

SPITALUL CLINIC „Dr. V. BABEȘ”

BUCUREȘTI

Șos. MIHAI BRAVU Nr. 281

Nr. 1637

Ziua 04 Luna 02 2015

Aprobat Manager

Dr. Emilian Ioan Imbri



Algoritm de diagnostic si tratament la pacientii coinfectie HIV/Mykobacterium tuberculosis

Tuberculoza – infectia latentă (LTBI):

- testarea de rutina LTBI la momentul diagnosticului HIV, indiferent de riscul individual de expunere la TB
- retestarea indivizilor cu rezultate negative si boala HIV avansata ($CD4 < 200$ cel/mm³), dupa initierea cART si pana depasesc pragul de $CD4 > 200$ cel/mm³
- testarea anuala recomandata numai la pacientii seropozitivi HIV care prezinta risc crescut de expunere repetata la TB activa
- IDR la PPD pozitiv: induratie > 5 mm la 48-72 de h la pacienti fara semne clinice sau radiologice de TB
- specificitate scazuta la pacientii vaccinati BCG
- sensibilitate scazuta la pacientii cu imunodeficiente severe
- interferon-gamma release assays (IGRAs) - specificitate mai mare ca IDR, reactivitate incrucisata cu vaccinul BCG mai mica
- Rx pulmonara
- spute – frotiu, culturi – gold standard pentru diagnosticul bolii active

Tratament:

- indicatii: - test screening LTBI pozitiv, fara semne TB activa, fara tratament LTBI sau TB activa in antecedente
 - contact cu pacient cu TB activa, indiferent de rezultatul testului screening
- tratament recomandat (durata 9 luni):
 - HIN 300 mg po zilnic + Vitamina B6 25 mg po zilnic sau
 - HIN 900 mg po x 2/sapt (DOT) + Vitamina B6 25 mg po zilnic
- tratament alternativ : RMP 600 mg po/zilnic (timp de 4 luni) sau RFB (doze ajustate in functie cART) timp de 4 luni sau pentru pacientii cu contact tulpini TB cu rezistenta la tratament – alegerea tratamentului dupa consultarea medicului specialist sau a autoritatilor publice

Tuberculoza activa:

Manifestari clinice:

- tuse productiva, febra, transpiratii, scadere ponderala, astenie
- TB ce are culturi pozitive poate avea evolutie subclinica sau paucisimptomatice

- prezentarea clinica influentata de gradul de imunosupresie:
- CD4 > 350 cel/mm³: manifestari clinice similare cu pacientii seronegativi HIV
 - majoritatea cazurilor: afectiune limitata la plamani
 - radiologic: infiltrate fibronodulare la nivelul lobilor superiori cu/fara cavitate
 - localizare extrapulmonara mai frecvent ca la pacientii seronegativi, indiferent de statusul imunologic
 - diseminarea TB poate afecta orice organ, dar necesita atentie sporita afectarea sistemului nervos sau simptomele meningeale (initierea timpurie a tratamentului – esentiala pentru evolutie favorabila)
- pacientii cu imunodepresie severa: aspect radiologic pulmonar diferit fata de pacientii cu status imunologic mai bun: frecvent - afectarea lobilor inferiori, medii, infiltrate interstitiale, forme miliare
 - cavitatii mai rar
 - limfadenopatii intratoracice frecvent cu afectare mediastinala
 - mai frecvent decat adenopatii hilare
 - chiar si cu aspect radiologic normal, pacientii pot prezenta spute (frotiu si culturi) pozitive, mai ales daca prezinta afectarea ganglionilor laterocervicali
- riscul de TB extrapulmonara creste cu gradul de imunodepresie:
 - diseminare la nivel ganglional, pleural, pericardic, meningeal cu/fara afectare pulmonara (mai ales la pacienti cu CD4 < 200 cel/mm³)
 - manifestari clinice severe: febra inalta, evolutie rapida si sindrom septic
- examenul histopatologic influentat de gradul de imunodepresie:
 - status imunologic relativ bun: inflamatie granulomatoasa tipica
 - imunodepresie: granuloame slab formate sau complet absente

Diagnostic:

- initial identificarea localizarii anatomice a semnelor si simptomelor (plamani, ganglioni limfatici, LCR etc)
- chiar si in absenta semnelor si simptomelor pulmonare, evaluarea initiala a pacientului seropozitiv HIV trebuie sa cuprinda Rx pulmonara (afectarea pulmonara poate fi indiferent de nivelul CD4)
- recoltarea de spute (cu examen microscopic si culturi) la pacientii cu Rx pulmonara normala si semne de TB (mai ales la pacientii cu imunodepresie severa)
- sputele pot fi negative pe frotiu la pacientii seropozitivi HIV, mai ales la cei cu imunodepresie severa si fara aspect cavitatar radiologic
- se recomanda recoltarea a trei probe de sputa
- afectare ganglionara frecventa la pacientii seropozitivi HIV: examen histopatologic, frotiu si culturi din aspirat ganglionar
- in caz de suspiciune clinica: analiza lichidului pleural, pericardic, ascitic, LCR
- urocultura BK si hemocultura BK: faciliteaza diagnosticul definitiv si reprezinta o sursa importanta pentru testarea sensibilitatii la tratament
- teste pe baza de reactie de polimerizare in lant (PCR) – diagnostic rapid al TB

utile la pacienții cu imunodepresie severă ce prezintă risc de progresie rapidă a bolii (unele teste sunt utile pentru detectia rapidă a rezistenței la tratament)

inalt predictive pentru TB la pacienții cu spute BAAR pozitive (mycobacteriile non-TB sunt frecvente la pacienții cu imunodepresie severă, iar testele PCR pot orienta tratamentul sau necesitatea izolării pacienților)

au sensibilitate mai mare decât frotiurile ZN (rezultate pozitive la 50-80% din pacienții cu frotiu negativ)

se recomandă cel puțin o probă la pacienții cu suspiciune TB

date relativ puține referitoare la probe recoltate extrapulmonar

- screeningul imunologic prin teste de tip IDR sau IGRA – pot fi utile în cazurile în care diagnosticul nu poate fi susținut prin culturi (dovedirea infecției anterioare crește probabilitatea bolii active); totuși un test negativ nu exclude TB
 - antibiograma trebuie realizată din izolatele inițiale la toți pacienții deoarece rezistența la HIN și/sau RMP crește riscul de eșec terapeutic, recurența TB sau extinderea rezistenței și la alte medicații anti-TB
 - TB cu rezistență la tratament: MDR (rezistență cel puțin la HIN și RMP) sau XDR (rezistență la HIN, RMP, Q și AG – amikacina, kanamicina sau capreomicina): risc crescut de deces
 - testarea sensibilității antituberculoaselor de linia I (HIN, RMP, PZM, EMB) trebuie să se realizeze la toți pacienții cu TB, indiferent de unde sunt recoltate probele
 - antibiograma trebuie repetată în cazul în care culturile se mențin pozitive la 4 luni de tratament sau redevin pozitive la cel puțin o lună de la negativare
 - testarea sensibilității la antituberculoasele de linia a II-a (Q, AG, capreomicina, etionamida) – se realizează doar în laboratoare de referință, cu experiență în domeniu, și doar pentru probele cu rezistență la medicația anti-TB de linia I
 - testarea clasică a rezistenței la tratament durează aproximativ 6 luni – perioada în care pacientul poate transmite boala, se poate deteriora clinic și are risc crescut de deces
 - testele de diagnostic molecular – identifică mutațiile de rezistență și permit identificarea mai rapidă a rezistenței la tratament (testele genetice pentru identificarea rezistenței la HIN și RMP oferă rezultat în ~ 24 de h și se pot realiza direct pe probele de spută)
 - suspiciune de rezistență la tratament se ridică în caz de:
 - contact cu pacient cu TB cu rezistență
 - proveniență din regiuni/centre cu rate crescute de rezistență la tratament
 - frotiuri sau culturi persistente pozitive la 4 luni de tratament
 - tratament anti-TB anterior, mai ales în caz de aderență scăzută sau tratament întrerupt din diverse motive
- Tratament**
- tratamentul trebuie inițiat la pacienții cu manifestări clinice și aspect radiologic sugestiv TB, după recoltarea probelor pentru culturi și diagnostic molecular
 - se recomandă DOT la toți pacienții ce necesită tratament anti-TB

Chimiosensibilitate la tratament:

- Faza initiala (2 luni): zilnic (5-7 zile/sapt); DOT
HIN + (RMP sau RFB) + PZM + EMB (antibiograma cu chimiosensibilitate HIN si RMP, EMB poate fi sistat)
- Faza de continuare (TB cu chimiosensibilitate): HIN + (RMP sau RFB) zilnic 5-7 zile/sapt sau x2/sapt
- Durata totala a tratamentului:
 - TB pulmonara cu chimiosensibilitate – 6 luni
 - TB pulmonara + culturi pozitive la 2 luni de tratament – 9 luni
 - TB extrapulmonara –afectare SNC – 9-12 luni
 - TB extrapulmonara –afectare osteo-articulara – 6-9 luni
 - TB extrapulmonara –alta localizare – 6 luni
 - durata totala a tratamentului trebuie calculata in functie de numarul de doze administrate, nu calendaristic

Chimioresistenta la tratament:

- Tratament empiric in caz de suspiciune rezistenta RMP +/- alte medicatii:
HIN + (RMP sau RFB) + PZM + EMB + (moxifloxacină/levofloxacină) +(AG sau capreomicina)
terapie adaptata ulterior in functie de rezultatul testelor de susceptibilitate
consult de specialitate TB
- Rezistenta la HIN: (RMP sau RFB) + EMB + PZM + (moxifloxacină sau levofloxacină) 2 luni, ulterior
(RMP sau RFB) + EMB + (moxifloxacină sau levofloxacină) 7 luni
- Rezistenta la RMP +/- alte medicatii: terapia si durata tratamentului trebuie ajustate in functie de rezultatul testelor de susceptibilitate, evolutia clinica si microbiologica a pacientului, in colaborare stransa cu medici de specialitate

Tratamentul ARV la pacientii coinfectati HIV/TB:

- toti pacientii coinfectati HIV/TB trebuie sa urmeze tratament ARV, indiferent de nivelul CD4
- initiere in functie de gradul de imunosupresie:
 - CD4<100 cel/mmc: cat de repede posibil, imediat ce tratamentul anti-TB este tolerat, in primele 2 sapt
 - CD4>100 cel/mmc: poate fi temporizat pana la 8-12 sapt de tratament anti-TB, mai ales daca exista probleme de aderenta, toxicitate sau interactiuni medicamentoase
 - ! posibilitatea aparitiei sindromului inflamator de reconstructie imunologica (IRIS) in caz de initiere timpurie a cART; corticoterapia poate fi considerata tratament simptomatic, cu doze si durata adaptate in functie de evolutia pacientului
- scheme ARV recomandate in asociere cu tratament anti-TBC: TDF/FTC/EFV
ABC/3TC/EFV
TDF/FTC/RAL
- in ciuda posibilelor interactiuni medicamentoase, RMP ramane cel mai potent tratament anti-TB si trebuie sa faca parte din schema de tratament, cu exceptia cazului cand exista rezistenta RMP sau la pacientii cu efecte adverse severe secundare RMP
- schema ARV recomandata pt asocierea cu tratament pe baza de RMP: EFV + 2 INRT (EFV: doza standard recomandata 600 mg/zi)

- schemele ARV pe baza de NVP: recomandate pacienților cu intoleranță la EFV sau cu sarcină în primul trimestru (trebuie omisă doza de inițiere NVP la pacienții ce primesc NVP de cel puțin 2 săptămâni, iar ARN-HIV în plasmă necesită monitorizare atentă)
- pacienții cu rezistență sau intoleranță la INNRT (EFV, NVP): tratament anti-TB pe baza de rifabutina + cART pe baza de IP
- RFB – inductor mai puțin puternic CYP 3A4
- interacțiuni mai puțin între RFB și IP: doza de RFB trebuie scăzută pentru a evita reacțiile adverse toxice (uveită)
- se recomandă 150 mg RFB /zi cel puțin în primele 2 luni, la pacienții în tratament ARV cu IP
- concentrația plasmatică RAL scade în asocieră cu RMP: se recomandă administrarea RAL în doză dublă (800 mg x 2/zi)

Alte considerente în managementul TB:

- corticoterapia adjuvantă crește rata supraviețuirii la pacienții seropozitivi HIV cu afectare TB la nivel SNC sau pericardică
- Dexametazonă în afectare SNC cu următoarele doze: 0.3-0.4 mg/kg/zi 2-4 săptămâni, apoi reducerea dozei cu 0.1 mg/kg săptămână până la 0.1 mg/kg, apoi 4 mg/zi cu scăderea dozei 1 mg/săptămână (durată totală ~ 12 săptămâni)
- în caz de afectare pericardică se poate utiliza prednison sau prednisolon (60 mg po zilnic cu scăderea dozei cu 10 mg/zi săptămânal; durată totală 6 săptămâni)
- Reacțiile paradoxale ușoare – tratament simptomatic
- Reacțiile paradoxale moderat-severe: corticoterapie cu scădere progresivă a dozelor (timp de 4 săptămâni sau mai mult, în funcție de evoluția clinică)

Doze recomandate pentru tratamentul anti-TB la adulți și adolescenți

Medicație	Zilnic	x 3/săpt
Isoniazida	5 mg/kg (uzual 300 mg)	15 mg/kg (uzual 900mg)
Rifampicina (nu se recomandă la pacienții ce primesc tratament cu IP, ETR, RPV sau EVG/COBI/TD F/FTC)	10 mg/kg (uzual 600 mg)	10 mg/kg (uzual 600 mg)
Rifabutina pacienți HIV fără IP, ETR, RPV sau EVG/COBI/TD F/FTC	5 mg/kg (uzual 300 mg) 150 mg 450-600 mg	5 mg/kg (uzual 300 mg) 300 mg 450-600 mg

pacienti HIV in trat cu IP pacienti HIV in trat cu EFV pacienti HIV in trat cu EVG/COBI/TD F/FTC	150 mg	150 mg
Pirazinamida 40-55 Kg 56-75 Kg 76 -90 Kg >90 Kg	1000 mg (18.2– 25.0 mg/kg) 1500 mg (20.0– 26.8 mg/kg) 2000 mg (22.2– 26.3 mg/kg) 2000 mg	1500 mg (27.3– 37.5 mg/kg) 2500 mg (33.3– 44.6 mg/kg) 3000 mg (33.3– 39.5 mg/kg) 3000 mg
Etambutol 40-55 Kg 56-75 Kg 76 -90 Kg >90 Kg	800 mg (14.5– 20.0 mg/kg) 1200 mg (16.0– 21.4 mg/kg) 1600 mg (17.8– 21.1 mg/kg) 1600 mg	1200 mg (21.8– 30.0 mg/kg) 2000 mg (26.7– 35.7 mg/kg) 2400 mg (26.7– 31.6 mg/kg) 2400 mg

Bibliografie

1. DHHS: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents; Last updated: May 7, 2013; last reviewed: May 7, 2013
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/325/tb>
2. EACS: European AIDS Clinical Society; Guidelines; version 7.1 November 2014; English
<http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>

Intocmit

Comisia de specialitate pentru analizarea rezultatelor utilizării ghidurilor și protocoalelor de practică
Presedinte Dr Florescu Simin Aysel

Director Medical
Dr Florescu Simin Aysel