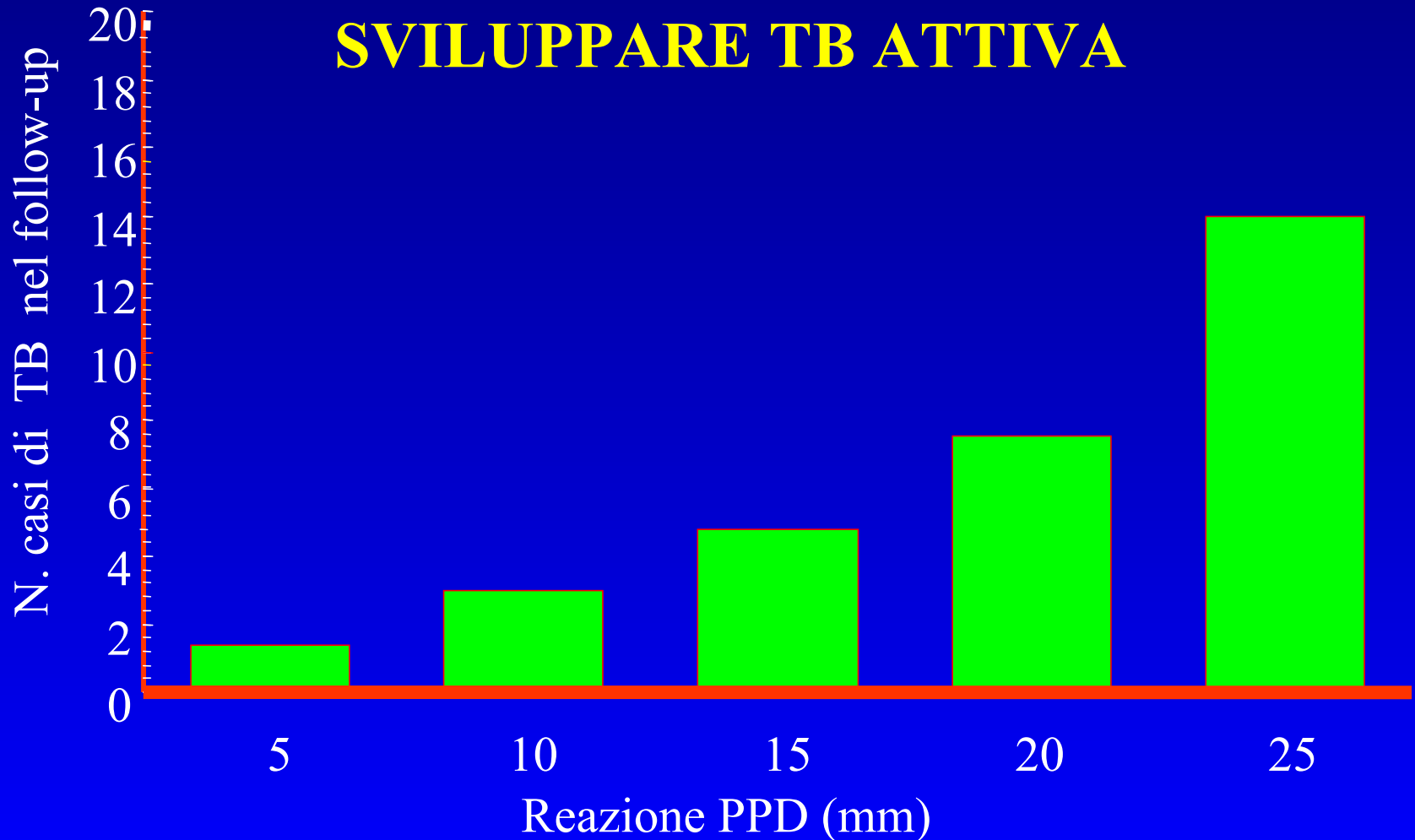
DA INFEZIONE TUBERCOLARE A MALATTIA

- L'immunità acquisita tiene sotto controllo i focolai di infezione nel 90% circa dei casi.
- Solo il 10% dei soggetti con test tuberculinico positivo si ammala nell'arco della vita

STORIA NATURALE DELLA TB



CORRELAZIONE TRA REAZIONE CUTANEA AL PPD E RISCHIO DI SVILUPPARE TB ATTIVA



INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE (ITBL)

- Condizione nella quale il *Mycobacterium Tuberculosis* (MT) si è insediato nell'organismo senza sintomi clinici, anomalie radiografiche e con reperti batteriologici negativi

DIAGNOSI

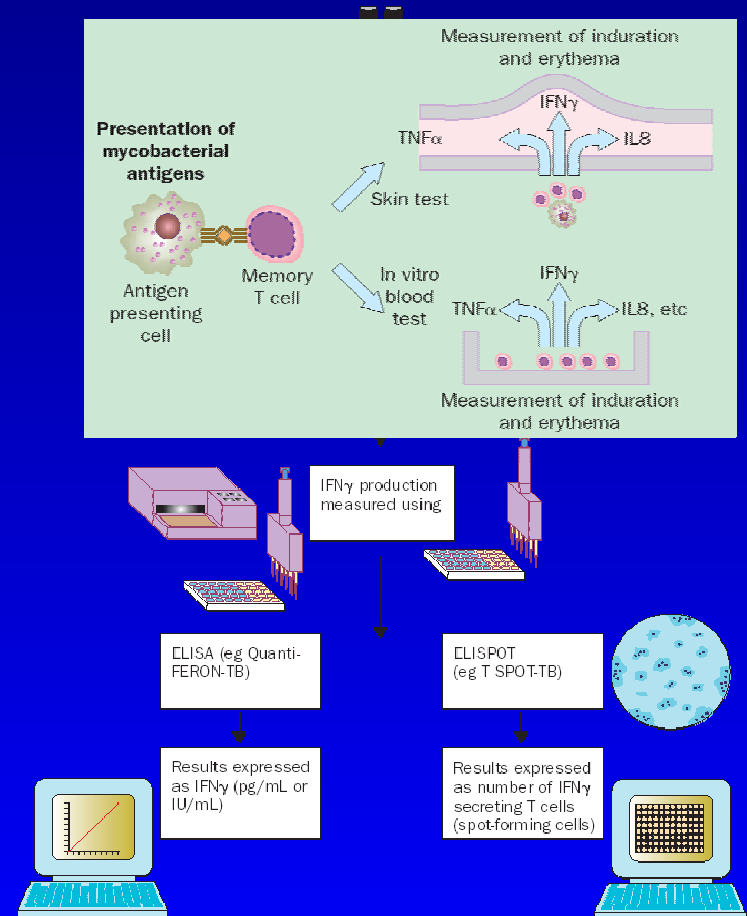
- L'infezione Tb latente viene diagnosticata attraverso la intradermoreazione di Mantoux.
- Negli ultimi anni sono stati creati nuovi test x la diagnosi di infezione Tb tramite la determinazione su campioni di sangue di interferone rilasciato dai linfociti T in risposta ad antigeni tubercolari

Diagnosi di infezione latente

Diagnosi di infezione latente

Test basati su IFN- γ

- test **in vitro** che misurano l'IFN- γ rilasciato dai linfociti T in risposta ad antigeni tubercolari
- per la stimolazione vengono utilizzati gli antigeni ESAT-6 e CFP-10, **specifici per MTB ed assenti nel BCG**
- **QuantiFERON-TB Gold®**: misura la quantità di IFN- γ prodotto, attraverso tecnica Elisa
- **T-SPOT.TB®**: misura il numero di linfociti T che producono IFN- γ , attraverso tecnica Elispot



CONFRONTO TEST X INFEZIONE LATENTE

	TST	QFT TB GOLD
• Esecuzione	vivo	vitro
• Vis.di ritorno	sì	no
• cross reattività BCG e MOTT	sì	no
• Effetto booster	sì	no
• Antigeni	PPD	ESAT 6 e CFP 10
• Risposta	i.ritardata	produzione di IFN-γ
• Risultato	infiltrato cutaneo	concentrazione IFN-γ
• Sensibilità pop.gen	75-90%	75-95%
• Specificità pop gen.	70-95%	95-100%

Vantaggi e limiti test

- Vantaggi IGT: > specificita' x l'identificazione dell'infezione latente in persone vaccinate con BCG;
- Svantaggi IGT: costo piu' elevato
- Vantaggi TST: costi contenuti e le conoscenze derivanti da anni di utilizzo

L'USO DEI TEST IGT E' INDICATO IN PERSONE CON TST POSITIVO ED IN PRECEDENZA VACCINATE CON BCG.

In tali casi un risultato negativo dell'IGT modifica l'orientamento terapeutico evitando al paz. la chemioterapia preventiva

AMBULATORIO

Categorie a rischio

Conviventi e contatti Tb (controllo tempo 0 e dopo 3 mesi)

Cuticonversioni

CONTROLLO MANTOUX POS

VIS.PNEUMOLOGICA+ RX TORACE

(valutare se ha già assunto chemioterapia anti tb; se presenti controindicazioni; se Tb attiva)

ESAMI EMATICI PRE PROFILASSI

Nei casi indicati quantiferon

emocromo, transaminasi, bilirubinemia, uricemia;

informare su rischio epatite acuta

CONTROLLI

DOPO 15 GG ESAMI EMATICI

VIS. MENSILE CON ESAMI

(se ALT > 5 volte o se bilirubinemia > 1.5 volte la norma il trattamento con RIF/PRZ va sospeso definitivamente;

il trattamento con INH potrà essere poi ripreso (se esami nella norma)

VISITA FINE CHEMIOTERAPIA

POST TRATTAMENTO: X 2 A. OGNI 4 MESI
NEI CONTATTI DI TB MDR

COMPLIANCE

VERIFICARE COMPLIANCE PAZIENTE

Se scarsa x paziente non affidabile o non motivato allora:

SORVEGLIANZA SANITARIA

Controlli semestrali x 24 mesi

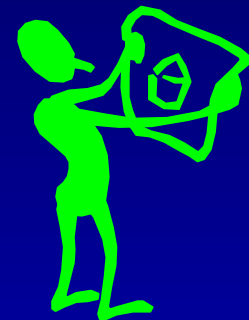
Indicata anche:

> 35 a.; casi di controindicazione alla chemioterapia

Vaccinazione con BCG

- BCG deriva da un ceppo attenuato di *M. bovis*
- La vaccinazione routinaria è raccomandata alla nascita nei paesi ad alta prevalenza di TB
- **Bassa efficacia:** 0-80%
- Protezione dei bambini da forme severe (meningiti e miliari)
- Effetti collaterali (1-10%): ulcerazione locale e linfadenite
- Determina positività alla Mantoux, che diminuisce col passare degli anni

VACCINAZIONE CON BCG: attuali indicazioni



Sicuramente utile:

- Neonati e bambini < 5 aa, Mantoux negativi, conviventi con TB contagiosa con persistente rischio di contagio
- Neonati e bambini < 5 aa, Mantoux negativi, conviventi con TB contagiosa aventi scarso accesso al SSN (bambini immigrati)

Dovrebbe essere offerta a :

- Operatori sanitari esposti a BK-MDR in cui non si può ricorrere al follow-up e alla terapia preventiva
- Operatori sanitari esposti che presentino controindicazioni all'uso della chemioterapia preventiva

Quesito 1

- Nei soggetti trattati con isoniazide e' necessario il controllo mensile :
- delle transaminasi
- dell'uricemia
- delle transaminasi,uricemia e bilirubinemia

Quesito 2

- Nelle chemioterapie preventive va effettuato un follow-up post trattamento:
- nei contatti di Tb MDR
- nei bambini
- in tutti i conviventi di Tb

Quesito 3

- Sono condizioni di aumentato rischio da INH (piu' di una risposta esatta):
eta' > di 35 a.
assunzione di elevate quantita' di alcolici
Cardiopatie, insufficienza renale cr.