



# Trattamento dei casi di infezione tubercolare latente: farmaci, timing e compliance



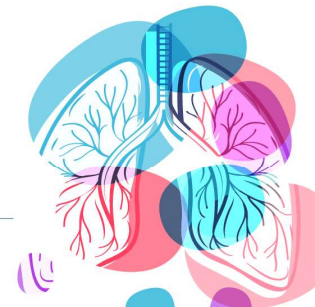
Institute of Infectious and Tropical  
Diseases - University of Brescia



WHO Collaborating Centre for  
TB/HIV collaborative activities  
and for TB elimination

**Alberto Matteelli, Valentina Marchese**

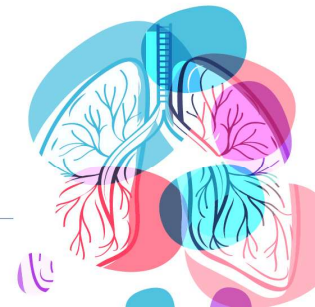
Componenti del Gruppo di Lavoro "Tubercolosi" - SIML  
Università degli Studi di Brescia





## Dichiarazione del conflitto d'interessi

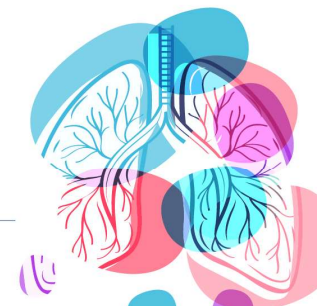
Il sottoscritto dichiara che, negli ultimi due anni, non ha avuto rapporti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.





# Linee guida WHO Indicazioni a trattamento

Raccomandazione forte	<p>Adulti e adolescenti HIV+ (alta qualità dell'evidenza)</p> <p>Bambini &lt;12 mesi HIV+ e contatti di TB polmonare (media qualità dell'evidenza)</p> <p>Bambini &gt;12 mesi HIV+ e contatti di TB polmonare (bassa qualità dell'evidenza)</p> <p>Bambini &gt;5 anni HIV- e contatti di TB polmonare batteriologicamente confermata (alta qualità dell'evidenza)</p> <p>In paesi a bassa incidenza, tutti i contatti di TB polmonare batteriologicamente confermata, previa esecuzione di test per ITBL (alta qualità dell'evidenza)</p> <p>Pazienti candidati a terapia con anti TNF, dializzati, candidati a trapianto emopoietico o d'organo solido, pazienti con silicosi, previa esecuzione di test per ITBL (qualità dell'evidenza bassa o molto bassa)</p>
Raccomandazione condizionata	<p>Bambini di qualsiasi età, HIV+ che hanno completato il trattamento antitubercolare (bassa qualità dell'evidenza)</p> <p>In paesi ad alta incidenza, bambini <math>\geq 5</math> anni, adolescenti e adulti contatto di TB polmonare batteriologicamente confermata (bassa qualità dell'evidenza)</p> <p>In paesi a bassa incidenza, detenuti, operatori sanitari, migranti provenienti da paesi ad alta incidenza, senzatetto, abuso di sostanze stupefacenti, previa esecuzione di test per ITBL (qualità dell'evidenza bassa o molto bassa)</p> <p>Per fumatori, diabetici, pazienti che fanno abuso di alcool e pazienti sottopeso, l'esecuzione del test per ITBL <u>NON è RACCOMANDATA</u> tranne nei casi in cui i pazienti rientrano nelle categorie precedentemente elencate (bassa qualità dell'evidenza)</p>

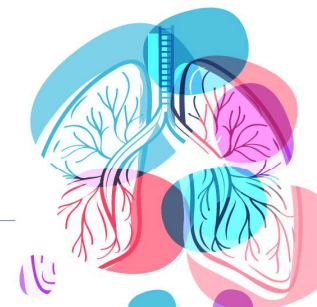




# Linee guida SIML Indicazioni a trattamento

- Principio del «TEST AND TREAT»
- Profilo rischio-beneficio del trattamento favorevole in contesto Italiano
- Indicazione basata sul timing della diagnosi

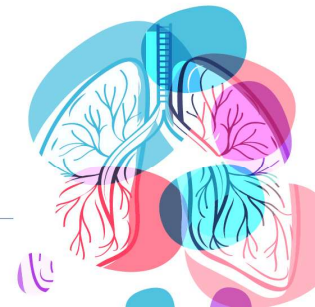
**Raccomandazione a favore del trattamento preventivo nei lavoratori considerati a rischio e sottoposti a sorveglianza**





## Indicazioni a trattamento: diagnosi alla prima valutazione

- Se riscontro di **negatività al test**: sorveglianza periodica
- Se riscontro di **positività e infezione tubercolare latente (ITL)**
  - Trattamento in presenza di altri fattori di rischio per riattivazione infezione da HIV; trattamento anti-TNF; dialisi; trapiantato d'organo solido o di midollo; silicosi; origine da paese ad elevata incidenza e in Italia da < 5 anni;
  - Assenza di fattori di rischio per riattivazione: counseling su malattia; interruzione sorveglianza  
*(raccomandazione forte; qualità dell'evidenza molto bassa)*

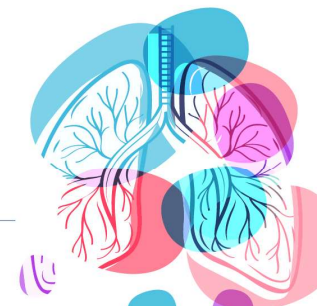




## Trattamento preventivo: Conversione al test in sorveglianza periodica

- Escludere malattia con esame clinico e rx torace
- Il trattamento della ITL è raccomandato in tutti i casi di conversione documentata entro 2 anni

*(raccomandazione forte; qualità dell'evidenza moderata)*

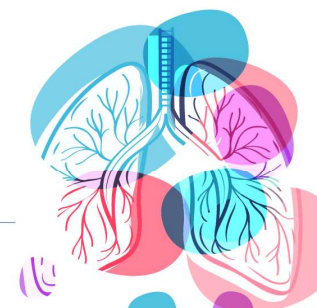




## Positività/conversione al test per ITL in operatore sanitario sottoposto ad indagine per esposizione a caso di TB contagiosa

- Il trattamento per ITL è raccomandato in tutti gli operatori sanitari con documentata conversione a test per ITL a seguito di esposizione professionale
- Nei lavoratori con esposizione accertata e pregressa documentata positività a test per ITL, che non abbiano effettuato il trattamento, è raccomandato il trattamento su base presuntiva

*(raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza molto bassa)*



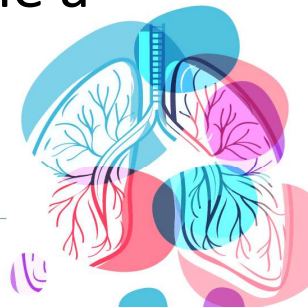


## Nuova esposizione a caso di malattia contagiosa in soggetti precedentemente sottoposti a trattamento

- Non è raccomandata la ripetizione della chemioprophilassi in lavoratori immunocompetenti precedentemente sottoposti ad adeguato trattamento
- E' raccomandata la ricerca attiva di segni e sintomi di TB con cadenza semestrale per i due anni successivi all'esposizione

Il ri-trattamento deve essere considerato se il lavoratore esposto risulta avere condizioni individuali ad elevato rischio di progressione a malattia tubercolare (immunocompromesso)

*(raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza molto bassa)*



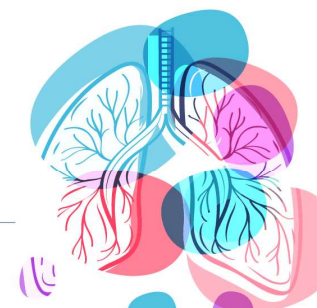


## SCHEMI RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DELLA ITL

- Rifampicina 600 mg / die per 4 mesi (5 mg/kg, max 600/die)
- Isoniazide 300 mg / die per 6 mesi (10 mg/kg, max 300/die)
- Isoniazide 300 + Rifampicina 600 mg/ die per 3 mesi (combinazione fissa)

Nel contesto italiano i regimi di durata inferiore sono da preferire per il più alto tasso di completamento e il migliore profilo di tossicità

*(raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza moderata)*



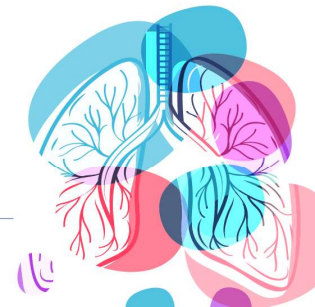


## Rifampicina/ 4 mesi

- **Efficacia sovrapponibile** per rifampicina/4 mesi rispetto a isoniazide/6 mesi (odds ratio 0,78, IC95% 0,41-1,46)[1]
- Revisioni sistematiche hanno dimostrato come il trattamento 4R abbia un rischio significativamente **ridotto per epatotossicità** rispetto al trattamento 6H (odds ratio 0,03; IC95% 0,00-0,48)[2]

1) Zenner D, Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*.2017;167(4):248–55.

2) Stagg HR, Zenner D, Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419–28.

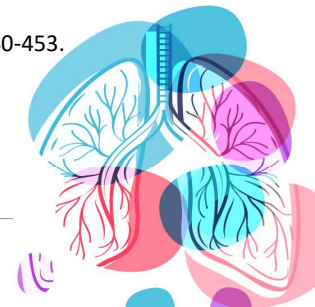




## Rifampicina/ 4 mesi

- Uno studio ha dimostrato
  - un'efficacia non inferiore a 9H (meno di 0,01 casi di TB diagnosticata per 100 anni/persona) (IC95% (-0,23)-(0,22))
  - un maggiore tasso di completamento (+15,1% di trattamenti completati, IC95% 12,7-17,4%) ed
  - un profilo migliore di sicurezza (-1,2% per qualsiasi evento avverso, IC95% (-1,7%)-(-0,7%))

Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. N Engl J Med. 2018; 379(5):440-453.





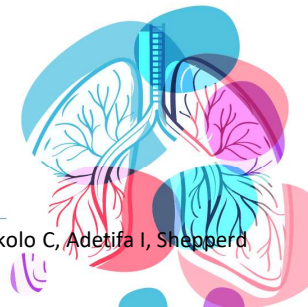
## Isoniazide/6 mesi

- Una revisione sistematica di RCT ha dimostrato una riduzione significativamente superiore **dell'incidenza di TB** nei pazienti con 6H rispetto al placebo (odds ratio 0,65; IC95% 0,50-0,83)[1]
- **l'efficacia** del regime 6H non è inferiore, dal punto di vista della significatività statistica, al trattamento per 12 mesi (RR 0,58; IC95% 0,3-1,12) [2]
- Non esistono studi clinici di confronto tra 6H vs 9H. Tuttavia, modelli sperimentali degli anni '50-60 hanno dimostrato che il beneficio di H aumenta progressivamente quando è somministrato fino a 9-10 mesi [1]
- In assenza di un confronto diretto, l'OMS ha concluso che il trattamento 9H è equivalente a quello 6H in paesi a bassa incidenza di TB e con un sistema sanitario solido

il regime 6H è da prediligere per **fattibilità, accettazione** da parte del paziente e **utilizzo di risorse**

Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(10):847-50.

Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2017;167(4):248-55. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Vermeulen J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2010;1.





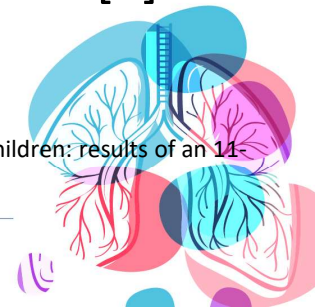
## Isoniazide + rifampicina /3 mesi

- Una revisione sistematica della letteratura ha dimostrato che l'efficacia e sicurezza del trattamento 3HR sono simili a 6H [1]
- In uno studio randomizzato, utilizzando come *proxy* di malattia attiva l' RX torace, non hanno identificato alcun caso di malattia in entrambi i gruppi; solo alcuni che assumevano 3HR hanno presentato alterazioni radiografiche rispetto a quelli trattati con 9H (RR 0,49, IC95% 0,32-0,76)[2]
- Lo studio ha riportato un rischio ridotto di eventi avversi (RR 0,33, IC95% 0,20-0.56) e un tasso di aderenza più alto (RR 1,07, IC95% 1,01-1,14) nei bambini in trattamento 3HR [3]

1) Stagg HR, Zenner D, Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;161(6):419–28.

2) Zenner D, Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. Annals of Internal Medicine.2017;167(4):248–55.

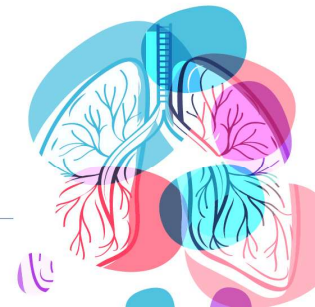
3) Spyridis NP, The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. Clin Infect Dis. 2007;45(6):715–22.



## Regimi con rifapentina

- Le linee guida OMS, includono un nuovo regime con rifapentina + isoniazide a somministrazione settimanale per 12 settimane, tra le opzioni di trattamento per l'ITL
- Nel 2019 sono stati pubblicati i dati relativi al regime ultra breve di rifapentina+isoniazide/die per 1 mese, in pazienti con HIV, confrontato con la somministrazione di 9H. Il regime ultra breve ha dimostrato **efficacia** simile, un **maggior tasso di completamento** e **minori eventi avversi** [1]

Tuttavia la rifapentina attualmente non è registrata da EMA e quindi non disponibile in Italia





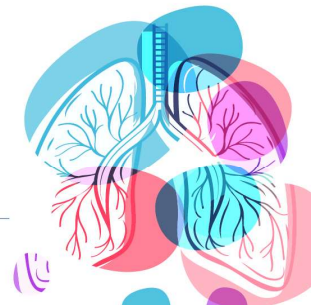
# Tassi di inizio e completamento del trattamento e categorie di rischio

In un recente studio sui fattori associati a ridotta accettazione e aderenza al trattamento negli operatori sanitari è emerso che:

- l'aumentare dell'**età**, l'essere **medico e/o ricercatore** sono fattori indipendentemente associati a bassi tassi di accettazione, mentre il **sexo maschile** si associa ad una accettazione maggiore
- La provenienza da un paese a **bassa o intermedia incidenza** per TB è invece associata ad un più alto tasso di completamento

**I regimi di trattamento più brevi sono preferibili**

*(raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza moderata)*



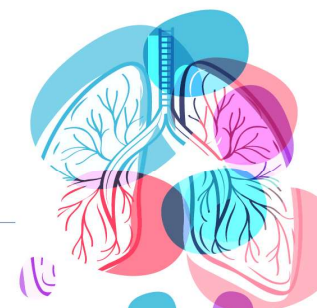


# Contatto con tubercolosi polmonare contagiosa sostenuta da ceppo MDR o XDR

Dopo attenta valutazione dello specialista,  
può essere considerato il regime con **fluorochinolonico**  
(levofloxacin 750 mg-1000mg una volta/die o moxifloxacin 400 mg  
una volta/die)

Non esistono evidenze circa la durata del trattamento, ma 6-12 mesi di  
terapia sembrerebbero essere razionali.

*(raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza molto bassa)*





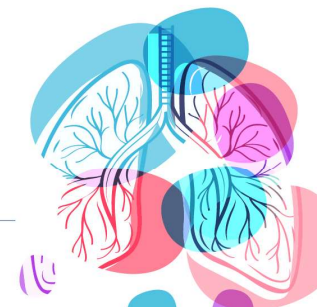
# Monitoraggio del trattamento

Non esistono evidenze a supporto del monitoraggio ematochimico della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento.

E' raccomandato per i soggetti con:

- anamnesi di epatopatia o malattia epatica cronica
- uso regolare di alcol
- infezione da HIV
- età > 35 anni
- gravidanza o nell'immediato periodo post-partum

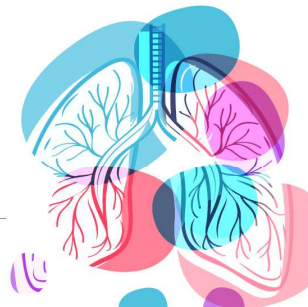
*(raccomandazione forte; qualità dell'evidenza molto bassa)*



## Valutazione clinica mensile

- In soggetti con comorbidità epatiche, si raccomanda il monitoraggio della funzione epatica dopo 2 settimane di terapia e mensile
- In assenza di comorbidità epatiche, si raccomanda controllo dopo 2 settimane e successivamente solo in presenza di sintomatologia
- Sollecitare a contattare il medico in caso di comparsa di anoressia, nausea, vomito, disturbi addominali, debolezza, urine ipercromiche, feci acoliche o ittero. In caso di impossibilità a contattare il medico, interrompere immediatamente il trattamento

*(raccomandazione forte; qualità dell'evidenza molto bassa)*

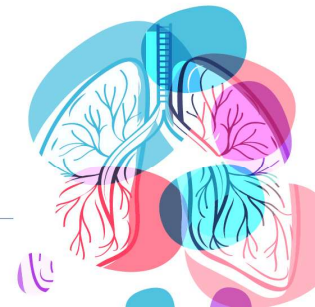




## Interruzione del trattamento

- transaminasi > 3 volte i valori superiori al limite superiore del range di normalità in presenza di sintomatologia riferibile a possibile epatopatia
- qualora i valori di funzionalità epatica superino di 5 volte i limiti superiori dei valori di riferimento, anche con paziente asintomatico
- L'integrazione con vitamina B6 è raccomandata per rischio di neuropatia periferica: malnutrizione, dipendenza alcolica, infezione da HIV, insufficienza renale o diabete, gravidanza o allattamento

*(raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza molto bassa)*

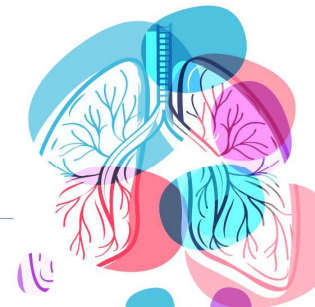


## Sospensione o rifiuto del trattamento

Se interruzione/rifiuto del trattamento, si raccomanda:

- la ricerca attiva di segni e sintomi di TB con cadenza semestrale per almeno due anni
- Immediata rivalutazione in caso di comparsa di fattori di rischio predisponenti la progressione verso la malattia attiva
- Se l'interruzione è dovuta all'ipertransaminasemia, il trattamento verrà ripreso quando le transaminasi saranno rientrate nei limiti
- In caso di neurotossicità da H, è indicata l'introduzione del trattamento con rifampicina

*(raccomandazione condizionale; qualità dell'evidenza molto bassa)*





*Grazie*

