



**Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
“Lazzaro Spallanzani” - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - Roma**

PROTOCOLLO DI GESTIONE CLINICA DELLA TUBERCOLOSI

Revisione N. 7 – Gennaio 2017

Gruppo di lavoro Tubercolosi - INMI “L. Spallanzani” I.R.C.C.S.

| | Nome e Funzione | Firma | Data |
|---------------------|--|--------------|-------------|
| REDAZIONE | Dott. Fabrizio Palmieri per il Gruppo di Lavoro Tubercolosi - I.N.M.I. “L. Spallanzani” Direttore UOC Malattie Infettive Apparato Respiratorio | | 27/02/2017 |
| VERIFICA | Dott. Nicola Petrosillo Direttore Dipartimento Clinico e di Ricerca Malattie Infettive Dott.ssa Maria Capobianchi Direttore Dipartimento Epidemiologia, Ricerca Preclinica e Diagnostica Avanzata | | 28/03/2017 |
| APPROVAZIONE | Dott.ssa Patrizia Magrini Direttore Sanitario Aziendale | | 28/03/2017 |
| VALIDAZIONE | Dott.ssa Marta Branca Direttore Generale | | .../04/2017 |

| Rev. | Data | Causale delle modifiche | Codifica |
|-------------|------------------|--|------------------|
| 7.0 | 27 febbraio 2017 | Vedi modifiche al documento nella revisione N. 7 (pagg. 8-9) | 27 febbraio 2017 |

| Trasmesso il: | Codificato il: | Distribuito il: |
|----------------------|-----------------------|------------------------|
| 30/03/2017 | | |



SOMMARIO

Protocollo di gestione clinica della tubercolosi revisione N. 7/Gennaio 2017

(I paragrafi modificati rispetto alla precedente versione del maggio 2014 sono evidenziate in giallo)

| | |
|---|----|
| Premesse, scopo, contenuti e campo di applicazione del protocollo | 4 |
| Metodo della ricerca sistematica e selezione delle evidenze scientifiche | 4 |
| Valutazione dell'efficacia del protocollo | 5 |
| Matrice delle responsabilità del protocollo | 7 |
| Lista di distribuzione | 8 |
| Modifiche al documento nella revisione N.7 del Gennaio 2017 | 9 |
| Abbreviazioni | 11 |
| 1. Definizioni | 13 |
| 1.1. Classificazione Internazionale Standard della TB | 13 |
| 1.2. Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare | 15 |
| 1.3. Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare | 15 |
| 1.4. TB MDR-XDR/Case management/Gravità della malattia tubercolare | 16 |
| 2. Misure di isolamento respiratorio | 19 |
| 2.1. Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio | 19 |
| 2.2. Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio | 20 |
| 2.3. Criteri per l'isolamento domiciliare dei pazienti bacilliferi | 21 |
| 3. Infezione tubercolare latente | 23 |
| 3.1. Screening e diagnosi dell'infezione tubercolare latente | 23 |
| 3.2. Trattamento dell'infezione tubercolare latente | 23 |
| Tabella 1 - Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente nei soggetti adulti | 25 |
| 3.3. Controindicazioni al trattamento dell'infezione tubercolare latente | 26 |
| 3.4. Monitoraggio clinico e di laboratorio nel trattamento dell'infezione tubercolare latente | 26 |
| 3.5. Farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF- α | 27 |
| 3.6. Vaccinazione con BCG | 28 |
| 4. Protocollo diagnostico nei casi di tubercolosi polmonare attiva o sospetta | 29 |
| 4.1. Ruolo del laboratorio | 29 |
| 4.2. Ruolo della radiologia | 31 |
| 5. Schemi terapeutici nella tubercolosi polmonare degli adulti | 33 |
| 5.1. Trattamento nei soggetti con infezione da HIV e terapia antiretrovirale combinata | 33 |
| Tabella 2 - Indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale nella tubercolosi HIV-associata | 35 |
| Tabella 3 - Uso della rifabutina e della rifampicina associato ai farmaci antiretrovirali nei soggetti HIV+ | 37 |
| 5.2. Trattamento dei nuovi casi | 40 |
| 5.3. Gestione dei casi di TB polmonare con esami microbiologici negativi | 42 |
| Tabella 4 - Schemi terapeutici nella tubercolosi polmonare farmacosensibile | 44 |
| 5.4. Schemi terapeutici nei casi già trattati (probabilmente farmaco resistenti) | 45 |
| Tabella 5 - Schemi terapeutici nella tubercolosi farmacoresistente (non RR/MDR) | 46 |
| 5.5. Trattamento dei casi MDR/DXR documentati | 47 |
| 5.6. Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione | 51 |
| Tabella 6 - Criteri per il caso confermato o sospetto di SIR TB-associata | 53 |
| 6. Diagnosi e trattamento della tubercolosi extrapolmonare | 54 |
| Tabella 7 - Tecniche di imaging indicate nella diagnosi di TB extrapolmonare | 54 |
| Tabella 8 - Trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile | 55 |
| 6.1. Terapia corticosteroidica nella tubercolosi | 56 |
| 7. Aspetti medico-legali della tubercolosi | 58 |
| 7.1. Il trattamento sanitario obbligatorio | 58 |
| 7.2. Aspetti medico-legali della tubercolosi contratta in ambiente lavorativo | 58 |
| 7.3. Le prestazioni assicurative a tutela dei pazienti con tubercolosi | 59 |
| 8. Valutazione clinica e follow-up della tubercolosi | 60 |
| 8.1. Valutazione clinica iniziale | 60 |
| Tabella 9 - Schema dei controlli standard durante la degenza ordinaria | 62 |
| 8.2. Valutazione clinica mensile sino al termine del trattamento | 64 |
| 8.3. Valutazione clinica al termine del trattamento | 65 |
| 8.4. Sorveglianza post-trattamento antitubercolare | 65 |
| 8.5. Tubercolosi in fase terminale di malattia e cure palliative | 65 |



| | | |
|-------|---|-----|
| 9. | Trattamento della tubercolosi in situazioni particolari | 67 |
| 9.1. | Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica | 67 |
| 9.2. | Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta | 67 |
| 9.3. | Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale | 67 |
| | Tabella 10 - Frequenza e dosaggio dei farmaci antitubercolari nell'insufficienza renale | 68 |
| 9.4. | Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare | 68 |
| 9.5. | Reazione allergica grave in corso di terapia antitubercolare | 69 |
| | Tabella 11 - Ripristino della terapia antitubercolare dopo un episodio di ipersensibilità | 69 |
| 9.6. | Trattamento della TB in gravidanza | 70 |
| | Tabella 12 - Uso dei farmaci antitubercolari in gravidanza e nelle infezioni del SNC | 70 |
| 9.7. | Trattamento della TB nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido | 71 |
| 9.8. | La tubercolosi nei soggetti anziani | 71 |
| 10. | Farmaci antitubercolari | 73 |
| 10.1. | Farmaci antitubercolari di prima linea | 73 |
| | Tabella 13 - Dosaggio dei farmaci antitubercolari di prima linea negli adulti | 76 |
| 10.2. | Farmaci antitubercolari di seconda linea | 77 |
| | Tabella 14 - Scheda di monitoraggio nei pazienti in trattamento con Bedaquilina | 81 |
| 10.3. | Consenso informato | 83 |
| | Bibliografia principale | 84 |
| | Allegato 1 - Paesi ad elevata endemia tubercolare e ad elevata endemia di ceppi MDR | 89 |
| | Allegato 2 - Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri | 89 |
| | Allegato 3 - Grado delle raccomandazioni | 92 |
| | Allegato 4 - Indicatori di processo ed esito del protocollo | 93 |
| | Allegato 5 - Scheda trattamento TB | 95 |
| | Allegato 6 - Scheda trattamento TB MDR | 97 |
| | Allegato 7 - Modulo consenso informato farmaci prescritti fuori scheda tecnica o non registrati in Italia | 99 |
| | Allegato 8 - Modulo richiesta farmaci non registrati in Italia | 101 |
| | Allegato 9 - Modulo consenso informato al trattamento con Bedaquilina | 102 |
| | Autori | 104 |



Premesse

Il clinico (TB case manager) che ha in cura un paziente con tubercolosi si assume un'importante responsabilità di sanità pubblica: egli non solo deve prescrivere una terapia appropriata, ma anche accertare l'aderenza del paziente al trattamento antitubercolare sino al suo completamento e documentarne l'esito.

Il clinico insieme con l'èquipe multidisciplinare, ed in particolare l'infermiere, garantiscono l'appropriato case management del paziente con tubercolosi, tenendo in considerazione sia i bisogni clinici sia sociosanitari, con un approccio multidisciplinare; l'èquipe multidisciplinare deve quindi garantire:

- la presa in carico del paziente attraverso percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali standardizzati;
- la continuità assistenziale anche attraverso l'integrazione con i servizi territoriali;
- la tracciabilità dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali e l'esito del trattamento.

Inoltre, una delle altre azioni prioritarie per l'eccellenza nell'assistenza ai pazienti con tubercolosi è quella di garantire il periodico aggiornamento delle procedure diagnostico-terapeutiche-assistenziali, sulla base delle linee guida nazionali ed internazionali, e valutarne l'efficacia attraverso l'uso di specifici indicatori di processo e di esito.

Scopo

Gli obiettivi del protocollo sono:

- rendere chiare e accessibili al personale sanitario le procedure diagnostico-terapeutiche da seguire nelle persone adulte con infezione o malattia tubercolare;
- uniformare la pratica clinica al fine di favorire un livello ottimale di erogazione delle prestazioni, utilizzare in modo appropriato le risorse disponibili e conseguire un miglioramento complessivo della qualità dell'assistenza prestata alle persone con infezione o malattia tubercolare,
- migliorare il livello di consapevolezza dell'utenza sul tipo e sull'efficacia degli interventi offerti e ottenere un maggior grado di soddisfazione dell'utenza.

Questo documento non intende sostituire completamente il giudizio di un clinico esperto, tuttavia, l'aderenza al presente protocollo contribuirà ad una maggiore efficacia ed appropriatezza nella cura delle persone con infezione o malattia tubercolare, e di conseguenza ad un maggiore controllo della tubercolosi.

Nel protocollo sono trattate solo le situazioni cliniche più comuni che si verificano nella gestione dell'infezione/malattia tubercolare.

Contenuti e campo di applicazione del protocollo

Questo documento descrive le procedure diagnostico-terapeutiche-assistenziali garantite (vedi par. 8.1.3) ai pazienti adulti con infezione/malattia tubercolare che accedono alle unità operative di degenza ordinaria, day hospital e ambulatoriali dell'INMI secondo gli standard internazionali per la cura della TB definiti da OMS, CDC, ATS, ECDC, NICE, IUATLD e dal Ministero della Salute.

Il protocollo nella presente versione (revisione 7.0/2017) è composto di:

- 10 sezioni: definizioni; misure di isolamento respiratorio; infezione tubercolare latente; protocollo diagnostico nei casi di tubercolosi polmonare attiva o sospetta; schemi terapeutici nella tubercolosi polmonare; diagnosi e trattamento della tubercolosi extrapolmonare; aspetti medico-legali della tubercolosi; valutazione clinica e follow-up della tubercolosi; chemioterapia antitubercolare in situazioni particolari; farmaci antitubercolari.
- 6 allegati: paesi ad elevata endemia tubercolare e ad elevata endemia di ceppi MDR; procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri; grado delle raccomandazioni; indicatori di processo ed esito del protocollo; modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento (farmaci prescritti fuori scheda tecnica o farmaci non registrati in Italia); modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Bedaquilina.



Metodo della ricerca sistematica e selezione delle evidenze scientifiche

La ricerca bibliografica delle delle evidenze scientifiche per la settima revisione di Gennaio 2017 è stata condotta elaborando una strategia specifica per le principali banche dati biomediche e di linee guida/protocolli. Inoltre, è stata effettuata una ricerca sui siti di agenzie sanitarie nazionali e governative e delle principali società scientifiche (italiane ed estere) coinvolte nella gestione delle persone con tubercolosi e infezione tubercolare latente. La ricerca bibliografica è stata condotta considerando l'arco temporale di pubblicazione marzo 2013-gennaio 2017: la precedente revisione del protocollo era del maggio 2014.

Sono state consultate le seguenti fonti:

- banche dati bibliografiche (MEDLINE); in particolare sono stati esaminati articoli scientifici (metanalisi, studi controllati randomizzati, studi osservazionali, analisi dati individuali, review) pubblicati, tra le altre, nelle seguenti riviste: AIDS, Am J Respir Crit Care Med, Ann Intern Med, Antimicrob Agents Chemother, Arch Intern Med, BMJ, Chest, Clin Infect Dis, Commun Dis Rep CDR Wkly, Emerg Infect Dis, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, Eur Respir J, Infect Immun, Int J Tuberc Lung Dis, J Antimicrob Chemother, J Bacteriol, J Clin Microbiol, J Infect, J Infect Dis, JAMA, Lancet, Lancet Infect Dis, MMWR, N Engl J Med, PLoS ONE, Respir Med;
- banche dati di linee guida (database della Cochrane Library e banca dati della National Guideline Clearinghouse);
- siti di agenzie governative (Centers for Disease Control and Prevention, European Centre for Disease Prevention and Control, National Institutes of Health, National Institute for Health and Clinical Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Istituto Superiore di Sanità, Institute for Quality and Efficiency in Health Care, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Ministero della Salute, World Health Organization);
- siti società scientifiche specialistiche e Organizzazioni e Centri Clinici di Riferimento Internazionali (American Association of Respiratory Care, American College of Chest Physicians, Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri, British HIV Association, British Thoracic Society, Canadian Thoracic Society, European AIDS Clinical Society, European Respiratory Society, Infectious Diseases Society of America, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, The American Thoracic Society).

Tutte le voci bibliografiche sono state poi esaminate indipendentemente da due componenti del Comitato di redazione del protocollo per valutarne la potenziale eleggibilità. Sono state considerate eleggibili per la inclusione le linee guida sulla gestione delle persone con tubercolosi e infezione tubercolare latente contenenti raccomandazioni chiaramente esplicitate e riconoscibili nel testo.

La letteratura selezionata per la settima revisione è riportata nella sezione bibliografia.

Le modifiche nella revisione N. 7 del protocollo (sinteticamente riportate a pag. 9-10 ed evidenziate in giallo nel testo) sono state discusse ed emendate in una serie di riunioni cui hanno partecipato, oltre al Comitato di redazione del protocollo, componenti del gruppo di lavoro "Tubercolosi", componenti del Dipartimento Clinico e di Ricerca Malattie Infettive, del Dipartimento Epidemiologia, Ricerca Preclinica e Diagnostica Avanzata, del Servizio Prevenzione e Protezione, del Comitato Infezioni Correlate all'Assistenza, del Servizio Assistenza Infermieristica, della Direzione Scientifica, del Gruppo "Peer review" e della Direzione Sanitaria dell'INMI. La settima revisione è stata quindi approvata dalla Direzione Sanitaria Aziendale.

Il presente documento (Revisione N. 7) sostituisce la versione precedente (maggio 2014) del protocollo.

Il protocollo è aggiornato con cadenza biennale; la successiva revisione è prevista nel 2019. La versione elettronica è disponibile on-line, insieme alle precedenti versioni a partire dal 2003, sul sito dell'INMI all'indirizzo: http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html. Eventuali revisioni del protocollo prima della suddetta data, sulla base di nuove evidenze che modificano le raccomandazioni in esso contenute, saranno disponibili on-line sul sito dell'INMI.

Questo protocollo rispetta gli "International Standards for Tuberculosis Care" definiti da OMS, CDC/ATS, ECDC, NICE, IUATLD e dal Ministero della Salute.

Per la strategia di implementazione del protocollo si rimanda alle precedenti versioni.

Si segnalano alcune pratiche a rischio di inappropriately derivante dal sovra utilizzo di trattamenti e, in particolare, di esami diagnostici, a volte duplicati. Particolare attenzione sulle scelte sagge ("*choosing wisely*") da fare sono riferibili a queste cinque pratiche (evidenziate in rosso nel testo):

1. Nella diagnosi di infezione tubercolare latente i test basati sul rilascio di IFN-gamma vanno utilizzati come prima scelta solo in casi selezionati (par. 3.1).
2. Nei casi di sospetto clinico di TB polmonare il test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare va richiesto solo sul primo campione di espettorato.
3. Nei soggetti HIV- l'esecuzione di un'emocoltura per micobatteri è indicata nei casi di sospetta malattia disseminata e quadro radiologico di TB miliare.
4. L'esecuzione dell'Rx torace prima delle 4 settimane di terapia per il controllo della TB polmonare è indicata solo se sussistono giustificati motivi quali, ad esempio, peggioramento dello stato clinico.
5. L'utilizzo del fluorochinolone al posto dei farmaci antitubercolari di prima linea deve avvenire solo in caso di stretta necessità.



Valutazione dell'efficacia del protocollo

La valutazione dell'adesione al protocollo e dell'efficacia dello stesso prevede le responsabilità come da relativa matrice e si basa sull'uso degli indicatori di processo ed esito (citati nel testo tra parentesi quadre) riportati nell'allegato 4. Gli indicatori potranno eventualmente modificati in considerazione della trasferibilità del protocollo ad altre strutture del Servizio Sanitario Nazionale.

Il responsabile del gruppo di lavoro Tubercolosi-INMI "L. Spallanzani" è il dott. F. Palmieri; il gruppo di lavoro esterno con funzione di "peer review" è costituito dal dott. F.N. Lauria e dal dott. E. Girardi.

Firma del Responsabile
Dott. Fabrizio Palmieri

Dott. Fabrizio Palmieri
Direttore UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
Tel. 0655170.401-445 - Fax 0655170381
e-mail: fabrizio.palmieri@inmi.it

| Data versione/numero revisione e data | Approvazione/Pubblicazione (numero e data delibera INMI) | Modifiche apportate |
|---------------------------------------|--|--|
| 25 Gennaio 2000 | Approvato dalla Direzione Sanitaria | vedi Consensus Conference 19/21 aprile 2000 Aula Magna Ospedale C. Forlanini, Roma |
| 3 Aprile 2002 | Pubblicato su Giorn It Mal Inf 2002; 8:1-16 | vedi Giorn It Mal Inf |
| 16 Aprile 2003 | Approvato dalla Direzione Sanitaria | vedi versione protocollo 2003 su http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.htm |
| N. 1 del 27 maggio 2004 | (N. 529 del 25 giugno 2004) | vedi versione protocollo 2004 su http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html |
| N. 2 del 22 giugno 2005 | (N. 604 del 18 luglio 2005) | vedi versione protocollo 2005 su http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html |
| N. 3 del 9 agosto 2006 | (N. 567 del 3 ottobre 2006) | vedi versione protocollo 2006 su http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html |
| N. 4 del 28 settembre 2007 | (N. 115 del 27 febbraio 2008) | vedi versione protocollo 2007 su http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html |
| N. 5 del 15 settembre 2009 | Pubblicato su GIIO 2009; 16: 175-205. | vedi versione protocollo 2009 su http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html |
| N. 6 del 6 maggio 2014 | (N. 322 del 16 luglio 2014) | vedi versione protocollo 2014 su http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html |

Citazione consigliata:

Palmieri F per il Gruppo di lavoro Tubercolosi-INMI "L. Spallanzani". Protocollo di gestione clinica della Tubercolosi. Revisione N. 7/Gennaio 2017 [numero pagine, se utilizzabile]. Accessibile al sito http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html Visitato il [data]



Matrice delle responsabilità del protocollo

| | Direttore Sanitario Aziendale | Direttori Dipartimenti Clinico - Epidemiologia e Diagnostica Avanzata | Risk manager | Direttori / Responsabili UU.OO. | Responsabile gruppo di lavoro TB | Referenti divisionali (componenti) gruppo di lavoro TB | Dirigenti Medici UU.OO. | Direttore S.P.P. Presidente C.I.C.A. | Gruppo "peer review" | Dirigente S.A.I. | CPC - ILPP, UU.OO. |
|---|-------------------------------|---|--------------|---------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|------------------|--------------------|
| Revisione del protocollo | C | R/C | R/C | R/C | R | R | C | R | R | C | C |
| Verifica del protocollo | C | R/C | C | R/C | R | R | C | R | R | C | C |
| Approvazione del protocollo | R | R | R | C | C | C | C | C | C | C | C |
| Valutazione dell'efficacia del protocollo | C | C | C | R | C | R | C | C | C | C | C |
| Applicazione del protocollo | C | R | C | R | C | R | R | C | C | R | R |

R = Responsabile

C = Coinvolto



Lista di distribuzione

Protocollo di gestione clinica della Tuberculosis Rev. 7.0/2017 Codice: LGC/24098/07

Destinatari

| Nome | Funzione | Data | Firma |
|------------------------|---|------|-------|
| Dr.ssa P. Magrini | Direttore Sanitario Aziendale | | |
| Dr. G. Ippolito | Direttore Scientifico | | |
| Dr. N. Petrosillo | Direttore Dipartimento Clinico e di Ricerca Malattie Infettive | | |
| Dr.ssa M. Capobianchi | Direttore Dipartimento Epidemiologia, Ricerca Preclinica e Diagnostica Avanzata | | |
| Dr. G. D'Offizi | Direttore f.f. UOC Malattie Infettive Epatologia | | |
| Dr. N. Petrosillo | Direttore UOC Infezioni sistemiche e dell'immunodepresso | | |
| Dr. A. Antinori | Direttore UOC Immunodeficienze virali | | |
| Dr. E. Nicastrì | Direttore f.f. UOC Malattie Infettive ad alta intensità di cura | | |
| Dr. F. Palmieri | Direttore UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio | | |
| Dr. M. Antonini | Direttore UOC Rianimazione e Terapia Intensiva | | |
| Dr.ssa S. Murachelli | Direttore UOC Farmacia | | |
| Dr.ssa D. Imola | Responsabile Servizio Assistenza Infermieristica | | |
| Dr. V. Schininà | Responsabile UOSD Diagnostica per Immagini | | |
| Dr.ssa S. Rosati | Responsabile UOSD Hospice e Terapia Domiciliare | | |
| Dr. E. Boumis | Responsabile Servizio DH Infettivologico | | |
| Dr. E. Girardi | Direttore UOC Epidemiologia Clinica | | |
| Dr. V. Puro | Direttore UOC Infezioni emergenti, riemergenti e CRAIDS | | |
| Dr.ssa M. Capobianchi | Direttore UOC Laboratorio di Virologia | | |
| Dr. A. Di Caro | Direttore UOC Microbiologia e Banca Biologica | | |
| Dr.ssa F. Del Nonno | Responsabile UOSD Anatomia Patologica | | |
| Dr.ssa D. Goletti | Responsabile UOSD Ricerca Traslazionale | | |
| Dr.ssa C. Agrati | Responsabile UOSD Immunologia Cellulare | | |
| Dr.ssa P. Scognamiglio | Responsabile UOS SERESMI | | |
| Dr. V. Puro | Presidente Comitato Infezioni Correlate all'Assistenza | | |
| Dr. V. Puro | Direttore Servizio Prevenzione e Protezione | | |
| Dr. F.N. Lauria | Gruppo "Peer review" | | |
| Dr. E. Girardi | Gruppo "Peer review" | | |



Modifiche al documento nella revisione N. 7 del Gennaio 2017

| Paragrafo | Descrizione sintetica delle modifiche |
|--|--|
| 1.4 TB MDR-XDR/Case management | <ul style="list-style-type: none">E' stata aggiornata la definizione dei soggetti ad aumentato rischio di TB MDR e aggiunta la definizione di TB RR.E' stato aggiornato il paragrafo sul case management, sulla DOT e VOT. |
| 2.3 Criteri per l'isolamento domiciliare dei pazienti bacilliferi | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il relativo paragrafo. |
| 3.1 Screening e diagnosi dell'infezione tubercolare latente 3.2 Trattamento dell'infezione tubercolare latente 3.4 Monitoraggio clinico e di laboratorio nel trattamento dell'ITL | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il paragrafo tenendo conto delle linee guida OMS.E' stato aggiornato il paragrafo con le raccomandazioni del NICE e il trattamento dei contatti di TB MDR.Sono stati aggiornati gli esami richiesti prima del trattamento dell'ITL. |
| 4.1 Ruolo del Laboratorio 4.2 Ruolo della Radiologia | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il relativo paragrafo in particolare: la richiesta di due esami dell'espettorato e del test molecolare sul primo campione; la procedura dell'espettorato indotto da preferire al lavaggio broncoalveolare; i criteri per l'esecuzione del test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea.E' stato aggiornato il paragrafo relativo al follow-up radiologico della TB polmonare. E' stato inserito un paragrafo sul ruolo della TC/PET nel follow-up della TB Polmonare MDR. |
| 5.1 Trattamento della tubercolosi nei soggetti con infezione da HIV e terapia antiretrovirale 5.2 Trattamento dei casi di primo accertamento o nuovi casi Par. 5.3 Gestione clinica della TB polmonare con esami microbiologici negativi 5.4 Schemi terapeutici nei casi già trattati 5.5 Trattamento dei casi RR/MDR/XDR documentati 5.6 Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il relativo paragrafo. E' stata aggiornata la tabella 2 relativa alle indicazioni per l'inizio della HAART e la tabella 3 per l'uso delle rifamicine in associazione ai farmaci antiretrovirali.E' stato aggiornato il relativo paragrafo.E' stato aggiornato il relativo paragrafo.E' stato aggiornato il relativo paragrafo con la tabella 5.E' stato aggiornato il relativo paragrafo, in particolare gli schemi terapeutici nella TB MDR sulla base delle linee guida OMS e il paragrafo relativo alla terapia chirurgica nella TB MDR/XDR.E' stato aggiornato il relativo paragrafo. |
| 6. Trattamento della tubercolosi extrapolmonare | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il paragrafo con la tabella 8 relativo alla gestione delle forme extrapolmonari e sull'uso dei corticosteroidi. |
| 8. Valutazione clinica e follow-up della tubercolosi | <ul style="list-style-type: none">È stato aggiornato il relativo paragrafo. |
| 9.1 Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica 9.2 Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta 9.3. Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale 9.4 Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare 9.6 Trattamento della TB in gravidanza 9.7 Trattamento nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido. 9.8 La tubercolosi nei soggetti anziani | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il relativo paragrafo.E' stato eliminato il relativo paragrafo.E' stato aggiornato il relativo paragrafo.E' stato aggiornato il relativo paragrafo. |



| Paragrafo | Descrizione sintetica delle modifiche |
|--|---|
| 10.1 Farmaci antitubercolari di prima linea | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il relativo paragrafo. |
| 10.2 Farmaci antitubercolari di seconda linea | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il relativo paragrafo secondo la nuova classificazione OMS; sono stati aggiornati i singoli paragrafi relativi ai farmaci di seconda linea. |
| 10.3 Consenso informato e richiesta farmaci di seconda linea | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il relativo paragrafo. |
| Allegato 1 Paesi ad elevata endemia tubercolare e ad elevata endemia di ceppi MDR | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato l'elenco dei paesi in base ai dati OMS 2015. |
| Allegato 4 Indicatori del protocollo | <ul style="list-style-type: none">Sono stati inseriti nuovi indicatori di processo ed esito. |
| Allegato 5 - Scheda monitoraggio esiti TB | <ul style="list-style-type: none">E' stata inserita la relativa scheda |
| Allegato 6 - Scheda monitoraggio esiti TB MDR | <ul style="list-style-type: none">E' stata inserita la relativa scheda |
| Allegato 7 Modulo per il consenso informato al trattamento con farmaci con indicazione terapeutica diversa dalla TB o non registrati in Italia | <ul style="list-style-type: none">E' stato aggiornato il relativo modulo. |
| Allegato 8 Modulo per la richiesta dei farmaci non registrati in Italia | <ul style="list-style-type: none">E' stato inserito il relativo modulo. |
| Allegato 9 Modulo per il consenso informato al trattamento con Bedaquilina | <ul style="list-style-type: none">E' stato inserito il relativo modulo. |



Abbreviazioni

| | |
|----------------|---|
| ABC | Abacavir |
| ABG | Antibiogramma |
| Amk | Amikacina |
| Amx/Clv | Amoxicillina/acido clavulanico |
| APV | Amprenavir |
| ARV | Antiretrovirale |
| ATS | American Thoracic Society |
| ATV | Atazanavir |
| AZT | Zidovudina |
| BAL | Lavaggio broncoalveolare |
| BAAR | Bacilli Alcool-Acido Resistenti |
| Bdq | Bedaquilina |
| BMI | Body Mass Index (IMC = Indice di massa corporea) |
| BTS | British Thoracic Society |
| CDC | US Centers for Diseases Control and Prevention |
| Clr | Clarithromycin |
| Clv | Acido clavulanico |
| Cfx | Ciprofloxacina |
| Cfz | Clofazimina |
| Clr | Claritromicina |
| Cm | Capreomicina |
| Cs | Cicloserina |
| ddC | Zalcitabina |
| ddI | Didanosina |
| Dlm | Delamanid |
| DOT | Directly Observed Therapy (terapia direttamente osservata) |
| DHHS | U.S. Department of Health and Human Services |
| DRV | Darunavir |
| DTG | Dolutegravir |
| d4T | Stavudina |
| E | Etambutolo |
| EACS | European AIDS Clinical Society |
| ECDC | European Centres for Disease Prevention and Control |
| EFV | Efavirenz |
| ENF (T-20) | Enfuvirtide |
| Eto | Etionamide |
| ETR | Etravirina |
| EVG | Elvitegravir |
| f-APV | Fosamprenavir |
| FTC | Emtricitabina |
| Eto | Etionamide |
| E.O. | Esame obiettivo |
| H | Isoniazide |
| H ^h | Isoniazide ad alto dosaggio |
| HAART | Highly Active Antiretroviral Therapy |
| HIV+ | Sierologia positiva per HIVAb |
| IAS | International AIDS Society-USA Panel |
| IDV | Indinavir |
| IFN- γ | Interferone-gamma |
| IGRA | Interferon-Gamma Release Assays (Test basati sul rilascio di IFN-gamma) |
| InI | Inibitori dell'integrasi |
| Ipm | Imipenem/Cilastatina |
| ITL | Infezione Tuberculare Latente |
| INMI | Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani"- I.R.C.C.S. |
| IUATLD | International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (The Union) |
| Km | Kanamicina |
| Lfx | Levofloxacina |
| LPV | Lopinavir |
| Lzd | Linezolid |
| MAC | <i>Mycobacterium avium</i> complex. |



| | |
|--------------|---|
| Mfx | Moxifloxacina |
| MDR | MultiDrug Resistant, tubercolosi multifarmacoresistente, ossia TB causata da <i>M. tuberculosis</i> resistente contemporaneamente ad almeno H e R |
| Mpm | Meropenem |
| MVC | Maraviroc |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence (produce le linee guida inglesi sulla tubercolosi per il National Health Service) |
| NNRTI | Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa |
| NRTI | Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa |
| NVP | Nevirapina |
| Ofx | Ofloxacina |
| OMS | Organizzazione Mondiale della Sanità |
| PAS | Acido para-aminosalicilico |
| PI | Inibitori della proteasi |
| PI/c | Inibitori della proteasi "boosterizzati" da Cobicistat |
| PI/r | Inibitori della proteasi "boosterizzati" da Ritonavir |
| PPD | Purified protein derivative (tubercolina) |
| Pto | Protonamide |
| Pre-XDR | Pre-eXtensive Drug-Resistant, TB causata da <i>M. tuberculosis</i> resistente a H e R (MDR) e anche ad uno fluorochinolonico o ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina) |
| R | Rifampicina |
| RAL | Raltegravir |
| RFB | Rifabutina |
| RPV | Rilpivirina |
| RR | Rifampicin-resistant, ossia TB causata da <i>M. tuberculosis</i> resistente a R |
| RTV | Ritonavir |
| S | Streptomina |
| SIR | Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (TB-associata nel testo) |
| SNC | Sistema nervoso centrale |
| SQV hgc | Saquinavir hard gel caps |
| TB | Tubercolosi |
| TDF | Tenofovir disoproxil fumarate |
| TDM | Therapeutic Drug Monitoring (monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci) |
| Thz | Tioacetazone |
| TNF α | Tumor necrosis factor α |
| TPV | Tipranavir |
| Trd | Terizidone |
| TST | Tuberculin Skin Test (Test tuberculinico con il metodo Mantoux) |
| VOT | Video (virtually) Observed Treatment (osservazione a mezzo video dell'assunzione della terapia) |
| XDR | eXtensive Drug-Resistant, tubercolosi estensivamente farmacoresistente, ossia TB causata da <i>M. tuberculosis</i> resistente a H e R (MDR) e anche ad uno fluorochinolonico e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina) |
| Z | Pirazinamide |
| 3TC | Lamivudina |



1. DEFINIZIONI

1.1. Classificazione Internazionale Standard della tubercolosi

- A. Classe 0 - **Non esposto a *M. tuberculosis*, non evidenza di infezione tubercolare latente**: soggetto con anamnesi negativa per esposizione a *M. tuberculosis* e test tubercolinico/IGRA negativo (se eseguito).
- B. Classe 1 - **Esposto a *M. tuberculosis*, non evidenza di infezione tubercolare latente**: soggetto con anamnesi positiva per esposizione a *Mycobacterium tuberculosis* e test tubercolinico/IGRA negativo.
- C. Classe 2 - **Infezione tubercolare latente**: soggetto cutipositivo al test tubercolinico con il metodo Mantoux (TST) o con positività al test IGRA e assenza di criteri clinici, batteriologici (se eseguiti) e radiografici di TB attiva. E' necessario specificare lo stato del soggetto rispetto al trattamento dell'infezione tubercolare latente (non trattato, in trattamento, trattamento completato, trattamento non completato).

Per lo screening dell'ITL va utilizzato il TST (iniezione intradermica di 0,1 ml di soluzione contenente 5 UI di PPD-S). La lettura va eseguita tra 48 e 72 ore dall'iniezione (l'autolettura non è attendibile). La lettura deve essere registrata in millimetri, riportando il diametro maggiore dell'infiltrato, anche quando l'esame è negativo (p.e. riportare "4 mm" e non "negativo"). L'intradermoreazione tubercolinica deve considerarsi positiva (soggetto cutipositivo) nei soggetti con anamnesi negativa per TB, se il diametro dell'infiltrato cutaneo (area di induramento, non dell'eritema) è uguale o superiore a:

1. **5 mm** nei: soggetti HIV+, soggetti candidati/sottoposti a trapianto d'organo o immunodepressi per altra causa o soggetti che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori (chemioterapici antitumorali; farmaci contro il rigetto d'organo; farmaci biotecnologici antagonisti del TNF-alfa quali Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, ecc.; terapia cortisonica equivalente al dosaggio di almeno 15 mg/die di prednisone per più di un mese), contatti familiari (stretti) recenti (di norma nei tre mesi antecedenti la diagnosi o il primo reperto di malattia compatibile con tubercolosi) di tubercolosi (TB) attiva, soggetti con esiti fibrotici all'Rx torace compatibili con pregressa TB;

La trasmissione di *M. tuberculosis* richiede di norma un contatto prolungato, in spazi chiusi, della durata di molte ore e non minuti. Si definiscono contatti familiari i soggetti che condividono la stessa abitazione e contatti assimilabili a quelli familiari i soggetti che condividono uno spazio ristretto per un periodo cumulativo di durata elevata (8 ore), ad es. compagni di classe, reclusi nella stessa cella (per la gestione dei contatti vedi linee guida del Ministero della Salute 2009);

2. **10 mm** nei: soggetti immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, tossicodipendenti per via ev, residenti ed impiegati in comunità ad alto rischio (p.e. prigioni, case d'accoglienza per senzatetto), soggetti con patologie o condizioni favorevoli la TB (diabete mellito scompensato, silicosi, gastrectomia o by-pass digiuno-ileale, malnutrizione-calorica ponderale superiore al 10% del peso corporeo ideale, leucemia, linfoma, insufficienza renale cronica, cancro della testa e del collo o del polmone), soggetti esposti a rischio professionale, bambini di età inferiore ai 5 anni e adolescenti esposti a soggetti ad alto rischio di TB.
3. **15 mm**: nei soggetti senza fattori di rischio per infezione tubercolare.

La presenza di altri tipi di tumori solidi (quali p.e. mammella e colon) può considerarsi una patologia favorente la TB; di conseguenza anche in questi soggetti è consigliato lo screening dell'ITL. Alcuni esperti propongono il trattamento dell'ITL nei soggetti con neoplasie ematologiche anche se il diametro dell'infiltrato cutaneo è tra 5 e 10 mm.

Nei soggetti BCG-vaccinati le linee guida del Ministero della Salute del 2009 consigliano l'esecuzione dei test basati sul rilascio di interferon-gamma (IGRA), ossia il QuantiFERON-TB Gold Plus® (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) o il T-SPOT TB® (Oxford Immunotec, Abingdon, UK). I criteri di positività sono quelli indicati dalle case produttrici dei test. L'uso dei test (IGRA) è raccomandato come test di conferma nei pazienti risultati positivi al TST; in questi soggetti la negatività del test IGRA può essere considerata indicativa di assenza di infezione tubercolare anche in presenza di positività del TST

L'effetto "booster" è un aumento del diametro dell'infiltrato rilevabile alla ripetizione del test tubercolinico a distanza di una settimana/un anno dal primo test (è più frequente nei soggetti anziani o vaccinati; può derivare da ITL non recente o esposizione a micobatteri atipici). Il possibile effetto "booster" deve essere considerato nell'arruolamento in programmi di screening periodico (p.e. negli operatori sanitari senza documentazione del test tubercolinico nei 12 mesi precedenti, il test, se negativo, va ripetuto dopo almeno 2 settimane). I soggetti cutinegativi che vengono sottoposti a ripetizione del test nei 2 anni successivi e presentano al secondo test un aumento dell'infiltrato cutaneo ≥ 10 mm vanno classificati come cutipositivi al TST.



D. Classe 3 - **Tubercolosi clinicamente attiva (TB attiva)**: caso di TB polmonare ed extrapolmonare, con procedura diagnostica completata, che risponde ad una delle due seguenti definizioni:

1 **Caso accertato di TB**

A. Diagnosi colturale: Isolamento di *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) [almeno 10 colonie in una singola coltura su terreno solido].

B. Diagnosi microscopica/molecolare o istologica: presenza di

- esame microscopico (diretto) di liquido biologico (escreato, liquor, ecc.) con evidenza di BAAR e positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolari (Par. 4.1) o positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolari, oppure preparato istologico (p.e. biopsia linfonodale, epatica, ecc.) con evidenza di BAAR e positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici e/o granulomi tubercolari.

e

- segni clinici/radiologici suggestivi di TB attiva e/o decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare standard.

Il riscontro di BAAR da liquidi biologici senza la conferma colturale o del test molecolare non consente di porre diagnosi di caso accertato di TB.

C. Diagnosi autoptica: evidenza autoptica di TB attiva non diagnosticata in vita.

2. **Caso di TB**

Diagnosi clinica: decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare standard per composizione e durata, in assenza di conferma microbiologica, per la presenza di segni e sintomi e/o indagini strumentali (Rx torace, TC, ecc.) suggestivi di TB attiva con risposta alla terapia (ad es. miglioramento clinico/radiologico). Nella decisione se iniziare il trattamento può essere presa in considerazione anche la positività dei test TST/IGRA.

Nella diagnosi di TB attiva deve essere inoltre specificato:

a) Sede della malattia:

- Polmonare: caso accertato di TB o con diagnosi clinica che coinvolge l'albero tracheobronchiale o il parenchima polmonare; la forma miliare va classificata come TB polmonare.
- Extrapolmonare: qualsiasi forma batteriologicamente/test molecolare confermata o clinicamente diagnosticata di TB che interessi organi diversi dal polmone: pleurica, linfatica (compresa la linfadenopatia mediastinica e/o ilare senza coinvolgimento del parenchima polmonare), ossea e/o articolare, genitourinaria, meningea, peritoneale, altra sede. Un paziente con una TB polmonare ed extrapolmonare va classificato come caso di TB polmonare.
- Malattia disseminata (coinvolgimento di almeno tre apparati/organi diversi o isolamento da sangue).

b) Stato batteriologico:

- negativo (data): microscopico, molecolare, colturale;
- positivo (data): microscopico, molecolare, colturale, test di farmacosenibilità con metodica utilizzata;
- non eseguito.

c) Rx torace: normale, anormale, cavitazioni o non cavitazioni, stabile, peggiorato, migliorato.

d) Test tubercolinico secondo Mantoux (mm): positivo, negativo, non eseguito. Test IGRA: positivo, negativo, non eseguito.

E. Classe 4 - **Tubercolosi clinicamente non attiva**: anamnesi positiva per pregressa TB attiva oppure reperti radiografici anormali stabili in soggetto con test TST/IGRA positivo, esami batteriologici/molecolari negativi (se eseguiti), ed assenza di evidenza clinica e/o radiografica di TB attiva.

F. Classe 5 - **Tubercolosi sospetta (caso presuntivo)**: paziente in cui la diagnosi di TB è sospettata per la presenza di segni e/o sintomi respiratori e/o sistemici della malattia, senza trattamento antitubercolare in atto fino al completamento delle procedure diagnostiche. Al termine delle procedure diagnostiche il paziente dovrà essere riclassificato in una delle precedenti classi 1-4.

Si definisce **forte sospetto clinico di TB** polmonare la presenza di:

- febbre da oltre 7 giorni associata a quadro Rx del torace suggestivo di TB: infiltrato apicale (nei soggetti HIV+ in fase di avanzata immunodepressione anche localizzato nei lobi medio-inferiore) o escavazioni o adenopatia ilare o lesioni nodulari/miliariche diffuse;

oppure

- in assenza di quadro radiologico suggestivo di TB come sopra specificato, la presenza di sintomi/segni compatibili con una TB attiva quali:
- tosse persistente da almeno 15 giorni, o
- emoftoe associata ad altra sintomatologia respiratoria (p.e. tosse o dolore toracico, senza causa nota) e sistemica compatibile con TB (p.e. febbre o sudorazioni notturne o perdita di peso superiore al 10% del peso ideale negli ultimi 3 mesi o perdita di appetito o astenia intensa, senza causa nota), o



- febbre da oltre 7 giorni associata a sudorazioni notturne o ad altra sintomatologia respiratoria e sistemica compatibile con TB, associati ad almeno due delle seguenti condizioni:
 - fattori di rischio: p.e. contatti stretti recenti di TB attiva, immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, residenti ed impiegati in comunità ad alto rischio (p.e. prigionieri, case d'accoglienza per senzatetto), soggetti con esiti fibrotici all'Rx torace compatibili con pregressa TB;
 - patologie o condizioni favorevoli (elevato rischio di progressione da ITL a TB attiva): p.e. HIV o altro stato immunodepressivo (soggetti che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori, par. 1.C.1), bambini < 5 anni, diabete mellito scompensato, silicosi, gastrectomia o by-pass digiuno-ileale, malnutrizione-caloriale ponderale superiore al 10% del peso corporeo ideale, leucemia, linfoma, insufficienza renale cronica, carcinoma della testa, del collo o del polmone, tossicodipendenza per via ev o abuso di cocaina per via endonasale, abuso alcolico cronico;
 - precedente episodio di TB;
 - storia documentata (negli ultimi due anni) di positività al TST/IGRA senza adeguato trattamento dell'ITL.

1.2. Categorie OMS rispetto ad un precedente trattamento antitubercolare

- G. **Nuovo caso:** diagnosi di TB in paziente mai trattato in precedenza o comunque trattato per meno di un mese.
- H. **Caso già trattato:** un paziente in cui in passato è stata diagnosticata una TB ed è stato trattato con farmaci antitubercolari (ad esclusione del trattamento dell'ITL) per almeno un mese e nel quale viene posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB; **va specificato presso quale struttura/nazione il paziente è stato trattato (INMI, altro).** Sulla base dell'esito dell'ultimo ciclo di trattamento antitubercolare i casi di ritrattamento sono classificati nelle seguenti categorie:
1. **Recidiva:** paziente dichiarato guarito in passato per qualsiasi forma di TB dopo un ciclo completo di terapia (con esito guarigione o trattamento completato) e nel quale è posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB. Comprende le categorie di recidiva dopo guarigione e recidiva dopo trattamento completato (diagnosi di recidiva di TB dopo guarigione o dopo trattamento completato).
 2. **Ritrattamento dopo fallimento terapeutico:** paziente con esami batteriologici ancora positivi dopo 5 mesi (4 mesi secondo ATS/CDC e NICE) di trattamento adeguato e nel quale è posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB (diagnosi di ritrattamento di TB dopo fallimento terapeutico).
 3. **Ritrattamento dopo trattamento interrotto:** paziente che interrompe un trattamento per almeno 2 mesi (trattamento durato almeno 1 mese) e nel quale è posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB (diagnosi di ritrattamento di TB dopo trattamento interrotto).
 4. **Altro precedente trattamento:** paziente trattato in passato con farmaci antitubercolari (ad esclusione del trattamento dell'ITL) per almeno un mese nel quale l'esito del trattamento non è conosciuto o non è disponibile e in cui è posta di nuovo una diagnosi accertata o clinica di TB.

1.3. Categorie OMS rispetto all'esito del trattamento antitubercolare

- L. **Guarigione:** nei casi accertati di TB non MDR/XDR vi è documentazione, senza evidenza di fallimento, di due esami colturali negativi, uno dei quali al termine del trattamento, se la diagnosi era colturale, o di due esami microscopici negativi, uno dei quali al termine del trattamento, se la diagnosi era microscopica.
Nei casi di TB MDR/XDR per la guarigione (senza evidenza di fallimento) sono necessari almeno tre esami colturali negativi a distanza di 30 giorni uno dall'altro raccolti dopo la fase intensiva (primi 8 mesi) del trattamento.
- M. **Trattamento completato:** caso di TB (diagnosi clinica) non MDR/XDR o caso accertato di TB non MDR/XDR che hanno completato il trattamento standard senza evidenza di fallimento terapeutico ma nel quale a) se la diagnosi era colturale, non è stata documentata la conversione batteriologica durante e al termine del trattamento, oppure b) se la diagnosi era microscopica/molecolare non sono disponibili risultati dell'esame microscopico durante e al termine del trattamento.
Nella TB MDR/XDR il trattamento completato è definito come il caso che ha completato il trattamento secondo le linee guida locali (par. 5.5), ma non vi è evidenza di almeno tre esami colturali negativi a distanza di 30 giorni uno dall'altro raccolti dopo la fase intensiva (primi 8 mesi) del trattamento.
- N. **Fallimento terapeutico:** nella TB non MDR/XDR è definito dalla presenza di esami batteriologici (esame microscopico/culturale) ancora positivi dopo almeno 4 mesi di trattamento adeguato.
Nella TB MDR/XDR il fallimento terapeutico è definito come la sospensione del trattamento o la necessità di un cambiamento terapeutico definitivo di almeno due farmaci a causa di:
- mancata negativizzazione colturale (due colture consecutive negative a distanza di 30 giorni) al termine della fase intensiva (primi 8 mesi), o
 - reversione (ri-positivizzazione) colturale: coltura che diventa di nuovo positiva nella fase di continuazione del trattamento dopo due colture consecutive negative raccolte a distanza di 30 giorni, o
 - comparsa di resistenza addizionale acquisita ai fluorochinoloni o ai farmaci antitubercolari iniettabili di seconda linea, o
 - comparsa di reazione avversa a farmaci.



- O. **Perso al follow-up:** paziente che non inizia o interrompe il trattamento per almeno 2 mesi consecutivi
- P. **Decesso:** paziente che muore nel corso del trattamento antitubercolare o, se non trattato, con diagnosi autoptica di TB; va specificato se si tratta di un decesso causato dalla TB oppure determinato da altre patologie in corso di trattamento antitubercolare.
- Q. **Non valutabile:** paziente per il quale non è possibile definire o non è conosciuto l'esito: comprende anche i casi di pazienti trasferiti ad altro Centri prima del completamento del ciclo terapeutico.
- R. **Successo terapeutico:** somma dei pazienti con esito guarigione e trattamento completato

1.4. TB MDR-XDR / Case management / Gravità della malattia tubercolare

S. **TB mono-resistente:** Tubercolosi causata da un ceppo di *M. tuberculosis* resistente ad uno solo dei farmaci di prima linea (rifampicina, isoniazide, etambutolo, pirazinamide, streptomina).

TB poli-resistente: Tubercolosi causata da un ceppo di *M. tuberculosis* resistente a più di uno dei farmaci di prima linea, escluso rifampicina e isoniazide contemporaneamente.

TB RR: Tubercolosi causata da *M. tuberculosis* resistente a R, con o senza resistenza ad altri farmaci antitubercolari: comprende i casi mono-poliresistenti, MDR e XDR.

TB MDR: Tubercolosi multifarmacoresistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente contemporaneamente ad almeno H e R.

Sono da considerare ad aumentato rischio di TB MDR:

- tutti i soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari;
- i soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione di un caso resistente a R o MDR;
- soggetti provenienti (nati o residenti da almeno un anno) da paesi ad elevata endemia di ceppi MDR o ad elevata endemia tubercolare (Allegato 1); vanno considerati a rischio anche i soggetti, nati in paesi ad alta endemia e residenti da anni in Italia, che si recano per periodi prolungati nel paese d'origine.

TB XDR: Tubercolosi estensivamente farmacoresistente, ossia TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) e anche ad uno fluorochinolone e ad almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (capreomicina, kanamicina, amikacina); nella definizione non è considerata la streptomina. Si definisce tubercolosi pre-XDR (definizione non formalizzata da OMS) la TB causata da *M. tuberculosis* resistente a H e R (MDR) insieme o ad uno fluorochinolone o ad uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea.

T. **TB Case management:** è l'intera gestione del caso sospetto o accertato di TB compresa la sorveglianza post-trattamento, tenendo in considerazione sia i bisogni clinici sia sociosanitari, con un approccio multidisciplinare.

TB Case manager: colui che all'interno dell'equipe multidisciplinare supervisiona la gestione del caso di TB; nella nostra realtà è un clinico mentre in altre è spesso un infermiere esperto nella cura della TB.

DOT: terapia direttamente osservata, ossia l'osservazione del paziente da parte di un operatore sanitario mentre assume materialmente la terapia antitubercolare.

La DOT è raccomandata:

- nella fase iniziale della TB HIV-associata,
- nei casi di sospetta o accertata resistenza ai farmaci antitubercolari,
- nei pazienti con espettorato ancora positivo al termine della fase iniziale del trattamento,
- nei soggetti con recidiva o storia di precedente fallimento terapeutico, perdita al follow-up o interruzione del trattamento,
- nei casi in cui si sospetta una scarsa aderenza alla terapia (p.e. nei soggetti alcolisti, tossicodipendenti, senza fissa dimora, nei soggetti detenuti, nei soggetti con un disturbo psichiatrico maggiore o disturbo cognitivo, ecc.)
- negli schemi di terapia con assunzione trisettimanale dei farmaci,
- nei pazienti che non sono in grado di assumere autonomamente la terapia.

La priorità nell'uso della DOT va data nei seguenti casi: forme polmonari escreato-positivo, fallimenti terapeutici, farmacoresistenza, recidive, infezione da HIV, precedenti trattamenti antitubercolari, tossicodipendenza attiva o pregressa, malattie psichiatriche e demenze, precedente non aderenza al trattamento. Va sottolineato che la DOT come unico intervento non costituisce la soluzione alla scarsa aderenza delle persone in terapia antitubercolare.

Il clinico (TB Case manager) che ha in cura un paziente con tubercolosi si assume un'importante responsabilità di sanità pubblica; egli deve assicurare non solo la prescrizione di un'adeguata terapia, ma anche accertare l'aderenza del paziente al trattamento antitubercolare sino al suo completamento e documentarne l'esito.

Il Clinico in qualità di TB Case manager insieme all'equipe multidisciplinare che hanno in cura un paziente con TB devono inoltre garantire:

- la presa in carico del paziente, una gestione unitaria con personale "esperto" e un'adeguata informazione/educazione sulla malattia (anche con la presenza di un mediatore linguistico culturale);
- percorsi diagnostico-terapeutici standardizzati e la continuità assistenziale anche attraverso il coordinamento con MMG e l'integrazione con i servizi sociosanitari territoriali;
- la tracciabilità dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali e l'esito del trattamento.



Fanno parte integrante del corretto trattamento antitubercolare un'adeguata informazione sulla malattia (Par. 8.1.3), l'educazione del paziente alla terapia e la continua supervisione del trattamento antitubercolare da parte del personale infermieristico. Uno studio randomizzato ha mostrato che l'educazione sanitaria da parte di personale infermieristico favorisce il completamento della terapia, mentre non vi è prova che ciò accada quando lo stesso compito viene svolto da personale medico.

La figura dell'Infermiere è fondamentale nel *case management* della TB; secondo questo modello sia il medico che l'infermiere attuano la presa in carico del paziente e cercano di favorire l'appropriatezza e la personalizzazione delle risposte ai bisogni espressi. L'infermiere *case manager*:

- è l'operatore di riferimento a supporto del medico per coordinare la continuazione della cura;
- identifica gli ostacoli e coordina i servizi richiesti;
- utilizza il processo assistenziale (valutazione, pianificazione degli interventi, monitoraggio continuo, valutazione dell'esito).

La valutazione dell'aderenza del paziente al trattamento e l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia antitubercolare, insieme a un'adeguata educazione/informazione del paziente, alla valutazione del miglioramento dei sintomi e segni durante trattamento sono tra le priorità della gestione infermieristica dei pazienti affetti da TB. Nei casi nei quali sia raccomandata la DOT, il personale infermieristico deve controllare direttamente al letto del paziente che egli assuma le compresse dei farmaci antitubercolari, che vanno di norma somministrate una volta al giorno (vedi Par. 10). La terapia somministrata al paziente lasciando ad egli le compresse, senza verificarne l'assunzione, si deve considerare come autosomministrata.

Il personale infermieristico dovrà valutare l'aderenza al trattamento antitubercolare (p.e. chiedere al paziente quali e quante compresse ha assunto ed il loro aspetto esterno; se rispetta gli orari di somministrazione dei farmaci antitubercolari, ecc.), informare il paziente sulle corrette procedure operative (vedi Allegato 2) per la raccolta dei campioni microbiologici (p.e. per l'espettorato verificare l'idoneità del campione) e segnalare eventuali problemi sia nella gestione della DOT sia nella osservazione dell'isolamento respiratorio. In particolare, nella cartella infermieristica va riportato: data d'inizio, modalità e tempi di somministrazione della terapia antitubercolare; il peso corporeo (controllo settimanale); la valutazione della sintomatologia correlata alla TB (tosse, sudorazioni notturne, dolore toracico, emoftoe, ecc.) e le modificazioni nel corso del ricovero; gli eventuali effetti collaterali dei farmaci; la raccolta dei campioni biologici per la ricerca dei micobatteri.

Numerosi interventi hanno dimostrato la loro efficacia nell'aumentare l'aderenza del paziente al piano terapeutico e quindi migliorare il *case management* del paziente con TB:

- adeguata informazione/educazione del paziente da parte del personale sanitario, informazioni sui criteri di esenzione per patologia, interviste centrate sul paziente, materiale informativo personalizzato basato sulle evidenze,
- presenza di un mediatore linguistico culturale che favorisce una corretta comunicazione tra l'operatore sanitario e l'utenza straniera rendendo più efficace tutta la gestione della malattia in presenza di un paziente immigrato (vedi Par. 8.1.3),
- assistenza sociale e psicologica e sostegno anche a familiari/caregiver,
- incentivi economici e facilitazioni per aiutare il paziente a seguire lo schema terapeutico,
- supervisione da parte di uno staff clinico di "esperti" nella cura della TB,
- DOT - VOT,
- visite domiciliari,
- esami delle urine random e altri sistemi per monitorare l'aderenza alla terapia quali conteggio delle compresse,
- uso di reminder (in particolare nei confronti dei pazienti inadempienti): lettere/avvisi/messaggi per via postale o telefonica (telefonate/SMS) per ricordare gli appuntamenti fissati e/o quelli non rispettati; applicazioni che utilizzano un linguaggio appropriato, ecc.

Mentre non vi sono dati sufficienti sull'efficacia nel migliorare l'aderenza al trattamento di interventi quali l'addestramento specifico del personale medico, l'educazione sanitaria da parte di un medico o l'uso di sanzioni per chi non segue la terapia.

Una metanalisi (Cochrane) di studi clinici controllati randomizzati ha dimostrato che l'uso esclusivo della DOT non aumenta significativamente il tasso dei pazienti guariti o con trattamento completato nella tubercolosi attiva e nell'infezione tubercolare latente rispetto all'autosomministrazione della terapia. Il dato è stato confermato da una recente revisione sistematica sebbene è stato dimostrato un aumento del successo di trattamento in termini di tassi di cura. La DOT per essere efficace deve essere intesa come uno tra gli interventi da attuare (insieme a quelli sopra descritti), e non l'unico, nell'ambito di un trattamento "individualizzato" della tubercolosi, se si vuole raggiungere un tasso di completamento del regime terapeutico antitubercolare superiore all'85%, come raccomandato da CDC/OMS. La somministrazione DOT 5 volte a settimana, nell'ambito di programmi standardizzati, può essere un'alternativa accettabile alla somministrazione quotidiana.

Una recente Review Cochrane, basata su 13 trial randomizzati controllati per un totale di 5824 nuovi casi di TB polmonare, ha dimostrato che il trattamento standard (HRZE per 2 mesi, seguito da HR per 4 mesi) con compresse in associazione a dosi fisse ha un'efficacia in termini di esiti e un'incidenza di effetti collaterali sostanzialmente sovrapponibili rispetto ai pazienti trattati con le singole compresse dei farmaci antitubercolari; nei pazienti trattati con compresse in associazione a dosi fisse è stata rilevata una maggiore frequenza, anche se non significativa, di



recidive. L'OMS raccomanda l'utilizzo delle combinazioni fisse di farmaci antitubercolari allo scopo di ridurre il numero di compresse e gli errori prescrittivi.

VOT (Video [virtually] Observed Treatment) è l'osservazione a mezzo video dell'assunzione della terapia: un video registrato con un smartphone/tablet PC dal paziente mentre lo stesso assume la terapia e poi trasmesso alla struttura di cura. I pazienti si filmano mentre assumono i farmaci e il personale di assistenza li osserva in remoto, garantendo anche il follow-up quando i pazienti hanno bisogno di assistenza supplementare.

Rispetto alla DOT i vantaggi per il paziente, che deve essere fornito di un telefono cellulare con traffico dati per l'opzione VOT, sono: maggiore flessibilità su quando e dove assumere la terapia, consente di risparmiare tempo e conferisce alle persone un ruolo più attivo nel percorso di cura. Per la struttura che ha in carico il paziente si registra una maggiore attività assistenziale (il personale può occuparsi di un maggior numero di pazienti al giorno), un risparmio di risorse e una minore esposizione alla TB degli operatori sanitari.

U. **Gravità della malattia tubercolare**

La gravità della malattia tubercolare è determinata, oltre che dalle condizioni cliniche del paziente, dalla carica bacillare, dalla sede e dalla estensione della malattia.

L'OMS definisce gravi le seguenti forme di TB extrapolmonare: meningea, spinale, miliare/disseminata, pericardica, peritoneale, pleurica estesa o bilaterale, intestinale, urinaria/genitale; meno gravi sono definite le forme linfonodali, pleurica monolaterale, osteoarticolare, cutanea.

In base ad un criterio radiologico la forma polmonare si può definire molto avanzata nei casi di lesioni polmonari la cui estensione è maggiore di due terzi del volume di un polmone o l'equivalente in entrambi i polmoni.

Nei paesi con risorse economiche limitate l'OMS definisce una priorità nel trattamento della TB nelle seguenti categorie:

I Forme polmonari bacillifere (nuovi casi); forme polmonari estese non bacillifere (nuovi casi); presenza di infezione da HIV o forme extrapolmonari gravi (nuovi casi).

II Forme polmonari bacillifere: recidive; fallimento terapeutico; trattamento interrotto.

III Forme polmonari non estese non bacillifere (nuovi casi); forme extrapolmonari meno gravi (nuovi casi).

IV Casi cronici.



2. MISURE DI ISOLAMENTO RESPIRATORIO

I pazienti con TB polmonare accertata o sospetta devono essere posti in isolamento respiratorio all'arrivo in Accettazione per la loro potenziale contagiosità, che deve essere valutata caso per caso.

Nei casi di TB polmonare accertata o sospetta nel registro dell'Accettazione deve essere riportata insieme alla diagnosi la dizione "Isolamento respiratorio".

2.1. Criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio

L'isolamento respiratorio va attuato [Indicatore 1 - allegato 4] nei casi di TB polmonare/laringea accertati e nei casi sospetti (Par. 1 F) ossia nei pazienti in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione, con trattamento antitubercolare in atto o meno, fino al completamento delle procedure diagnostiche. Di conseguenza l'isolamento respiratorio deve essere messo in atto:

- nei soggetti con evidenza di BAAR all'esame microscopico dell'espettorato/BAL,
- nei soggetti con positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolari nell'espettorato/BAL,
- nei soggetti in cui è richiesto l'esame microscopico per BAAR (anche senza trattamento antitubercolare in atto),
- nei soggetti che presentino almeno uno dei seguenti segni e/o sintomi:
 1. tosse persistente da almeno 15 giorni;
 2. emoftoe e sintomatologia respiratoria e sistemica compatibile con tubercolosi;
 3. febbre prolungata (> 7 giorni) associata a:
 - altra sintomatologia respiratoria e sistemica compatibile con tubercolosi, o
 - calo ponderale superiore al 10% del peso ideale negli ultimi 3 mesi senza causa nota, o
 - sudorazioni notturne (> 1-2 settimane), o
 - fattori di rischio per TB: precedenti clinici di infezione/malattia tubercolare (ricoveri, trattamenti specifici, test tubercolinico/IGRA positivo), o contatti prolungati e ravvicinati (ad esempio convivenza, degenza ospedaliera precedente) con persone affette da TB polmonare attiva, o situazioni di elevata promiscuità abitativa, o recente (primi 5 anni di soggiorno in Italia) immigrazione da paesi ad elevata endemia (Allegato 1).
 4. febbre prolungata (> 7 giorni) associata a quadro Rx del torace suggestivo di TB: infiltrato apicale (nei soggetti HIV+ in fase di avanzata immunodepressione anche localizzato nei lobi medio-inferiore) o escavazioni o adenopatia ilare o lesioni nodulari/miliariche diffuse. Va considerato che nessun quadro radiologico, in particolare nei soggetti HIV+, permette di escludere a priori la TB, compreso un Rx del torace normale.

L'applicazione dei criteri 1-4 deve essere considerata nei casi di sospetto diagnostico di TB.

E' evidente che i criteri per l'attuazione dell'isolamento respiratorio vanno applicati non solo nei pazienti che accedono all'Accettazione dell'Istituto ma anche per i pazienti visitati presso gli ambulatori/day hospital.

Sono stati segnalati in letteratura casi di trasmissione aerea da ascessi tubercolari aperti; nel caso di lesioni tubercolari "drenanti" secrezioni si raccomanda l'adozione delle precauzioni per secrezioni/drenaggi per le forme di TB extrapolmonare (trasmissione per contatto e per via aerea). Le precauzioni vanno sospese quando si ha una risposta clinica al trattamento e le secrezioni sono cessate (in caso di persistenza ottenere tre esami colturali negativi). Analogamente alle altre forme di TB extrapolmonare va sempre esclusa la contemporanea localizzazione polmonare.

Per le ulteriori misure dell'isolamento respiratorio si rimanda alle linee guida del Ministero della Salute 2009 ed al protocollo operativo in vigore nell'INMI redatto da: C.I.O., Dipartimento di Epidemiologia, S.P.P. e U.O. Accettazione.

L'esecuzione di esami, prestazioni e consulenze non urgenti nei soggetti con TB bacillifera va di norma differita al momento in cui il paziente non è più in isolamento respiratorio, a meno che non siano necessari per la decisione clinica e/o la strategia terapeutica e/o la definizione indifferibile della localizzazione extrapolmonare di TB. L'isolamento respiratorio non deve rappresentare motivo di ritardo diagnostico di una patologia concomitante o alternativa.

Nei soggetti con TB bacillifera le consulenze specialistiche vanno eseguite, quando possibile, a letto del paziente; nei casi di richiesta di esami o consulenze urgenti va sempre specificata la motivazione dell'urgenza.

Nel caso in cui una persona affetta da una forma di TB contagiosa ricoverata presso l'INMI si autodimetta, eludendo la sorveglianza del personale o contro il parere dei medici curanti, va fatta immediata comunicazione scritta (analogamente ad altre patologie) alla Direzione Sanitaria che provvederà a segnalare l'autodimissione del paziente al Servizio Igiene e Sanità Pubblica della ASL Roma 3.



2.2. Criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio

L'isolamento respiratorio può essere sospeso quando il paziente è da considerarsi non più contagioso [Indicatore 2 - allegato 4]; questo avviene quando vi è un'evidente risposta clinica e batteriologica al trattamento antitubercolare, ovvero quando nei pazienti bacilliferi si verificano le seguenti condizioni:

1. scomparsa della febbre (da almeno una settimana) e riduzione della tosse (se presenti);
e
2. il paziente ha assunto regolarmente la terapia antitubercolare (direttamente osservata o paziente affidabile e assunzione regolarmente controllata) con almeno 3 farmaci per la quale *M. tuberculosis* è sensibile o probabilmente tale per un periodo di almeno 2 settimane;
e
3. si hanno tre esami microscopici negativi per BAAR ottenuti in giorni diversi, di cui uno del primo mattino (o due esami negativi se ottenuti da espettorato indotto). Nella TB MDR/XDR i tre esami microscopici negativi per BAAR (o due esami negativi se da espettorato indotto) devono essere ottenuti almeno nell'arco di una settimana.

Nei pazienti con TB attiva ed esami microscopici negativi per BAAR, che hanno iniziato il trattamento antitubercolare su base clinica (Par. 1.D.3) o sulla base della positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolari, ai fini della sospensione dell'isolamento respiratorio sono necessarie solo le condizioni 1 e 2, ossia una documentata risposta clinica al trattamento (p.e. scomparsa della febbre) e l'assunzione della terapia antitubercolare per un periodo di almeno 2 settimane.

Nei casi sospetti (Par. 1 F) in cui la diagnosi di TB è presa in considerazione ed il clinico decide di non iniziare il trattamento antitubercolare l'isolamento respiratorio può essere sospeso quando si hanno due esami microscopici negativi da espettorato spontaneo, ottenuti a distanza di almeno 8 ore uno dall'altro (di cui uno del primo mattino), o da espettorato indotto e un test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare negativo [Indicatore 3 - allegato 4].

Infine, l'isolamento respiratorio può essere sospeso quando la diagnosi di TB è stata esclusa, oppure quando il clinico ha posto una diagnosi alternativa che giustifica la sintomatologia del paziente [Indicatore 21 - allegato 4]; in questi casi nella cartella clinica è riportata la sospensione del trattamento antitubercolare (se in atto) e/o delle procedure diagnostiche per tubercolosi (p.e. ricerca BAAR nell'espettorato).

Nella cartella clinica va sempre riportata la data della sospensione dell'isolamento respiratorio.

Si ribadisce che l'uso dei test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolari nella TB polmonare non è giustificato per il controllo dell'efficacia della terapia antitubercolare.

Si precisa che ai fini della sospensione dell'isolamento respiratorio la raccolta dei tre espettorati può essere eseguita a distanza 8-24 ore uno dall'altro (p.e. 2 campioni di espettorato del primo mattino in due giorni ed il terzo campione nel pomeriggio, e quindi in due giorni).

Alla dimissione del paziente dall'INMI si valuta l'aderenza alla terapia antitubercolare. In caso di scarsa aderenza si procede, ove non praticata, alla somministrazione della terapia con DOT in regime di ambulatorio/day hospital. Deve essere garantita al paziente la continuità assistenziale per tutta la durata del trattamento.



2.3. Criteri per l'isolamento domiciliare dei pazienti bacilliferi

I pazienti affetti da TB escreato-positiva possono essere dimessi dall'INMI in isolamento domiciliare qualora siano soddisfatti tutti i seguenti criteri:

1. risposta clinica al trattamento antitubercolare definita come scomparsa della febbre da almeno una settimana e scomparsa o riduzione della tosse;
2. risposta batteriologica definita come riduzione del numero di BAAR osservati all'esame microscopico alla dimissione rispetto all'esame microscopico eseguito all'ingresso;
3. osservanza della terapia garantita (direttamente osservata o paziente affidabile e assunzione regolarmente controllata) con almeno 3 farmaci per la quale *M. tuberculosis* è sensibile o probabilmente tale per un periodo di almeno 2 settimane;
4. nell'abitazione sia presente una camera da letto ad uso esclusivo, areata all'esterno;
5. sia possibile raggiungere telefonicamente il paziente;
6. i contatti familiari (già esposti al paziente) non presentino un elevato rischio di contrarre una TB attiva (p.e. bambini e soggetti immunocompromessi) e non siano presenti nel domicilio al momento della dimissione soggetti non esposti precedentemente al paziente;
7. il paziente accetta di uscire di casa fino all'avvenuta negativizzazione dell'esame microscopico dell'espettorato esclusivamente per i controlli clinici;
8. sia garantita dall'INMI o dal Medico di Medicina Generale in collaborazione con il Servizio di Igiene e Sanità Pubblica (SISP) della ASL di residenza/domicilio del paziente la presa in carico del paziente fino al completamento della terapia antitubercolare.

I pazienti affetti da TB escreato-positiva dimessi dall'INMI in isolamento domiciliare saranno visitati presso gli ambulatori/day hospital con le stesse procedure e misure di controllo riservate ai pazienti in ricovero ordinario affetti da TB bacillifera (norme di isolamento respiratorio, uso dei dispositivi di protezione individuale per i pazienti e gli operatori, esecuzione di esami radiologici, ecc.); in particolare si raccomanda che la raccolta dell'espettorato sia eseguita il giorno stesso della visita presso il domicilio del paziente.

I casi di TB escreato-positiva dimessi dall'INMI in isolamento domiciliare devono essere segnalati tempestivamente con comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria, che provvederà a prendere contatto con il SISP della ASL di residenza/domicilio del paziente. Il SISP della ASL di residenza/domicilio valuta se sussistono le condizioni igienico-sanitarie del domicilio e la presenza di contatti conviventi maggiormente suscettibili.

Analogamente il clinico deve dare immediata comunicazione scritta alla Direzione Sanitaria nel caso in cui il paziente, dimesso o non in isolamento domiciliare, e preso in carico dall'INMI (ambulatorio/day hospital) per il follow-up non si presenti ai controlli previsti.

Il monitoraggio e la gestione dell'isolamento domiciliare è di competenza del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica territoriale; sono altresì compiti del SISP competente per territorio l'informazione del paziente, l'informazione/formazione sia delle persone che assicurano l'assistenza a domicilio sia dei familiari/caregiver sulle modalità di gestione dell'isolamento, sull'uso dei dispositivi di protezione individuale e sul trattamento dei materiali.

E' comunque dovere del clinico fornire un'adeguata informazione al paziente e ai familiari/caregiver prima della dimissione (Par. 8.1.3), in particolare sulla necessità della corretta assunzione della terapia e delle misure da intraprendere in caso di comparsa di effetti collaterali connessi al trattamento e sulla necessità di recarsi ai controlli ambulatoriali previsti.

Di seguito sono comunque riportate alcune raccomandazioni di carattere generale per il paziente ed i familiari/caregiver:

- Il paziente deve restare nella stanza, utilizzando un bagno e salviette/asciugamani diversi dal resto della famiglia. La porta della stanza deve restare chiusa sia che il paziente vi sia presente o meno. La stanza deve essere aerata frequentemente, possibilmente più volte al giorno. Il paziente deve portare sempre una maschera chirurgica se esce dalla camera o se un'altra persona è presente nella camera, anche se munita di dispositivo di protezione individuale.
- Gli altri componenti della famiglia non devono manipolare o condividere oggetti che la persona malata abbia utilizzato, a meno che l'oggetto non sia stato lavato accuratamente con acqua e sapone o un prodotto per la pulizia da parte della persona che assicura le cure. La visita di estranei deve essere limitata.
- Lenzuola, asciugamani e vestiti del malato possono essere lavati con gli abiti degli altri componenti della famiglia, anche in lavatrice; essi non devono essere lasciati in attesa all'esterno della camera, dove gli altri componenti della famiglia potrebbero venire in contatto. I fazzoletti di carta, le maschere chirurgiche e altri materiali fortemente contaminati vanno gettati, possibilmente dallo stesso paziente, in un sacco di plastica che sarà ben chiuso e eliminato mediante la raccolta differenziata dei rifiuti domestici. Gli altri oggetti manipolati dal paziente (posate, stoviglie) vanno pulite dalla persona che fornisce assistenza (o poste nella lavastoviglie) immediatamente dopo che sono uscite dalla camera del paziente. Le superfici o oggetti contaminati direttamente da goccioline di saliva, da



sangue e liquidi corporei vanno puliti e disinfettati con un valido principio attivo, indossando guanti, con candeggina domestica diluita 1:50, sodio ipoclorito 1.000 ppm.

- Non è raccomandata alcuna misura di disinfezione particolare delle stanze dove ha soggiornato un caso di tubercolosi.



3. INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

3.1. Screening e diagnosi dell'infezione tubercolare latente

I seguenti soggetti, ad elevato rischio di ITL, devono essere sottoposti a screening (accertamento tubercolinico mirato) con test tubercolinico con il metodo Mantoux (TST) (grado AI):

- i contatti di un caso di TB attiva, i soggetti con infezione da HIV, soggetti che assumano cronicamente farmaci immunosoppressori (vedi par. 1.C.1) o con patologie/condizioni favorevoli la TB (Par. 1.C.2), soggetti candidati a trapianto, soggetti con silicosi, soggetti in trattamento dialitico, soggetti con esiti fibrotici di TB (non trattata) all'Rx torace.

Lo screening deve essere considerato nei seguenti soggetti (OMS):

- soggetti senza fissa dimora, soggetti reclusi in istituti di correzione e pena, soggetti esposti a rischio professionale, immigrati da paesi ad elevata endemia (Allegato 1) nei primi 5 anni di soggiorno in Italia, soggetti tossicodipendenti.

Tutti i contatti di un caso di TB attiva, se negativi al primo controllo, devono ripetere il TST o test IGRA dopo almeno 8-10 settimane dall'esposizione al caso di TB attiva.

HIV aumenta drammaticamente la probabilità della progressione in breve tempo dell'infezione tubercolare a malattia clinicamente attiva (anche nel primo anno di infezione da HIV). I soggetti con infezione da HIV vanno informati che l'occupazione in alcuni ambienti confinati, quali istituti di correzione e pena, dormitori per soggetti senza fissa dimora, ospedali o reparti che assistono pazienti con TB, aumenta il rischio d'esposizione a *M. tuberculosis* (grado BIII).

In tutte le persone con infezione da HIV va eseguito lo screening dell'ITL (di norma al primo accesso nell'INMI), se non documentazione di un precedente test tubercolinico positivo, mediante TST (Par. 1.C) [Indicatore 4 – allegato 4]; in questi soggetti è consigliato, contemporaneamente al TST, l'uso dei test IGRA (test QuantiFERON®-TB Gold Plus disponibile nell'INMI). Oltre che nei soggetti con infezione da HIV, l'uso dei test IGRA è consigliato nei soggetti vaccinati con BCG, nei soggetti immunodepressi o che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori (vedi par. 1.C.1), e nei bambini (> 5 anni) contatti stretti di pazienti con TB attiva. Va inoltre considerato l'uso dei test IGRA nei soggetti che sono a rischio di non ritornare presso l'INMI per la lettura del TST a 48-72 ore (p.e. soggetti senza fissa dimora) e, a giudizio del clinico, come test di conferma del TST. La risposta negativa ai test IGRA in presenza di un TST negativo nei soggetti immunodepressi va interpretata con cautela. L'esecuzione routinaria di test di reattività cutanea (ad esempio Multitest) per la valutazione del grado d'anergia non è raccomandata.

Alcune pubblicazioni e recenti linee guida sulla diagnosi di ITL suggeriscono l'uso dei test IGRA vs TST anche sulla base della loro disponibilità e su dati di analisi economica (reddito pro capite del paese); infatti, va considerato che il costo del test QuantiFERON®-TB Gold Plus è notevolmente superiore al TST. Il Comitato di redazione ritiene di raccomandare l'uso dei test IGRA nei soggetti vaccinati con BCG (o provenienti da paesi nei quali la vaccinazione è praticata di routine), nei soggetti immunodepressi (HIV, in particolare se conta dei CD4+ inferiore a 200/mm³, o che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori), nei bambini > 5 anni e, a giudizio del clinico, come test di conferma del TST.

Nella diagnosi di infezione tubercolare latente i test basati sul rilascio di IFN-gamma vanno utilizzati come prima scelta solo nei suddetti casi.

Nei soggetti HIV+ risultati negativi al TST in cui si evidenzia una immunoricostruzione dopo terapia antiretrovirale (p.e. risalita dei linfociti CD4+ sopra 200/mm³ o aumento dei CD4+ di almeno 200/mm³ dopo HAART) è raccomandata la ripetizione del test tubercolinico (grado AII).

3.2. Trattamento dell'infezione tubercolare latente

Metanalisi di studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato nei soggetti con o senza infezione da HIV l'efficacia del trattamento dell'ITL con H nel ridurre significativamente il rischio di sviluppare una TB attiva (riduzione maggiore rispetto ai soggetti HIV-).

Il trattamento dell'ITL, dopo aver escluso la presenza di una TB attiva ed un precedente trattamento antitubercolare completato, è raccomandato nei soggetti HIV+ che:

- risultino positivi al TST (Grado AI) o al test IGRA;
- abbiano una storia documentata (negli ultimi due anni) di positività al TST o al test IGRA e non abbiano eseguito il trattamento dell'ITL (Grado AII);
- abbiano segni radiologici di lesioni tubercolari inattive e storia di trattamento antitubercolare inadeguato, anche se negativi al TST/IGRA (Grado AII);
- siano contatti stretti di pazienti con tubercolosi polmonare escreato-positiva, anche se negativi al TST/IGRA o precedentemente già sottoposti al trattamento antitubercolare (Grado AII).



Nei soggetti HIV+ anergici con elevato rischio di ITL (p.e. soggetti senza fissa dimora, soggetti reclusi in istituti di correzione e pena) la decisione di iniziare il trattamento dell'ITL, non essendo stata dimostrata in questi soggetti un'efficacia protettiva della terapia preventiva, andrà valutata caso per caso (Grado CIII).

Nei soggetti cutipositivi HIV- il trattamento della ITL è raccomandato, in assenza di controindicazioni, dopo aver escluso la presenza di una TB attiva a meno che non sia documentato un precedente trattamento, nei casi di infezione recente e negli immigrati provenienti da paesi ad alta endemia.

Il trattamento di prima scelta dell'ITL nei soggetti con o senza infezione da HIV, è con isonizide al dosaggio negli adulti di 5 mg/kg al giorno (dose massima 300 mg) associata a vitamina B₆ (Benadon 1/2 cp da 300 mg tre volte la settimana) per la durata di almeno 6 mesi (Tab. 1).

Nei contatti cutipositivi di TB resistente all'isonizide un'efficace alternativa è rappresentata dallo schema di somministrazione giornaliero della R al dosaggio di 10 mg/Kg al giorno (dose massima 600 mg) per la durata di 4 mesi (Tab. 1).

In una metanalisi condotta su 5 studi clinici randomizzati (1926 soggetti di cui 1390 HIV+) il trattamento dell'ITL con H+R con somministrazione giornaliera per 3 mesi si è dimostrato equivalente in termini di efficacia ed incidenza di effetti collaterali al trattamento con H giornaliera per 6-12 mesi.

Il NICE assegna lo stesso grado di raccomandazione per il trattamento dell'ITL allo schema H con somministrazione giornaliera per 6 mesi ed allo schema H+R con somministrazione giornaliera per 3 mesi (quest'ultimo schema non è considerato nelle linee guida CDC/ATS). Nei soggetti HIV+ e nei soggetti trapiantati il NICE offre come prima scelta lo schema H con somministrazione giornaliera per 6 mesi; mentre nei soggetti con fattori di rischio per epatite tossica (Par. 9.4) ed età inferiore a 35 anni suggerisce lo schema H+R.

Nei soggetti candidati al trattamento dell'ITL che per scarsa aderenza alla terapia si ritiene non possano completare lo schema H per almeno 6 mesi, gli schemi che prevedono l'uso di R giornaliera per 4 mesi o H+R per 3 mesi (solo nei soggetti HIV-) costituiscono un'alternativa efficace.

I livelli ematici di alcuni farmaci (dicumarolici, estrogeni, digitale, anticonvulsivanti, metadone, ecc.) possono diminuire per la concomitante somministrazione di R.

Il trattamento di prima scelta, nei soggetti con o senza infezione da HIV, raccomandato dai CDC/ATS è H con somministrazione giornaliera per la durata di 9 mesi. La raccomandazione sulla durata della terapia di 9 mesi derivava da studi prospettici randomizzati condotti su soggetti HIV- nei quali il trattamento con H per 12 mesi si era dimostrato più efficace vs trattamento con H per 6 mesi nel prevenire la TB attiva e da una sottoanalisi nella quale si evidenziava che l'efficacia preventiva era massima al termine del nono mese di trattamento con H e che gli ulteriori 3 mesi di trattamento non riducevano significativamente il rischio di TB attiva. Inoltre, i CDC/ATS segnalavano che non c'erano sperimentazioni comparative nei soggetti con infezione da HIV tra H somministrata per 6 mesi rispetto a quella somministrata per 12 mesi; comunque l'efficacia preventiva dello schema terapeutico con H della durata di 6 mesi era definita soddisfacente. OMS considera lo schema H 9 mesi un'opzione equivalente allo schema H 6 mesi.

OMS raccomanda che nei paesi a basso reddito ed elevata endemia tubercolare i soggetti HIV+ positivi al TST (o non noto) siano trattati per ITL, dopo avere escluso una TB attiva, con isoniazide per almeno 36 mesi (con qualsiasi valore di linfociti CD4+ o precedente trattamento antiTB o trattamento antiretrovirale in atto o meno).

Nei contatti adulti di TB MDR/XDR non esiste un trattamento di cui sia dimostrata l'efficacia preventiva. In questi soggetti l'osservazione e lo stretto monitoraggio clinico per l'insorgenza di TB attiva della durata di almeno due anni è da preferire rispetto al trattamento della ITL (OMS). Allo stato attuale il trattamento può essere preso in considerazione nei contatti il cui rischio di TB MDR/XDR è superiore a quello dei potenziali effetti collaterali del trattamento come nei soggetti immunodepressi o bambini < 5 aa. In questi casi lo schema terapeutico deve comprendere un chinolonico (Lfx 500-750 mg; vedi Par. 10.2) associato (valutando il test di farmaco sensibilità) preferibilmente a Etambutolo o Pirazinamide (associata più frequentemente a reazioni avverse) con somministrazione giornaliera per la durata di almeno 9 mesi (12 mesi nei soggetti HIV+). Alcuni esperti raccomandano il trattamento dei contatti cutipositivi di TB MDR/XDR solo all'interno di trial controllati. I soggetti vanno comunque informati che l'efficacia preventiva del trattamento non è dimostrata; in caso di trattamento si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per la possibile insorgenza di epatotossicità.

I soggetti candidati a trapianto di organo solido devono eseguire lo screening dell'ITL nell'ambito della valutazione per l'inserimento in lista d'attesa. Nei soggetti candidati/sottoposti a trapianto di organo solido, in considerazione dell'elevata percentuale di soggetti anergici, è raccomandato contemporaneamente al TST (da ripetere, se negativo, dopo 1-2 settimane) il test IGRA (vedi par. 4.1). Nei soggetti candidati/sottoposti a trapianto i fattori associati ad un aumentato rischio di riattivazione di TB sono: provenienza da paesi ad elevata endemia (Allegato 1); storia di pregressa TB o esposizione a soggetti con TB attiva; recente acquisizione di ITL; presenza di lesioni compatibili con pregressa TB all'Rx torace; ricevere dosi più elevate di immunosoppressori (p.e. rigetto), IRC in emodialisi (trapianto di rene).

La TB può essere trasmessa con il trapianto di organi quali rene, polmone e fegato; di conseguenza, i donatori viventi devono eseguire lo screening di ITL.

Nei soggetti candidati/sottoposti a trapianto di organo solido il trattamento dell'ITL, dopo aver escluso una TB attiva, è raccomandato: nei soggetti cutipositivi, nei contatti stretti di pazienti con TB polmonare escreato-positiva anche se negativi al TST/IGRA, nei soggetti con precedente (negli ultimi 2 anni) trattamento antitubercolare non completato, nei soggetti con esiti fibrotici di TB (non trattata) all'Rx torace.



Il regime di trattamento dell'ITL raccomandato è con H al dosaggio negli adulti di 5 mg/kg al giorno (dose massima 300 mg) per la durata di 6 mesi. Qualora sia possibile, il trattamento con H va completato prima del trapianto di organo solido (escluso fegato); viceversa il trattamento va iniziato dopo che il regime immunosoppressivo è stabilizzato. Se il trattamento, iniziato prima del trapianto, non può essere completato, alcuni esperti consigliano il completamento subito dopo l'intervento.

Nei soggetti trapiantati di rene che vivono in paesi ad alta prevalenza di TB, il trattamento con H è raccomandato nel primo anno post-trapianto; in questi soggetti è segnalato un elevato rischio di danno epatico, soprattutto in quelli con infezione cronica da HBV e HCV.

Nei soggetti trapiantati di fegato è consigliato iniziare il trattamento con H dopo il trapianto quando anche la funzionalità epatica è stabilizzata (eseguire una stretta sorveglianza per TB attiva). Durante il trattamento è raccomandato il frequente monitoraggio della funzionalità epatica (in particolare nei soggetti trapiantati di fegato). Nei soggetti trapiantati con aumentato rischio di TB attiva e controindicazioni al trattamento con H (o comparsa di epatite tossica durante il trattamento con H) alcuni esperti consigliano uno schema terapeutico con E+Lfx per 6 mesi: si segnala che l'efficacia preventiva di questo trattamento non è dimostrata. Si raccomanda una stretta sorveglianza per TB attiva qualora il trattamento dell'ITL, pur indicato, non venga eseguito.

Per la gestione dell'ITL e della TB attiva nei bambini si rimanda al documento di linee guida del NICE e del Ministero della Salute 2009. Si ricorda comunque che i bambini di età uguale o inferiore a 5 anni sono tra le persone ad aumentato rischio di progressione di TB attiva; in questi soggetti anche in presenza di un test TST negativo il trattamento è raccomandato subito dopo l'esposizione, una volta che sia stata esclusa una TB attiva. Il trattamento potrà essere in seguito sospeso in presenza di un test TST negativo eseguito almeno 8-10 settimane dopo l'ultimo contatto a rischio.

Il trattamento in gravidanza è controverso e va valutato caso per caso in relazione al rapporto rischio/beneficio. Per le donne ad alto rischio di progressione da infezione tubercolare latente a TB attiva, specialmente se HIV+, o che siano state infettate recentemente, la sola gravidanza non deve comportare un ritardo della terapia dell'ITL, anche nel primo trimestre. Deve essere programmato un attento monitoraggio clinico e di laboratorio della funzione epatica.

Per gli schemi di trattamento dell'ITL non riportati nella tabella 1 (p.e. Z+E o Z+Lfx o E+Lfx) non è dimostrata l'efficacia preventiva; nel caso di utilizzo di questi regimi è necessario che il paziente sia esaurientemente informato sulla mancanza di alternative terapeutiche migliori, sul rischio di possibili eventi avversi (in particolare epatotossicità) e sugli eventuali dati di efficacia disponibili in letteratura.

Gli schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente raccomandati nei soggetti adulti sono riportati nella tabella 1; il trattamento si intende completato con l'assunzione del totale delle dosi entro: quattro mesi (nei regimi con durata di 3 mesi), sei mesi (nei regimi con durata di 4 mesi) e nove mesi (nei regimi con durata di 6 mesi). Se il trattamento dell'ITL viene ripreso dopo un'interruzione superiore a due mesi va di nuovo esclusa la presenza di una tubercolosi attiva (Grado AIII).

Tabella 1 - Schemi di trattamento dell'infezione tubercolare latente nei soggetti adulti ^a

| Farmaco | Dosaggio mg/Kg (massimo in mg) | Frequenza | Durata | Dosi totali |
|---|--------------------------------|-------------|--------|-------------|
| Isoniazide ^b | 5 (300) | giornaliera | 6 mesi | 180 |
| Rifampicina ^{c, d} | 10 (600) | giornaliera | 4 mesi | 120 |
| Isoniazide Rifampicina ^{d, e} | 5 (300) 10 (600) | giornaliera | 3 mesi | 90 |

^a vedi Par. 3.2

^b schema di trattamento di prima scelta; raccomandato inoltre nelle donne in gravidanza

^c indicato nei contatti di TB resistente a H e sensibile a R; in questi casi il NICE raccomanda una durata di 6 mesi

^d valutare possibile uso e modificazioni del dosaggio nei soggetti HIV+ in terapia antiretrovirale (Tab. 3)

^e non raccomandato nei soggetti HIV+

Uno degli schemi di trattamento dell'ITL raccomandati dai CDC è l'associazione di isoniazide e rifampicina (Priftin® cp 150 mg; non disponibile in Italia; vedi Par. 5.2) con somministrazione mono-settimanale con DOT per la durata di 12 settimane (dosaggio nei soggetti adulti di peso > 60 Kg: H 900 mg e rifampicina 900 mg per 12 somministrazioni settimanali). Questo regime non è comunque raccomandato dai CDC nei bambini, nelle donne in gravidanza e nei contatti di TB resistente a H o R.; nei soggetti con malattia HIV/AIDS in HAART l'associazione può essere utilizzata con Efavirenz o Raltegravir in associazione a ABC/3TC o TDF/FTC.



3.3. Controindicazioni al trattamento dell'infezione tubercolare latente

Il trattamento dell'ITL con H o R o H/R è controindicato nei seguenti casi:

- soggetti che abbiano presentato epatite da H/R o reazioni di ipersensibilità a questi farmaci;
- presenza di una grave epatopatia o comunque di un'aumento del valore di ALT > 3 volte il valore normale o del valore di bilirubinemia > 2 volte il valore normale;
- gravidanza; a meno che non esistano indicazioni che rendano rischioso posporre l'inizio del trattamento dell'ITL (da praticare esclusivamente con H, valutando l'inizio dopo il primo trimestre di gravidanza);
- trombocitopenia (trattamento con R);
- nei contatti di casi di TB resistente a H/ R.
- assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici (trattamento con H/R);

Particolare cautela andrà prestata nei soggetti che assumono isoniazide nelle seguenti condizioni:

a) persone d'età superiore a 35 anni); b) coloro che assumono elevate quantità di alcolici: l'assunzione di alcolici durante il trattamento con H deve essere tassativamente evitata, soprattutto per coloro che ne assumono elevate quantità; c) pazienti con preesistente epatopatia o che assumono farmaci potenzialmente epatotossici; d) pazienti che assumono farmaci quali fenitoina, disulfiram, carbamazepina, anticoagulanti orali, acido valproico, benzodiazepine e vitamina D; e) pazienti che presentano malnutrizione, diabete, insufficienza renale cronica o sono in terapia con anticonvulsivanti. Le condizioni di cui ai punti a), b) e c) comportano un aumentato rischio d'epatite fulminante da H; i farmaci di cui al punto d) interferiscono con il metabolismo dell'H; le condizioni di cui al punto b) ed e) sono associate ad un rischio aumentato di neuropatia periferica da H.

NICE raccomanda il trattamento dell'ITL nei contatti di TB attiva di età inferiore a 65 anni a condizione che non presentino fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica (par. 9.4). Nei soggetti di età superiore a 65 anni con diagnosi di ITL, pur non essendo raccomandato il trattamento, va comunque esclusa la TB attiva.

3.4. Monitoraggio clinico e di laboratorio nel trattamento dell'infezione tubercolare latente

Obiettivo: controllo degli effetti collaterali dei farmaci e valutazione eventuale insorgenza di TB attiva.

Protocollo da applicare a: soggetti con ITL (Par. 1.C) che devono iniziare il trattamento.

Nei soggetti con ITL prima di iniziare il trattamento è indispensabile (grado AI) eseguire una radiografia del torace ed ogni altro esame ritenuto necessario (p.e. esame completo dell'espettorato, che è raccomandato nei soggetti HIV+ con sintomatologia respiratoria o con conta dei CD4 < 200 mm³ - grado AIII) sulla base dell'anamnesi, dell'esame clinico e dell'Rx del torace, per escludere la presenza di una TB attiva.

Valutare inoltre l'eventuale precedente assunzione di farmaci antitubercolari (p.e. trattamento interrotto) e le possibili controindicazioni (Par. 3.3).

Le persone che assumono la terapia preventiva con H, R e H/R vanno in particolare informate sul rischio di epatite acuta (anche nella forma fulminante) ed istruite (accertandosi che abbiano ben compreso, anche utilizzando materiale informativo cartaceo) sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine ipercromiche) (grado AII). La contemporanea somministrazione di vitamina B₆ riduce il rischio di neuropatia periferica nei soggetti che assumono H (grado AII).

Tutti i soggetti candidati al trattamento dell'ITL devono eseguire prima dell'inizio della terapia un controllo delle transaminasi, della bilirubinemia. E' raccomandata l'esecuzione dei test sierologici per HBV e HCV (HBsAg, HBsAb, HBcAbIgG, HCVAb) nei soggetti: tossicodipendenti anche pregressi, HIV+, immigrati da Africa-Asia-Europa Est, emodializzati, soggetti con anamnesi di patologia epatica/epatopatia di n.d.d. NICE raccomanda nei soggetti candidati al trattamento dell'ITL con sierologia per HIV non nota, l'offerta del test HIVAb.

E' raccomandato (grado AII) un controllo clinico mensile sino al termine del trattamento dell'ITL in tutti i soggetti trattati con H o R o H/R al fine di:

- valutare l'aderenza alla terapia. Nel caso in cui sussistano dubbi sull'aderenza alla terapia, va valutata l'opportunità di ricorrere alla DOT;
- escludere l'insorgenza di una TB attiva;
- svelare eventuali segni di tossicità ai farmaci. Nel caso si osservi un'epatite acuta sintomatica (vedi sopra), qualunque sia il valore di ALT e bilirubinemia riscontrato, qualsiasi trattamento dell'ITL andrà definitivamente interrotto. Qualora si rilevi un aumento asintomatico delle transaminasi maggiore di 5 volte i valori normali o della bilirubina 1,5 volte i valori normali, oppure un aumento asintomatico delle transaminasi maggiore di 3 volte i valori normali nei soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica (par. 9.4) il trattamento andrà



sospeso (in modo definitivo se il paziente è in trattamento con l'associazione H/R). In caso di terapia con H o R, l'opportunità di riprendere il trattamento, dopo la sospensione e la normalizzazione dei valori, andrà valutata caso per caso (Par. 3.3).

Esami da eseguire:

- controllo transaminasi e bilirubina con frequenza mensile nei soggetti trattati con H o R;
- controllo transaminasi e bilirubina con frequenza bisettimanale nei soggetti trattati con H/R;

Nei soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica (abuso alcolico, anamnesi di patologia epatica, epatite cronica, ALT o bilirubinemie aumentati al basale, infezione da HIV, uso contemporaneo di altri farmaci epatotossici, gravidanza o primo trimestre post-partum, età > 35 anni) è raccomandato un controllo più frequente dei suddetti esami (dopo 2 settimane di trattamento dell'ITL).

Non sono previsti controlli clinici successivi al termine del trattamento dell'ITL, ad eccezione dei contatti di TB MDR che necessitano di una valutazione clinica post-trattamento ogni 4 mesi per almeno 2 anni.

Tuttavia tutti i soggetti che hanno terminato il trattamento vanno informati del fatto che necessitano di una rivalutazione clinica immediata nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con effetti tossici dei farmaci o con una TB attiva (Par. 1.F), o di una successiva esposizione a soggetti con TB bacillifera (grado AII).

I soggetti nei quali il trattamento dell'ITL, pur raccomandato, non venga eseguito per controindicazioni o perché rifiutato, necessitano di controlli clinici semestrali per almeno due anni; allo stesso modo vanno monitorizzati clinicamente i bambini che completano il trattamento dell'ITL.

Nei contatti di TB MDR non trattati sono necessari controlli clinici ogni 4 mesi per almeno 2 anni.

Le linee guida NICE consiglia nei soggetti nei quali il trattamento dell'ITL, pur raccomandato, non venga praticato, l'esecuzione di una radiografia del torace dopo 3 mesi e dopo 12 mesi.

3.5. Farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF- α

Il TNF- α svolge un ruolo essenziale nei meccanismi di difesa nei confronti del bacillo tubercolare, in particolare nella formazione e nel mantenimento del granuloma. Il blocco farmacologico radicale e prolungato del TNF- α provoca la ripresa della crescita micobatterica all'interno del granuloma durante l'infezione cronica latente e la disseminazione di *M. tuberculosis*.

I soggetti in trattamento con farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF- α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, ecc.) hanno un rischio relativo di TB attiva aumentato di 1,6-25,1 volte (maggiore per Infliximab e Adalimumab rispetto ai pazienti trattati con Etanercept). La riattivazione della TB nei pazienti che assumono farmaci anti-TNF α si verifica più spesso nel primo trimestre di trattamento con una maggiore frequenza di forme extrapulmonari.

Nei soggetti che devono assumere farmaci ad azione anti-TNF α è raccomandato lo screening dell'ITL utilizzando, contemporaneamente al TST, un test IGRA al fine di aumentare la sensibilità diagnostica. In considerazione della possibilità di test falsamente negativi, in caso di negatività il test va ripetuto dopo 3 settimane insieme all'Rx del torace. Il TST è considerato positivo se ≥ 5 mm (alcuni esperti considerano ≥ 10 mm).

Nei soggetti con indicazione al trattamento dell'ITL (dopo aver escluso TB attiva) in cui si programmi la terapia con farmaci anti-TNF α si raccomanda che il trattamento con il farmaco biologico inizi dopo almeno un mese di trattamento dell'ITL.

Se lo screening non è stato eseguito al basale, sospendere farmaco anti-TNF α e riprendere la terapia con il farmaco biologico dopo almeno un mese dall'inizio del trattamento dell'ITL.

Il regime di trattamento raccomandato è con H per 6 mesi (5 mg/kg/die max 300 mg/die) in somministrazione quotidiana. Nei contatti di casi di TB resistente all'isoniazide può essere utilizzata la Rifampicina (10 mg/kg/die max 600 mg/die) per 4 mesi (in questi casi il NICE raccomanda una durata di 6 mesi).

Nei soggetti con indicazione al trattamento dell'ITL in cui si programmi la terapia con farmaci ad azione anti-TNF α , se le condizioni cliniche lo consentono (p.e. nei soggetti con artrite reumatoide dopo una valutazione combinata caso per caso reumatologo-infettivologo su: grado di attività e fattori prognostici di gravità dell'AR e rischio di progressione TB), l'inizio della terapia con farmaci anti-TNF α può essere posticipato dopo due mesi ed, eventualmente, fino al completamento della trattamento dell'ITL.

Tutti i pazienti che assumono farmaci anti-TNF α , in particolare quelli non trattati per ITL, devono essere strettamente sorvegliati durante il trattamento per valutare la possibile comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva: anamnesi tubercolare, clinica (la soppressione del TNF α può mascherare i sintomi di un'infezione quali la febbre), diagnostica per immagini e microbiologica (compresi test molecolari). Durante il trattamento con farmaci anti-TNF α lo screening per TB attiva deve essere ripetuto con frequenza annuale, almeno fino a un anno dal termine del trattamento (l'eliminazione di farmaci anti-TNF α può richiedere fino a sei mesi). Il paziente deve essere adeguatamente informato del fatto che necessita di una valutazione clinica immediata nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva (Par. 1.F).



In caso di diagnosi di TB attiva durante il trattamento con farmaci anti-TNF α , questi ultimi vanno sospesi. La decisione su quando riprendere la terapia con anti-TNF α deve essere presa caso per caso dopo una valutazione combinata reumatologo-infettivologo tenendo conto de: l'urgenza clinica della terapia immunosoppressiva, la gravità della malattia tubercolare e la risposta al trattamento antitubercolare. E' preferibile iniziare il farmaco anti-TNF α dopo aver completato il ciclo di terapia antitubercolare; tuttavia, è opinione di esperti che si può riprendere il trattamento con anti-TNF α nei pazienti che hanno assunto almeno 2 mesi di terapia antitubercolare con una buona risposta clinica.

3.6. Vaccinazione con BCG

La vaccinazione antitubercolare con BCG è obbligatoria in Italia per:

- a) neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test tubercolinico negativo, conviventi o aventi contatti stretti con persone affette da tubercolosi in fase contagiosa, qualora persista il rischio di contagio;
- b) personale sanitario, studenti in medicina, allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa, in caso di cuticonversione, essere sottoposto a terapia preventiva, perchè presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici. I risultati delle vaccinazioni nei soggetti professionalmente esposti devono essere controllati a distanza di tre mesi dall'inoculazione del vaccino mediante nuovo accertamento tubercolinico. Non deve essere effettuata la rivaccinazione dei soggetti che risultino cutinegativi, che continueranno ad essere inclusi in programmi di sorveglianza periodica dell'infezione tubercolare.

Le linee guida del Ministero della Salute del 2009 consigliano inoltre la vaccinazione nei neonati e bambini di età inferiore a 5 anni, con test TST negativo, che siano esposti ad un elevato rischio di acquisizione dell'infezione, ad esempio che viaggino verso paesi ad alta endemia per un periodo superiore a 6 mesi.

Metanalisi di studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato che la vaccinazione antitubercolare con BCG nei neonati cutinegativi al test tubercolinico non esposti al contagio riduce il rischio di TB nel 80% circa dei soggetti vaccinati e che la protezione persiste per circa 10 anni dalla vaccinazione. In analoghe metanalisi, che includevano anche soggetti adulti, l'efficacia protettiva della vaccinazione con BCG si riduce al 50% circa dei soggetti vaccinati. La vaccinazione con BCG è controindicata nei soggetti con infezione da HIV.

Allo stato attuale in Italia il vaccino BCG è scarsamente disponibile.



4. PROTOCOLLO DIAGNOSTICO NEI CASI DI TUBERCOLOSI POLMONARE ATTIVA O SOSPETTA (Par. 1.D - 1.F)

La localizzazione polmonare rappresenta la presentazione clinica più frequente della TB attiva; le forme polmonari con esame microscopico diretto dell'espettorato positivo per BAAR sono le più importanti fonti di infezione presenti nella collettività. Nei soggetti HIV+ con patologia polmonare va sempre sospettata la TB.

4.1. Ruolo del Laboratorio

La diagnosi certa di TB è primariamente una diagnosi microbiologica (esame microscopico/test di amplificazione degli acidi nucleici confermato dall'isolamento culturale).

In caso di sospetta TB polmonare s'invisano 2 campioni di espettorato spontaneo (almeno 5 ml) ottenuti a distanza di almeno 8 ore uno dall'altro (di cui uno necessariamente del primo mattino).

Sul primo campione il medico provvede a richiedere: test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare (attualmente rilevazione di rRNA di *M. tuberculosis*), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri; sul secondo campione il medico richiede solo l'esame microscopico. Non ci sono indicazioni ad inviare in laboratorio ulteriori campioni di espettorato [Indicatore 6 - allegato 4], a meno che uno dei precedenti campioni sia risultato non idoneo (ad esempio campione salivare), in quest'ultimo caso il campionamento va ripetuto.

Solo nei casi in cui sia necessario avere tempestivamente la risposta del test di amplificazione degli acidi nucleici devono essere inviati due campioni di espettorato (invece di uno) ottenuti nella stessa ora: uno dedicato al solo test molecolare (da richiedere in "urgenza") ed il secondo campione su cui richiedere l'esame microscopico ed esame colturale per micobatteri; a distanza di almeno 8 ore dal primo campione deve essere sempre inviato l'altro campione (uno necessariamente del primo mattino) per esame microscopico.

Prima di inviare il campione in Laboratorio, il personale infermieristico deve verificare l'idoneità del campione stesso (espettorato e non saliva). Il laboratorio indica comunque nel referto dell'esame microscopico la presenza di campione salivare che, nel caso, non sarà sottoposto a test di amplificazione degli acidi nucleici ed esame colturale e andrà ripetuto. Nell'orario di chiusura del laboratorio il campione va conservato fino al momento dell'invio in laboratorio nel frigorifero (+4°) individuato dal Direttore dell'UU.OO. (vedi All. 2).

Le procedure operative per la raccolta dei campioni biologici sono riportate nell'allegato 2.

Procedure diagnostiche alternative (in ordine di priorità) da applicare nei casi in cui non siano possibile raccogliere entro 12-24 ore dal sospetto diagnostico (evidentemente prima se il paziente riferisce di non essere in grado di espettorare) campioni idonei di espettorato:

1. espettorato indotto: due campioni ottenuti in due giorni diversi sul primo dei quali richiedere test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare (attualmente per la rilevazione dell'RNA di *M. tuberculosis*), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri;
2. lavaggio broncoalveolare (eseguito nel sito di malattia): un campione sul quale richiedere test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare (attualmente per la rilevazione dell'RNA di *M. tuberculosis*), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri. In casi selezionati (rapida disponibilità dell'esame istologico in attesa della coltura) può essere valutata in corso di fibrobroncosopia l'esecuzione della biopsia transbronchiale.

Solo ed esclusivamente nei casi in cui non sia possibile ottenere un campione idoneo con le precedenti procedure si può ricorrere all'aspirato gastrico: due campioni ottenuti in giorni diversi sul primo dei quali richiedere test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare (attualmente per la rilevazione dell'RNA di *M. tuberculosis*), esame microscopico ed esame colturale per micobatteri.

Nei pazienti con sospetta TB che non sono in grado di produrre un campione idoneo di espettorato o con esame microscopico dell'espettorato negativo per BAAR (p.e. i casi di forte sospetto clinico di TB), la procedura dell'espettorato indotto è da preferire rispetto al lavaggio broncoalveolare. L'espettorato indotto ha una resa diagnostica identica o superiore rispetto al lavaggio broncoalveolare con minori rischi per il paziente e costi inferiori.

Nei soggetti nei quali è necessario eseguire una fibrobroncosopia con lavaggio broncoalveolare può essere raccolto un secondo campione di espettorato spontaneo post-broncosopia (se il paziente è in grado di produrlo) per esame microscopico.

L'esecuzione di emocoltura per micobatteri nei soggetti con TB attiva è indicata solo nei seguenti casi:

- **soggetti HIV- con sospetto di malattia disseminata e quadro radiologico di TB miliare;**
- soggetti HIV+ con febbre prolungata (> 7 giorni) e conta dei linfociti CD4+ al di sotto di 100/mm³ e non profilassi in atto per MAC.

Nei suddetti casi va inviata in laboratorio un solo flacone di emocoltura raccolta nell'arco di 24 ore indipendentemente dalla febbre; non è indicato l'invio in laboratorio di ulteriori campioni di emocolture per micobatteri.

Nei casi di sospetta localizzazione extrapolmonare, e a stretto giudizio del clinico, l'esame colturale e i test di amplificazione degli acidi nucleici per micobatteri possono essere estesi ad altri campioni biologici (vedi allegato 2); la



ricerca di micobatteri nelle urine deve essere richiesta solo nei casi di sospetta localizzazione genito-urinaria (sono sufficienti 3 campioni di urine ottenuti in 3 giorni diversi); **eventuale richiesta del test molecolare per la rilevazione del DNA di *M. tuberculosis* su urine.** Nella diagnosi di sospetta TB extrapolmonare va inoltre considerata l'esecuzione di biopsie e/o agoaspirati.

In caso di esame microscopico diretto positivo per BAAR il Laboratorio:

- comunica telefonicamente entro un giorno dalla raccolta la risposta al reparto, che provvederà a non inviare ulteriori campioni nei giorni successivi (l'orario della segnalazione di espettorato BAAR+ deve essere riportato nel diario clinico del paziente);
- esegue (in genere sul primo dei campioni positivi per BAAR), esame colturale **con metodo rapido automatizzato e/o con metodo classico anche ai fini della successiva esecuzione dell'antibiogramma;**
- esegue, in caso di assenza di diagnosi precedenti, e a seguito di colloquio con il responsabile clinico del caso, l'identificazione di specie con metodi molecolari e/o proteomici.

In caso di esame microscopico diretto negativo per BAAR, il Laboratorio:

- **esegue esame colturale e il test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare.**

Interpretazione del test di amplificazione degli acidi nucleici:

- se il campione respiratorio è positivo al test amplificazione degli acidi nucleici la diagnosi di TB attiva è confermata;
- se il campione respiratorio è negativo al test amplificazione degli acidi nucleici per *M. tuberculosis* considerare che la negatività del test molecolare nei soggetti con esami microscopici diretti negativi per BAAR, allontana, ma non esclude completamente la diagnosi di TB; la decisione di iniziare il trattamento antitubercolare e di proseguire l'isolamento respiratorio (Par. 2.2), in assenza di altra diagnosi, si deve basare sul giudizio del clinico che andrà opportunamente riportato in cartella;
- **se il campione respiratorio è negativo al test di amplificazione degli acidi nucleici per *M. tuberculosis* e l'esame microscopico diretto è positivo per BAAR, considerare la diagnosi di malattia da micobatteri non tubercolari e richiedere al Laboratorio il test molecolare per micobatteri atipici.**

La ricerca di *M. tuberculosis* con metodiche di diagnostica molecolare **(test per la rilevazione di rRNA o DNA di *M. tuberculosis*) non è giustificato per il controllo dell'efficacia della terapia antitubercolare.** La decisione di iniziare il trattamento antitubercolare in caso di positività dei test di amplificazione degli acidi nucleici da campioni non respiratori si deve basare sul giudizio del clinico; la negatività dei test molecolari su campioni non respiratori (in particolare liquido pleurico, liquor, urine) non esclude a priori la diagnosi di TB extrapolmonare.

La ricerca di rRNA di *M. tuberculosis* è indicata su campioni di espettorato ed altri campioni respiratori, liquor e altri liquidi biologici estratti da cavità corporee ("liquido pleurico", "liquido peritoneale", "liquido pericardico", ecc.).

La ricerca tramite PCR su DNA può essere effettuata su urine, aspirato di linfonodo, biopsie, liquido pleurico, tessuti paraffinati, liquor e sangue.

Test di farmacosensibilità

Sul primo ceppo isolato si esegue sempre test di farmacosensibilità fenotipico con metodo rapido su farmaci di prima linea (H, R, E, S) [Indicatore 8 - allegato 4]. In caso di resistenza il test viene ripetuto saggiando, se disponibili, anche ulteriori diluizioni dell'antibiotico.

Sui ceppi MDR/XDR si esegue il test di farmacosensibilità fenotipico per i farmaci di seconda linea (Amikacina, Capreomicina, Moxifloxacina PAS, Etionamide, Cicloserina) utilizzando colture su terreno liquido. In alcuni casi si esegue sul ceppo il test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima o seconda linea. **I ceppi isolati sono inviati, quando richiesto, al laboratorio di riferimento nazionale.**

In caso di riscontro di resistenza ai farmaci antitubercolari il laboratorio comunica telefonicamente la risposta al reparto.

L'esecuzione del test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea (H), che si esegue di norma nei campioni di espettorato positivi per BAAR, è raccomandata nei seguenti casi:

- soggetti precedentemente trattati per almeno un mese con farmaci antitubercolari;
- soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione di un caso resistente a R o MDR;
- soggetti provenienti (nati o residenti da almeno un anno) da paesi ad elevata endemia di ceppi MDR **o ad elevata endemia tubercolare** (Allegato 1);
- **soggetti con esame microscopico dell'espettorato ancora positivo per BAAR dopo 2 mesi di trattamento adeguato, se non ancora disponibile il test di farmacosensibilità fenotipico.**

CDC/ATS raccomandano l'esecuzione del test di resistenza genotipica per rifampicina nei soggetti con TB HIV-associata.



Nei casi di positività del test di resistenza genotipica per rifampicina (e per rifampicina e isoniazide) deve essere richiesto, in attesa del test fenotipico (attualmente anche con metodo MGIT) e previo contatto telefonico con il laboratorio di Microbiologia, il test di resistenza genotipica ai farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e farmaci iniettabili di seconda linea).

La UOC di riferimento aziendale per la gestione delle forme di TB RR/MDR/XDR è individuata nella UOC di Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (Par. 5.5).

I test molecolari attualmente disponibili per la valutazione della farmacoresistenza ai farmaci di prima e di seconda linea sono validati solo se eseguiti su campioni positivi all'esame diretto o DNA estratto da coltura; in caso di positività vanno confermati, se possibile, con test di farmacosensibilità fenotipici. In caso di discordanza tra le due metodiche è consigliata la discussione con il Medici dell'UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio.

Diagnosi immunologica di infezione/malattia tubercolare

L'evidenza che *M. tuberculosis* evoca *in vitro* una forte risposta immunitaria cellulo-mediata con un'alta produzione di interferone-gamma (IFN- γ) è stato il presupposto per lo sviluppo di nuovi test nella diagnosi di infezione/malattia tubercolare. Nell'INMI è stata validata l'accuratezza di un test su sangue che misura la quantità di IFN- γ con metodo ELISPOT o ELISA in risposta a componenti specifiche di *M. tuberculosis* come ESAT-6 e CFP-10 che risultano assenti in *M. bovis*, BCG e nella maggior parte dei micobatteri ambientali (che, viceversa, influenzano la risposta *in vitro* ed *in vivo* al PPD). In particolare è stato dimostrato che la risposta *in vitro* ai peptidi selezionati di ESAT-6 e CFP-10 si associa alla TB attiva. Al contrario i soggetti con infezione tubercolare latente, identificati dalla positività all'intradermoreazione tuberculinica, riconoscono solo la proteina intera di ESAT-6 o CFP-10, non i peptidi selezionati.

Un altro test sperimentale utile è quello di valutare la risposta specifica ad ESAT-6 e CFP-10 a livello del sito di malattia (broncolavaggio, liquido pleurico, liquor) rispetto a quella ottenuta nel sangue periferico. Si è dimostrato che la risposta specifica nel sito di malattia è associata alla fase attiva della malattia tubercolare.

I test IGRA basati sulla quantificazione dell'IFN- γ , rilasciato dalle cellule T del sangue periferico in risposta agli antigeni specifici di *M. tuberculosis*, disponibili in commercio sono il QuantiFERON[®]-TB Gold Plus (metodo ELISA su sangue intero) e il T-SPOT.TB[®] (metodo ELISPOT su cellule mononucleate del sangue).

All'INMI è disponibile il test QuantiFERON[®]-TB Gold Plus, che si affianca al TST nella diagnosi di ITL, ed è raccomandato nei soggetti vaccinati con BCG (o provenienti da paesi nei quali la vaccinazione è praticata di routine), nei soggetti immunodepressi (HIV, in particolare se conta dei CD4+ inferiore a 200/mm³, o che assumono cronicamente farmaci immunosoppressori), nei bambini > 5 anni e, a giudizio del clinico, come test di conferma del TST.

Gli antigeni micobatterici sono già contenuti nelle speciali provette vacutainer utilizzate per il prelievo che devono essere richieste al Laboratorio di Immunologia Cellulare per il singolo paziente: in questi casi va compilata una scheda, fornita dal Laboratorio, nella quale devono essere specificate le motivazioni della richiesta.

All'interno del test QuantiFERON TB Plus è incluso il test di stimolazione dei linfociti con mitogeno (PHA) che permette di verificare i livelli di risposta massimale dei linfociti ad uno stimolo aspecifico. Questo parametro è molto utile per valutare la possibilità di risposta nel caso di pazienti immunocompromessi.

4.2. Ruolo della Radiologia

La **radiografia standard** del torace riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi della TB polmonare.

Sebbene alcuni quadri radiologici abbiano un'elevata specificità per una TB attiva (p.e. infiltrato apicale escavato, adenopatia ilare, ecc.), nessun quadro radiologico, in particolare nei soggetti HIV+, permette di escludere a priori la TB, compreso un Rx del torace normale.

Il 9% dei soggetti HIV+ con TB polmonare accertata, ricoverati nell'ultimo decennio nell'INMI, ha presentato all'ingresso un Rx torace nella norma e tre esami microscopici diretti dell'espettorato negativi per BAAR.

Per i controlli Rx torace nella TB polmonare durante la degenza ordinaria vedi par. 8.1..

La **TC del torace** (HRTC o TC con/senza mezzo di contrasto) va di norma eseguita:

- per identificare la presenza di adenopatie ilomediastiniche sospettate alla radiografia standard del torace o dall'evidenza di allargamento della carena alla broncoscopia e nell'emoftoe massiva per valutare l'esecuzione dell'embolizzazione delle arterie bronchiali (TC mdc);
- per la diagnosi differenziale con altre patologie polmonari (alcune delle quali possono presentarsi anche in associazione alla TB) quali neoplasie, ascessi, infezioni fungine, fibrosi polmonari, malattie interstiziali (TC con /senza mdc o HRTC);
- nei pazienti con Rx torace negativo e forte sospetto clinico di TB (TC senza mdc) (Par. 1.F).

L'utilizzo routinario di TC senza mdc o HRCT del torace nella TB accertata non è indicato e deve essere riservato a protocolli di validazione diagnostici e prognostici.



Nella diagnosi di sospetta TB extrapolmonare va inoltre considerato il ruolo, spesso determinante, delle varie tecniche di imaging, le cui indicazioni sono riportate nel paragrafo 6 relativo alla TB extrapolmonare (tab. 7).

L'esecuzione di esami radiologici non urgenti (p.e. ecografia dell'addome per un'epatopatia cronica) nei soggetti con TB bacillifera va di norma differita al momento in cui il paziente non è più in isolamento respiratorio, a meno che non siano necessari per la decisione clinica e/o la strategia terapeutica e/o la definizione indifferibile della localizzazione extrapolmonare di TB; l'isolamento respiratorio non deve comunque rappresentare motivo di ritardo diagnostico di una patologia concomitante o alternativa.

Nei casi di richiesta di esami urgenti va sempre specificata la motivazione dell'urgenza.

Nelle richieste di esecuzione di esami radiologici va sempre specificato che il paziente è posto in isolamento respiratorio e se è in grado di deambulare.

Ruolo della radiologia nel follow-up della TB polmonare

La radiografia standard del torace riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi della TB polmonare e pertanto nel follow-up va considerato l'utilizzo prioritario di tale indagine.

Anche in caso di diagnosi clinica di TB (Par. 1.1.D.2) nel follow-up si raccomanda in primo luogo l'esecuzione del Rx torace. Oltre che nei casi di Rx torace nella norma al tempo 0, l'indicazione eventuale alla TC del torace andrà considerata, sulla base della valutazione clinica, debitamente documentata in cartella (p.e. persistenza della sintomatologia accompagnata da mancato miglioramento del quadro radiologico e/o peggioramento del quadro radiologico), o su indicazione dello specialista radiologo, al quale andrà debitamente segnalato nella richiesta il quadro clinico e la necessità di confronto per un'eventuale diagnosi differenziale.

Ruolo della TC/PET nel follow-up della TB polmonare MDR

La TC/PET è un utile strumento diagnostico sensibile e non invasivo in grado, con il tracciante ^{18}F -fluorodeossiglucosio (^{18}F -FDG), di identificare la TB nei vari organi/apparati, valutarne informazioni istopatologiche nei suoi differenti aspetti e studiarne l'attività. ^{18}F -FDG non è un tracciante specifico e un uptake in corso di ^{18}F -FDG PET-TC non discrimina una TB polmonare da una neoplasia polmonare. Il valore dell'imaging con ^{18}F -FDG PET-TC nella TB attiva è stato documentato in letteratura, anche per valutare l'estensione della malattia e monitorare la risposta alla terapia antitubercolare nella TB polmonare ed extrapolmonare.

E' in fase iniziale presso l'INMI uno studio pilota il cui obiettivo è valutare nei pazienti con TB polmonare MDR la risposta al trattamento con lo standard rappresentato dalla negativizzazione dell'esame culturale in rapporto ai valori ottenuti dall'imaging in RM-diffusione ed al comportamento metabolico delle lesioni polmonari alla ^{18}F -FDG PET-TC.



5. SCHEMI TERAPEUTICI NELLA TUBERCOLOSI POLMONARE DEGLI ADULTI

5.1. Trattamento nei soggetti con infezione da HIV e terapia antiretrovirale

La TB è la patologia trasmissibile più frequente nei soggetti con malattia HIV/AIDS. La terapia antiretrovirale di combinazione (HAART) riduce ma annulla l'eccesso di rischio di sviluppare la TB, in particolare nei soggetti con basso numero della conta dei linfociti CD4+ all'inizio dell'HAART e con mancata risposta viroimmunologica a 6 mesi dall'inizio dell'HAART. Nei soggetti HIV+ è di fondamentale importanza l'inizio precoce della HAART e il trattamento della ITL. La HAART ha ridotto significativamente l'incidenza e la mortalità dei soggetti con infezione da HIV e TB attiva, ma ha introdotto una maggiore complessità nel trattamento di questi pazienti. Infatti, la gestione clinica è resa difficile da una serie di problemi: la sovrapposizione di effetti collaterali comuni ad alcuni farmaci antitubercolari e antiretrovirali, *pill burden* e aderenza, il malassorbimento dei farmaci antitubercolari, le interazioni farmacologiche tra rifamicine e farmaci antiretrovirali, lo sviluppo potenziale di ceppi di *M.tuberculosis* farmaco-resistenti e la possibile comparsa della SIR.

E' inoltre fondamentale per ogni struttura che ha in cura soggetti con malattia HIV/AIDS dotarsi di procedure per la prevenzione della trasmissione nosocomiale della TB che comprendono misure amministrative, ambientali e di protezione individuale.

Nei soggetti con tubercolosi HIV-associata è stata riscontrata un'elevata incidenza di effetti collaterali da farmaci antitubercolari (fino al 18-39% dei casi), la maggioranza dei quali si verifica nei primi due mesi di terapia antitubercolare; nei soggetti HIV+ in trattamento antitubercolare con farmaci di prima linea è stato rilevato un rischio aumentato vs soggetti HIV- di rash/febbre da farmaci e/o epatiti; inoltre, numerosi effetti indesiderati da farmaci antitubercolari sono comuni alla terapia antiretrovirale ed antitubercolare di prima linea quali rash, sintomi gastrointestinali (nausea e vomito), epatiti, neuropatie periferiche e neurite ottica, anemia e leucopenia. Ciò suggerisce, in particolare nei soggetti con CD4+ > 50/mm³, un differimento nell'inizio della terapia antiretrovirale di almeno due settimane rispetto alla terapia antitubercolare al fine di meglio identificare e trattare gli effetti indesiderati dei farmaci antimicobatterici, e di aumentare l'aderenza alle terapie: infatti, oltre al fatto che molti eventi indesiderati (p.e. sintomi gastrointestinali, perdita di memoria, ecc.) influenzano negativamente in modo diretto l'aderenza al trattamento, in caso di inizio contemporaneo delle due terapie il paziente naive si troverebbe ad assumere almeno sette-otto nuovi farmaci con un elevato numero di compresse e con i conseguenti problemi di aderenza. E' importante notare che la frequenza della SIR, oltre alla potenza e all'efficacia dell'HAART (Par. 5.6), è correlata all'intervallo di tempo tra l'inizio dell'HAART e l'inizio della terapia antitubercolare: la quasi totalità dei casi si verifica nei pazienti che iniziano l'HAART durante i primi due mesi di terapia antitubercolare.

Sebbene sia stata riscontrata nei soggetti con infezione da HIV in fase di avanzata immunodepressione in corso di terapia antitubercolare un livello sierico subottimale dei farmaci antimicobatterici di prima linea, in particolare di rifampicina ed etambutolo, i dati su un eventuale malassorbimento dei farmaci antitubercolari nei soggetti HIV+ sono tuttora contrastanti; inoltre l'assenza di differenze significative nel tasso di guarigione della tubercolosi tra soggetti HIV+ e soggetti HIV- trattati con i regimi chemioterapici standard depone indirettamente per una farmacocinetica non significativamente differente nelle due popolazioni. Il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antitubercolari è consigliato solo in particolari casi (vedi Par. 8.1.6).

Le note interazioni farmacologiche derivanti dall'uso concomitante di rifamicine e farmaci antiretrovirali quali PI, NNRTI, InI e antagonisti del co-recettore CCR5 determinano sia la riduzione significativa dei livelli sierici di alcuni antiretrovirali con ripercussioni sull'efficacia dell'HAART, sia l'aumento delle concentrazioni sieriche delle rifamicine con aumentata incidenza degli effetti collaterali. Di conseguenza l'uso contemporaneo delle rifamicine, in particolare rifampicina, e di molti PI-PI/r, NNRTI e InI è spesso controindicato o richiede degli aggiustamenti nella posologia dei due farmaci (vedi tabelle 2 e 3). Non sono dimostrate ad oggi interazioni farmacologiche significative tra NRTI (ad eccezione di Tenofovir TAF) o inibitori della fusione (Enfuvirtide) e rifamicine.

Non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente significative per l'impiego dei farmaci antitubercolari di seconda linea nella TB MDR ad eccezione dei due nuovi farmaci antitubercolari, bedaquilina e delamanid, che dovrebbero essere usati con cautela in soggetti con infezione da HIV, in assenza di altre opzioni terapeutiche, e da clinici esperti nella gestione della TB MDR. Pur in assenza di dati consolidati si possono fornire le seguenti raccomandazioni sull'uso di Bedaquilina con i farmaci antiretrovirali: l'uso con PI associati a ritonavir non è raccomandato come l'uso con efavirenz, possibile invece l'utilizzo con nevirapina; non sono note interazioni significative con NRTI e INI. Per Delamanid non sono attese interazioni farmacologiche clinicamente significative con i farmaci antiretrovirali (possibile utilizzo con efavirenz); comunque si raccomanda cautela nell'uso e la gestione da parte di clinici con esperienza della TB MDR.

Nei soggetti con coinfezione TB/HIV è necessario assicurare per l'intera durata del trattamento antitubercolare il regime a base di rifamicine, in particolare rifampicina, più efficace in termini di negativizzazione delle colture e di minore incidenza di recidive post-trattamento (rischio di recidive significativamente aumentato nei soggetti HIV in terapia con rifampicina per 2-3 mesi vs soggetti in trattamento per 5-6 mesi). La rifampicina dovrebbe essere preferita, laddove possibile, almeno nella fase iniziale (primi due mesi) del trattamento antitubercolare.



In ogni caso, l'inizio della terapia antitubercolare non deve essere mai ritardato nei soggetti HIV (grado AI). Tre studi randomizzati controllati (CAMELIA, 2011; STRIDE, 2011 e SAPIT, 2010) dimostrano in maniera concorde che in pazienti affetti da tubercolosi attiva e con conta di cellule CD4 <50 cellule/mm³ l'inizio precoce di HAART può ridurre la mortalità e la progressione dell'AIDS, anche se a rischio di un aumento della SIR. Questi risultati sostengono fortemente l'inizio di HAART entro le prime 2 settimane di trattamento della TB nei pazienti con conta delle cellule CD4 <50 cellule/mm³ (AI). Questi studi aiutano anche rispondere alla domanda su quando iniziare la HAART nei pazienti con conta di CD4 ≥ 50 cellule/mm³. Gli studi STRIDE e SAPIT, in cui i pazienti arruolati con conta dei CD4 ≥ 50 cellule/mm³ erano relativamente sani e con punteggi ragionevoli di Karnofsky (lo studio SAPIT escludeva i pazienti con punteggio di Karnofsky <70) e del BMI, dimostravano che l'inizio della HAART in questi pazienti può essere ritardata fino a 8-12 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare (AI per conta dei CD4 51-500 cellule/mm³ e BIII per conta dei CD4 >500 /mm³). Tuttavia, lo studio CAMELIA, che aveva incluso più pazienti gravemente malati rispetto agli studi STRIDE e SAPIT, ha dimostrato che un inizio precoce di HAART migliorava la sopravvivenza sia in pazienti con conta dei CD4 ≤ 50 cellule/mm³ che in quelli con conta dei CD4 51-200 cellule/mm³. In un'analisi multivariata, l'età > 40 anni, il basso BMI (<16), il punteggio basso Karnofsky (<40), l'incremento dei valori sierici dell'enzima aspartato aminotransferasi (AST, $> 1,25$ x il limite superiore della norma), la TB disseminata e la TB MDR erano indipendentemente associati a ridotta sopravvivenza, mentre in una analisi univariata, valori sierici dell'emoglobina <10 g/dl si associavano a ridotta sopravvivenza. I risultati dei tre studi clinici sono concordi nel definire le indicazioni all'inizio della HAART nei pazienti con conta dei CD4 ≤ 50 cellule/mm³ entro 2 settimane dal trattamento antitubercolare.

E' stata pubblicata una revisione sistematica sul timing ottimale per l'inizio della HAART nei nuovi casi di TB polmonare che ha preso in considerazione 8 trials per complessivi 4568 pazienti. Nei pazienti nei quali la HAART viene iniziata precocemente (1-4 settimane) si registra una riduzione della mortalità vs soggetti che iniziano dopo 8-12 settimane di terapia antitubercolare (RR 0,81; I.C. 0,66-0,89). Tale riduzione è statisticamente significativa nei pazienti maggiormente immunocompromessi con conta dei linfociti CD4+ <50 /mm³ (RR 0,71 - I.C. 0,54-0,93) ma non nei soggetti con CD4+ > 50 /mm³ (RR 1,05 - I.C. 0,68-1,61). Inoltre, l'inizio precoce della terapia HAART raddoppia il rischio di SIR TB-associata (RR 2,31; I.C. 1,87-2,86) rispetto all'inizio tardivo (8-12 settimane). Secondo gli autori i risultati derivanti dalla metanalisi dimostrano che nei pazienti con conta CD4 compresa tra 50 e 220 /mm³ le insufficienti evidenze non supportano un inizio precoce della terapia HAART in corso di TB, e che in presenza di una conta CD4 >220 /mm³ l'inizio della terapia possa essere ritardato fino al termine della fase iniziale (2 mesi) o fino alla conclusione (6 mesi) della terapia antitubercolare.

Va segnalato che gli studi START (N Engl J Med 2015; 373:795) e il Temprano (N Engl J Med 2015; 373:808) indicano chiaramente che la HAART è associata a un beneficio clinico sulla progressione verso l'AIDS o la morte anche in soggetti con linfociti CD4+ > 500 cellule/mm³.

L'inizio della HAART è fortemente raccomandato durante la terapia antitubercolare a prescindere dal valore dei linfociti CD4 e della viremia HIV (grado AI), e non deve essere ritardato oltre il termine della fase iniziale (8 settimane) della terapia antitubercolare.

In pazienti con tubercolosi del sistema nervoso centrale la HAART dovrebbe essere iniziata al termine della fase iniziale (8 settimane) della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei linfociti CD4+.

Nei soggetti con TB HIV-associata CDC/ATS raccomandano l'esecuzione del test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea (H).

Tenendo conto delle suddette considerazioni, vengono attualmente consigliate per l'inizio della terapia antiretrovirale nella tubercolosi HIV-associata le indicazioni riportate in tabella 2.



Tabella 2 - Indicazioni per l'inizio della terapia antiretrovirale nella tubercolosi HIV-associata

| Pazienti non in HAART all'epoca della diagnosi di tubercolosi ^(a, b, c, d) | |
|--|---|
| CD4+ < 50/mm³ | Nei pazienti con CD4+ < 50/mm ³ iniziare la HAART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare (valutare effetti collaterali farmaci antitubercolari e aderenza). [Indicatore 7 - allegato 4]. |
| CD4+ > 50/mm³ | <p>Nei pazienti con CD4+ > 50/mm³ iniziare la HAART tra 2 settimane e 8 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare (valutare effetti collaterali farmaci antitubercolari e aderenza).</p> <ul style="list-style-type: none">• Nei pazienti con malattia grave (definita sulla base della valutazione clinica e della presenza di: BMI <16, indice di Karnofsky < 50, TB extrapolmonare/ disseminata o TB MDR/XDR) considerare l'inizio della HAART dopo le 2 settimane ed entro 4 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare, in particolare nei pazienti con CD4+ tra 50 e 200/mm³.• Nei pazienti con CD4+ > 500/mm³ considerare, in assenza di malattia grave (come sopra definita), l'inizio della HAART al termine della fase iniziale (8 settimane) della terapia antitubercolare. |
| Pazienti in HAART all'epoca della diagnosi di tubercolosi ^(a, b, c, e) | |
| HAART efficace | Continuare trattamento antiretrovirale in corso, adeguando la scelta delle rifamicine ai farmaci NNRTI/PI/INI utilizzati, anche considerando la gravità della malattia tubercolare. |
| HAART non efficace | Iniziare, in attesa del risultato del test di resistenza genotipica, la terapia antitubercolare con rifampicina; modificare la terapia antitubercolare per le rifamicine in base ai risultati del genotipo ed alla conseguente scelta di NNRTI/PI/INI, anche considerando la gravità della malattia tubercolare. |

^a Scelta dello schema HAART (da associare ai due NRTI come backbone):

- **Preferito:**
 - Efavirenz con Rifampicina, associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir (TAF)
 - Raltegravir con Rifampicina, associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir (TAF)
- **Opzionale:**
 - PI/r con Rifabutina
 - Dolutegravir con Rifampicina, associato a qualunque NRTI ad eccezione di Tenofovir (TAF)

Nonostante EFV non sia raccomandato nell'ambito di un regime di prima linea nel paziente naïve, è il farmaco che ha mostrato i dati più robusti in termini di efficacia e sicurezza in trial clinici randomizzati in pazienti con TB HIV-associata. Se TB resistente a isoniazide è consigliato utilizzare rifampicina rispetto a rifabutina.

^b In caso di inizio dell'HAART nei primi mesi (in particolare primi 2 mesi) della terapia antitubercolare monitorare la possibile frequente insorgenza della sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (soprattutto nei soggetti con CD4+ < 100/mm³) e degli effetti collaterali da farmaci.

^c Devono trascorrere almeno due settimane dall'assunzione dell'ultima dose di rifampicina prima di poter somministrare PI e/o NNRTI non utilizzabili contemporaneamente alla rifampicina (washout sistema citocromo P450).

^d Nei soggetti con meningite tubercolare iniziare la HAART dopo 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei CD4. Nelle donne in gravidanza iniziare la HAART il più precocemente possibile.

^e Va considerato che l'immunoricostruzione indotta dalla HAART efficace a volte permette nei primi tre mesi dall'inizio della stessa la diagnosi di una TB in precedenza non rilevata o "sub-clinica" ("SIR TB-associata unmasking"; vedi par. 5.6). Una diagnosi di TB posta dopo i primi 6 mesi dall'inizio dell'HAART è di solito indicativa



di un fallimento clinico: è quindi necessario considerare l'opportunità, dopo una valutazione viro-immunologica, di un cambiamento della terapia antiretrovirale. Il fallimento clinico non è considerato motivo di cambiamento della terapia antiretrovirale in atto nei pazienti con carica virale stabilmente non rilevata.

Prima dell'inizio della HAART deve essere sempre eseguita un'accurata valutazione dei segni/sintomi compatibili con la TB insieme all'esecuzione delle procedure diagnostiche al fine di escludere una TB attiva (o micobatteriosi atipica).



Tabella 3 - Uso della rifabutina e della rifampicina associato ai farmaci antiretrovirali nei soggetti HIV⁺ (a, b)

| Farmaco antiretrovirale | Uso con Rifabutina | Dosaggio mg | | Uso con Rifampicina | Dosaggio mg / die | |
|---|--------------------|----------------------|------------------------|---------------------|-------------------|------------------------|
| | | Rifabutina | Antiretrovirale | | Rifampicina | Antiretrovirale |
| INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA (NNRTI) | | | | | | |
| Nevirapina (NVP) VIRAMUNE | SI | 300/die ^c | Invariato | NO | █ | █ |
| Efavirenz (EFV) SUSTIVA | SI | 450/die ^d | Invariato | SI | 600 | 600 ^e |
| Etravirina (ETR) INTELENCE | SI ^f | 300/die | Invariato | NO | █ | █ |
| Rilpivirina (RPV) EVIPLERA-EDURANT | SI ^f | 300/die | 50/die | NO | █ | █ |
| INIBITORI DELLE PROTEASI^g | | | | | | |
| Con booster di Ritonavir (PI/r): Atazanavir (ATV/r) REYATAZ; Darunavir (DRV/r) PREZISTA | SI | 150/die ^h | Invariato ^h | NO | █ | █ |
| Con booster di Cobicistat (PI/c): Atazanavir (ATV/c) EVOTAZ; Darunavir (DRV/c) REZOLSTA | NO ⁱ | █ | █ | NO | █ | █ |
| INIBITORI DELL'INTEGRASI (INI) | | | | | | |
| Raltegravir (RAL) ISENTRESS | SI | 300/die | invariato | SI ^l | 600 | Invariato ^l |
| Elvitegravir (EVG)/cobicistat (c): STRIBILD, GENVOYA ^m | NO ^m | █ | █ | NO | █ | █ |
| Elvitegravir (EVG) VITEKTA ⁿ | SI | 150/die ⁿ | invariato | NO | █ | █ |
| Dolutegravir (DTG): TRIUMEQ, TIVICAY ^o | SI | 300/die | invariato | SI ^o | 600 | 50x2/die |
| ANTAGONISTI DEL CO-RECETTORE CCR5 | | | | | | |
| Maraviroc (MVC) CELSENTRI | SI ^p | 300/die | ^p | NO ^o | - | - |



^a **Gli aggiustamenti posologici sopraindicati derivano da studi di farmacocinetica e/o da studi clinici nella maggioranza non controllati.** E' comunque raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e viro-immunologico.

^b **Gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa - NRTI (Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Lamivudina, Stavudina, Abacavir, Emtricitabina, Tenofovir disoproxil fumarato-TDF) e gli inibitori della fusione (Enfuvirtide T-20) possono essere utilizzati con Rifampicina o Rifabutina sia singolarmente sia in associazione tra di loro senza nessuna modificazione del loro dosaggio o del dosaggio delle rifamicine. L'associazione di Tenofovir alafenamide fumarato (TAF) con le rifamicine, in particolare Rifampicina, è sconsigliata per l'effetto di induzione di queste ultime sulla glicoproteina con conseguente potenziale riduzione di livelli plasmatici di TAF.**

Assumere ddi a distanza di almeno un'ora da Rifampicina, Rifabutina, Isoniazide, Etambutolo; l'uso di ddi è controindicato nei soggetti che assumono isoniazide per il rischio additivo di neuropatia periferica. L'uso combinato di NRTI in associazione con R è possibile solo nei casi in cui non siano utilizzabili schemi terapeutici antiretrovirali alternativi (vedi tab. 2) e richiede uno stretto monitoraggio viro-immunologico; in queste associazioni è segnalato una riduzione dei livelli ematici di Zidovudina.

^c Maggiore incidenza di rash e leucopenia vs EFV. Aumentata e tossicità epatica: si raccomanda il frequente (ogni 2-4 settimane) monitoraggio degli esami di funzionalità epatica. Dosaggio settimanale Rifabutina: 300 mg per 3 volte alla settimana con DOT. L'uso di Nevirapina è sconsigliato nelle donne con $CD4 > 250/mm^3$ e negli uomini con $CD4 > 400/mm^3$ (elevata tossicità epatica). E' consigliato valutare altre opzioni terapeutiche.

^d Alcuni esperti consigliano Rifabutina al dosaggio di 600 mg/die. Dosaggio settimanale Rifabutina: 600 mg per 3 volte alla settimana con DOT (valido solo se EFV non è associato a PI).

^e **Alla dose di 600 mg/die si raccomanda uno stretto monitoraggio virologico e l'esecuzione della TDM di EFV dopo due settimane. Alcuni esperti consigliano di aumentare il dosaggio di EFV a 800 mg/die nei pazienti con peso corporeo superiore a 60 Kg. EFV è controindicato in gravidanza. Per la combinazione di EFV+FTC+TDF in un'unica compressa (Atripla[®]) valgono le stesse considerazioni di EFV 600 mg; il farmaco non può essere somministrato con le rifamicine insieme ad altri NNRTI o PI/c o PI/r o InI.**

^f **L'associazione ETR/RFB deve essere utilizzata con cautela ed in assenza di alternative. L'uso di ETR con RFB in associazione ad altri PI/r è sconsigliato.**

L'associazione RPV/RFB deve essere utilizzata con cautela ed in assenza di alternative; aumentare il dosaggio di rilpivirina da 25 a 50 mg/die. E' raccomandata l'esecuzione del TDM.

^g **Fosamprenavir/r (f-APV/r) TELZIR, Lopinavir/r (LPV/r) KALETRA, Saquinavir/r (SQV/r) INVIRASE e Tipranavir/r (TPV/r) APTIVUS non sono raccomandati nella terapia d'esordio. Alcune associazioni tra classi di farmaci antiretrovirali, quali PI/r o PI/c + InI o NNRTI, con le rifamicine sono di norma sconsigliate (escluso EVG in associazione con PI/r e RFB). Nei casi in cui l'impiego sia assolutamente necessario, solo in assenza di alternative valide, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico/virologico e di TDM.**

^h **Dosaggio settimanale Rifabutina: 300 mg per 3 volte alla settimana con DOT. E' consigliata l'esecuzione del TDM di PI/r e rifabutina. E' raccomandato uno stretto monitoraggio per i possibili effetti tossici da RFB: p.e. uveiti o neutropenia o aumento ALT.**

Per le interazioni tra altri PI (non boosterati) con R/RFB si rimanda alle precedenti versioni del protocollo (disponibili su http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html)

ⁱ **Allo stato attuale l'associazione ATV/c o DRV/c con rifabutina non è raccomandata. Qualora necessaria, alcuni esperti suggeriscono l'uso di rifabutina con PI boosterato con cobicistat al dosaggio di 150 mg x3/settimana (invece di 150 mg/die) per ridurre il rischio di tossicità da rifabutina; è raccomandato uno stretto monitoraggio per i possibili effetti tossici quali uveiti o neutropenia o aumento ALT.**

^l **Le Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali consigliano raltegravir in associazione a rifampicina alla dose standard di 400 mg BID; aggiungono che l'incremento di dosaggio di raltegravir a 800 mg BID può essere valutato, in considerazione del fatto che a parità di efficacia, è stato osservato un lieve aumento di selezione di mutazioni associate a resistenza con dosaggio di 400 BID. I CDC raccomandano l'uso di raltegravir in associazione a rifampicina alla dose (raddoppiata) di 800 mg BID insieme allo stretto monitoraggio virologico; se non possibile, l'uso alternativo della RFB come rifamicina. EACS considera ambedue i dosaggi di raltegravir e raccomanda l'esecuzione del TDM. Uno studio randomizzato di farmacocinetica in soggetti con TB HIV-associata ha mostrato che la riduzione dei parametri farmacocinetici di RAL alla dose standard provocata da R è minore di quanto atteso; di conseguenza l'associazione con R non dovrebbe impattare significativamente sull'attività antiretrovirale di RAL.**

^m **STRIBILD: EVG in associazione fissa con Cobicistat, Tenofovir (TDF) e Emtricitabina. GENVOYA: EVG in associazione fissa con Cobicistat, Tenofovir (TAF) e Emtricitabina. L'associazione di Tenofovir alafenamide fumarato (TAF) con le rifamicine, in particolare Rifampicina, è sconsigliata. EACS consente l'associazione di STRIBILD con RFB, se non alternative, al dosaggio di 150 mg/die.**

ⁿ **EVG in associazione con PI/r e RFB: utilizzare i dosaggi di RFB raccomandati con PI/r. L'utilizzo di EVG con PI/r e Rifampicina deve essere evitato.**

^o **Solo in assenza di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi; in presenza di resistenza accertata o sospetta alla classe degli inibitori dell'integrasi associazione di DTG con Rifampicina deve essere evitata. L'utilizzo di DTG con**



Rifampicina deve essere considerato con cautela in assenza di TDM di DTG e solo in mancanza di alternative valide (disponibili solo studi di farmacocinetica); è comunque raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio.

^P Se MVC utilizzato con RFB e TPV/r o f-APV/r (debole induttore o inibitore del citocromo CYP3A) dosaggio 300 mg x 2/die; se MVC utilizzato con RFB e un PI/r potente inibitore del citocromo CYP3A (quali Atazanavir/r o Darunavir/r) dosaggio 150 mg x 2/die.

L'associazione di MVC con rifampicina dovrebbe essere considerata con cautela e solo in assenza di alternative valide (è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio): se MVC utilizzato con R ed un debole inibitore del citocromo CYP3A (p.e. TPV/r o f-APV/r) dosaggio 600 mg x 2/die; se MVC utilizzato con R ed un potente inibitore del citocromo CYP3A (quali Atazanavir/r o Darunavir/r) dosaggio 300 mg x 2/die. Non utilizzare MVC in associazione a R e Efavirenz



5.2. Trattamento dei casi di primo accertamento o nuovi casi

I pazienti con TB attiva o sospetta (Par 1.D, 1.F), mai trattati in precedenza con farmaci antitubercolari o comunque trattati per meno di 1 mese (nuovo caso - Par. 1.G), e che non riportino una storia di esposizione a soggetti affetti da TB MDR/XDR, sono da considerarsi presumibilmente sensibili ai farmaci antitubercolari di prima linea.

Nei nuovi casi di TB, sia nei soggetti HIV+ sia HIV-, si raccomanda (schema terapeutico 1 Tab. 4) il trattamento nella fase iniziale o intensiva (durata 8 settimane) con H, R, Z e E [indicatore 11 - allegato 4] con somministrazione giornaliera dei farmaci, seguito nella fase di continuazione (durata 18 settimane) da H e R sempre con somministrazione giornaliera per complessive 26 settimane (6 mesi) di terapia.

Negli schemi di terapia con H aggiungere vitamina B₆ (Benadon 1/2 cp da 300 mg tre volte la settimana).

E' raccomandato in tutti i pazienti l'inizio della terapia antitubercolare solo dopo aver raccolto almeno un campione biologico valido (par. 4.1). Nei casi di TB bacillifera il trattamento va iniziato entro un giorno dalla comunicazione dell'esame microscopico/molecolare [Indicatore 12 – allegato 4].

In tutti i soggetti affetti da TB gli schemi di terapia con somministrazione giornaliera sono sempre raccomandati nella fase iniziale e sono di prima scelta rispetto a quelli con somministrazione trisettimale nella fase di continuazione del trattamento, **in particolare nei soggetti HIV** (Tab. 4). La somministrazione trisettimanale dei farmaci nella fase di continuazione deve essere direttamente osservata dal personale infermieristico con DOT.

Gli schemi di somministrazione bisettimanale dei farmaci, sia nei soggetti HIV+ sia HIV-, non sono raccomandati. (aumentato rischio di fallimento o recidiva rispetto allo schema di somministrazione trisettimanale).

Nei soggetti HIV+, nei quali sia controindicato l'utilizzo della R per la contemporanea terapia antiretrovirale (Tab. 3), la R va sostituita con la RFB. **Nei soggetti HIV che non assumono HAART durante il trattamento antitubercolare CDC/ATS suggeriscono di prolungare da 4 a 7 mesi la fase di continuazione con H+R per complessivi 9 mesi di terapia, con la finalità di ridurre il rischio di recidive.**

L'OMS raccomanda l'utilizzo delle combinazioni fisse di farmaci antitubercolari allo scopo di ridurre il numero di compresse e gli errori prescrittivi.

Nelle forme polmonari estese (lesioni polmonari la cui estensione è maggiore di due terzi del volume di un polmone o l'equivalente in entrambi i polmoni) alcuni esperti suggeriscono, anche nei nuovi casi, l'aggiunta al regime standard iniziale con 4 farmaci della S, se non controindicazioni e ceppo sensibile, per la sua elevata attività battericida iniziale (e conseguente riduzione dei tempi di negativizzazione dell'espettorato).

Una Review Cochrane, basata su 5 trial randomizzati controllati per un totale di 1330 pazienti ha dimostrato che la sostituzione di H o E con un fluorochinolone o la sua l'aggiunta al trattamento standard non migliora gli outcome della TB farmacosensibile; pertanto, **l'utilizzo del fluorochinolone al posto dei farmaci antitubercolari di prima linea deve avvenire solo in caso di stretta necessità**, documentando adeguatamente in cartella clinica e nella scheda di dimissione le motivazioni che hanno indotto all'introduzione del fluorochinolone. Lo schema terapeutico da utilizzare, in caso di obbligatoria sostituzione di farmaci per intolleranza/reazione avversa, è riportato nel Par. 9.

In tutti i soggetti in cui al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento:

- sia disponibile il solo isolamento culturale senza il risultato del test di sensibilità farmacologica, o
- persista la positività dell'esame microscopico, o
- non vi sia un'evidente risposta clinica alla terapia,

lo schema terapeutico iniziale con H, R, Z e E deve essere continuato, anche dopo il secondo mese, sino alla conferma della sensibilità di *M. tuberculosis* ai farmaci di prima linea o della negativizzazione microscopico dell'espettorato.

Nei casi in cui sia disponibile un test di resistenza standardizzato che dimostri la suscettibilità ai farmaci di prima linea (H, R e Z), CDC/ATS suggeriscono la possibilità di sospendere l'etambutolo prima del termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento.

Si sottolinea che la durata complessiva del trattamento dei nuovi casi sensibili ai farmaci non è sempre di sei mesi. La durata complessiva del trattamento delle forme farmacosensibili deve essere inoltre prolungata (grado AIII) fino a 39 settimane (9 mesi) nei casi in cui al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento antitubercolare (H, R, Z e E) persista la positività delle colture o non vi sia un'evidente risposta clinica.

CDC/ATS raccomandano la prosecuzione della terapia fino a 39 settimane (9 mesi) **nei soggetti HIV che non assumono HAART durante il trattamento antitubercolare; inoltre, nei casi in cui siano presenti cavitazioni documentate alla radiografia standard iniziale del torace (grado BII); in questi casi la decisione di prolungare il trattamento fino a 9 mesi può essere presa valutando anche la presenza di ulteriori fattori quali calo ponderale significativo (> 10% del peso corporeo ideale), tabagismo attivo o diabete alla diagnosi di TB o sieropositività per HIVAb o altre condizioni di immunosoppressione.**

Alcuni esperti raccomandano la prosecuzione della terapia fino a 39 settimane (9 mesi) anche nei casi in cui sia presente una forma radiologica della TB molto avanzata (lesioni polmonari la cui estensione è maggiore di due terzi del volume



di un polmone o l'equivalente in entrambi i polmoni): peraltro, in questi casi, con aumentato rischio di recidiva, non è infrequente il riscontro della positività delle colture al termine della fase iniziale del trattamento antitubercolare. La persistenza di lesioni cavitari al sesto mese di trattamento è associata ad un maggiore rischio di recidiva. Lo schema terapeutico va quindi reimpostato non appena disponibili i risultati del test di farmacosenibilità (grado AI).

Nell'INMI i pazienti con TB attiva sono sottoposti a ricovero ordinario, ove necessario, sulla base della localizzazione della malattia tubercolare, dello stato immunitario, delle loro condizioni cliniche e dell'impossibilità di garantire un adeguato isolamento domiciliare. Durante la degenza la somministrazione dei farmaci antitubercolari avviene sotto diretto controllo infermieristico con gli schemi terapeutici della terapia giornaliera; la DOT è comunque sempre raccomandata nella fase iniziale della TB HIV-associata (grado AII).

L'indicazione a sospendere la somministrazione controllata viene decisa dal cas manager in presenza di adeguati livelli di aderenza alla terapia da parte del paziente. La DOT non è praticata di norma nella fase iniziale del trattamento (primi 2 mesi) dei nuovi casi di TB (Par. 1.T) nei soggetti HIV- con schemi di somministrazione giornaliera; dopo la fase iniziale, il trattamento domiciliare viene, di norma, consigliato con somministrazione giornaliera dei farmaci antitubercolari.

Il trattamento si intende completato con l'assunzione del totale delle dosi (Tab. 4), pari a 182 nello schema con durata di 6 mesi e somministrazione giornaliera dei farmaci. In caso di interruzioni (tossicità o non aderenza) l'assunzione del totale delle dosi deve essere completata entro 9 mesi dall'inizio della terapia (in particolare la fase iniziale deve essere completata entro tre mesi e la fase di continuazione entro 6 mesi): in caso contrario il soggetto va considerato perso al follow-up (Par. 1.O). Il trattamento va iniziato di nuovo in caso di interruzione nella fase iniziale/intensiva superiore ai 14 giorni, oppure in caso di interruzione nella fase di continuazione superiore ai due mesi e/o assunzione di meno dell'80% della dose prescritta di farmaci antitubercolari (proporzione tra le compresse riferite come assunte vs compresse prescritte).

Non sono raccomandati regimi terapeutici nella TB accertata (Par. 1.D.1-2) di durata inferiore a 6 mesi (maggiore frequenza di recidive vs. regimi terapeutici durata \geq 6 mesi).

In caso di diagnosi di TB attiva in soggetti in trattamento con farmaci "biotecnologici" inibitori del TNF- α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, ecc.) questi vanno sospesi e deve essere iniziato il trattamento antitubercolare prima di riprendere la terapia con farmaci anti-TNF α (vedi par. 3.5).

CDC/ATS hanno inserito negli schemi terapeutici della tubercolosi farmacosenibile nei soggetti adulti HIV- la rifapentina (Priftin® cp 150 mg; non disponibile in Italia): questa molecola appartiene alla classe delle rifamicine e possiede un'emivita più lunga vs rifampicina che ne permette la somministrazione monosettimanale (dosaggio 10 mg/kg, massimo 600 mg). La rifapentina è utilizzata solo nei soggetti HIV- nella fase di continuazione della terapia antitubercolare (in associazione all'H; gradazione BI) nei casi in cui non vi siano cavitazioni documentate all'Rx standard del torace e l'esame microscopico diretto dell'espettorato sia negativo al termine della fase iniziale (primi 2 mesi) del trattamento. Nei casi in cui gli esami colturali siano ancora positivi al termine della fase iniziale del trattamento, la fase di continuazione con rifapentina e isoniazide con somministrazione monosettimanale deve essere prolungata da 4 a 7 mesi (9 mesi complessivi). La rifapentina è sconsigliata nel trattamento della TB HIV-associata per l'elevato tasso di recidive riscontrato (17%) con associato sviluppo di resistenza alla rifampicina. Si segnala che OMS e NICE non raccomandano lo schema di somministrazione con rifapentina neppure nei soggetti HIV-.



Par. 5.3. Gestione clinica della TB polmonare con esami microbiologici negativi

In un caso di sospetta TB polmonare, l'assenza di conferma microbiologica non esclude la diagnosi clinica di TB attiva. Infatti, varie cause possono essere all'origine di un mancato isolamento: bassa popolazione micobatterica, campione inadeguato, variazioni temporali nel numero di BAAR espettorati, crescita eccessiva di altri microrganismi, errori nella processazione del campione, ecc.

La decisione di iniziare il trattamento antitubercolare nei casi con esami microbiologici negativi (Par. 1.D.3) si basa principalmente sul giudizio clinico derivante dalla specifica esperienza e competenza e dalla valutazione di una serie di elementi quali:

- anamnesi e valutazione dei fattori di rischio e delle patologie o condizioni favorevoli la TB (par. 1F),
- valutazione dei sintomi/segni compatibili con una TB attiva e condizioni di stabilità clinica,
- valutazione dell'Rx/TC torace,
- eventuale positività dei test TST/IGRA,
- esclusione di una diagnosi alternativa,
- fattori di sanità pubblica (rischio di perdita al follow-up, residenza in comunità ad alto rischio quali prigionie, case d'accoglienza/dormitori per soggetti senza fissa dimora, ecc.).

I criteri diagnostici della TB polmonare negli adulti con esami batterioscopici negativi comprendono secondo l'OMS:

- almeno tre esami microscopici (almeno due secondo CDC/ATS) dell'espettorato negativi per BAAR (dei quali almeno uno del primo mattino), quadro radiologico suggestivo di TB attiva, non risposta ad un ciclo di terapia antibiotica empirica a largo spettro e decisione da parte del clinico di iniziare la terapia antitubercolare standard;

oppure

- esami microscopici dell'espettorato negativi per BAAR ed esame colturale positivo.

Le raccomandazioni sulla gestione dei casi di TB con diagnosi posta su base clinico-radiologica o con diagnosi in corso non derivano da studi clinici controllati. In termini generali si possono distinguere soggetti adulti che presentano o no un forte sospetto clinico di tubercolosi (Par. 1.F) sulla base del quale il clinico decide se iniziare o no il trattamento antitubercolare, considerando i suddetti elementi.

Sulla base del grado di sospetto di TB il clinico può decidere di far precedere all'eventuale terapia antitubercolare un trattamento antibiotico empirico a largo spettro: per esempio nei soggetti con sintomatologia respiratoria/sistemica insorta in alcuni giorni e/o indici infiammatori/PCR alterati che non presentano un forte sospetto clinico di TB. In questi casi si raccomanda di evitare la scelta di antibiotici dotati di attività antimicobatterica (p.e. in particolare fluorochinolonici, e poi macrolidi, carbapenemici); utilizzare p.e. ceftriaxone per 5-7 giorni. Infatti, sono stati segnalati in letteratura casi di ritardata diagnosi di TB (pazienti con esame microscopici negativi ed esame colturale positivo) in soggetti trattati empiricamente con antibiotici dotati di attività antimicobatterica (in particolare fluorochinolonici) per sospette polmoniti comunitarie che hanno presentato un iniziale miglioramento del quadro clinico-radiologico, anche per la concomitante presenza di un'infezione batterica. Sono inoltre segnalati casi di resistenza ai fluorochinolonici in pazienti che avevano ricevuto prescrizioni multiple dei suddetti farmaci per il trattamento di una sospetta polmonite comunitaria rivelatasi poi TB polmonare.

Nei casi di risposta clinica (valutare eventuale riduzione PCR) e/o radiologica al trattamento antibiotico empirico la diagnosi più probabile è quella di infezione batterica. In caso di mancata risposta e persistendo il sospetto clinico di TB è consigliata la ripetizione degli esami microbiologici dell'espettorato compreso il test molecolare utilizzando la procedura dell'espettorato indotto. L'espettorato indotto ha una resa diagnostica identica o superiore rispetto al lavaggio broncoalveolare con minori rischi per il paziente e costi inferiori.

Decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare

Nei casi di forte sospetto clinico di tubercolosi (p.e. esami dell'espettorato negativi per BAAR compreso esame molecolare, fattori di rischio/patologie favorevoli TB, segni clinici e radiologici compatibili con TB e positività TST e/o IGRA) nei quali il clinico decida di iniziare la terapia antitubercolare (di norma entro una settimana dall'inizio delle procedure diagnostiche [Indicatore 21 - allegato 4]), al termine dei primi due mesi di trattamento (o prima a giudizio del clinico) deve essere eseguita la seguente valutazione con Rx torace:

- nei soggetti HIV- nei quali dopo 2 mesi di terapia standard con i quattro farmaci:

- 1) le colture si dimostrino negative, e
- 2) siano state escluse diagnosi alternative, e
- 3) si ottenga una risposta clinico-radiologica al trattamento (valutare anche aumento del peso),

si può valutare la prosecuzione del trattamento con H e R per soli 2 mesi per un totale di 4 mesi (durata raccomandata da CDC/ATS).

Il trattamento andrà continuato anche in caso di ridotta risposta clinica o radiologica, qualora siano state escluse diagnosi alternative. La durata ottimale della terapia in questi casi non è stata determinata e per questo tipo di trattamento non è possibile fornire il relativo grado di raccomandazione. Alcuni studi hanno documentato una bassa incidenza (1,2%) di recidive nei soggetti HIV- e TB polmonare con esami batterioscopici e colturali negativi. Si segnala che anche in questi soggetti alcuni esperti consigliano comunque la prosecuzione del trattamento per un totale di sei mesi.



- nei soggetti HIV+ e TB con esami batterioscopici/colturali negativi e condizioni 1-2-3, la durata complessiva del trattamento deve essere sempre di 6 mesi.
- Nei casi di TB con esami microscopici/colturali negativi in cui dopo 2 mesi di terapia con 4 farmaci non si ottenga una risposta clinico-radiologica e le colture risultino negative, vanno ulteriormente ricercate diagnosi alternative (compresa una TB non attiva; Par. 1.E) e il trattamento va sospeso (**eventuale richiesta TC torace**); viceversa, nei casi in cui dopo 2 mesi di terapia con 4 farmaci le colture risultino positive il trattamento antitubercolare va completato secondo gli schemi della tabella 4.

Decisione da parte del clinico di non iniziare il trattamento antitubercolare

Nei casi in cui il sospetto clinico di TB non sia forte ed il clinico decida di non iniziare il trattamento antitubercolare si raccomanda, in assenza di una diagnosi alternativa, una sorveglianza clinica per almeno due mesi al termine della quale valutare i risultati degli esami colturali ed eseguire una radiografia del torace di controllo.

Nei pazienti che dopo due mesi rimangono asintomatici, gli esami colturali risultano negativi e l'esame radiografico del torace è immutato la diagnosi di TB può essere ragionevolmente esclusa e va valutato, se indicato, l'inizio della terapia per l'infezione tubercolare latente secondo gli schemi della tabella 1. Viceversa, va valutata in base al giudizio clinico l'inizio della terapia antitubercolare.



Tabella 4 - Schemi terapeutici raccomandati nella tubercolosi polmonare farmacosenibile degli adulti

| (Schema terapeutico) Grado di Raccomandazione ^a HIV+ HIV- | FASE INIZIALE/INTENSIVA | | FASE DI CONTINUAZIONE | | Dosi totali |
|---|---|--------------------------------|---------------------------|--|-------------|
| | FARMACI | Frequenza e durata | Farmaci | Frequenza e durata ^b | |
| (1) A II A I | Isoniazide Rifampicina Pirazinamide Etambutolo | Giornaliera per 8 settimane | Isoniazide Rifampicina | Giornaliera per 18 settimane | 182 |
| (2) B II B I ^c | Isoniazide Rifampicina Pirazinamide Etambutolo | Giornaliera per 8 settimane | Isoniazide Rifampicina | Trisettimanale ^d per 18 settimane | 110 |

^a Vedi allegato 3

^b La durata del trattamento va prolungata a 9 mesi complessivi (39 settimane) nei casi in cui al termine della fase iniziale (secondo mese) del trattamento antitubercolare (H, R, Z e E o S) persista la positività delle colture o non vi sia un'evidente risposta clinica; valutare il prolungamento della terapia fino a 9 mesi nei casi in cui siano presenti cavitazioni documentate alla radiografia standard iniziale del torace o una forma radiologica della TB molto avanzata **o nei soggetti HIV che non assumono HAART durante il trattamento antitubercolare** (vedi Par. 5.2).

^c In tutti i soggetti affetti da TB gli schemi di terapia con somministrazione giornaliera sono sempre raccomandati nella fase iniziale e sono di prima scelta rispetto a quelli con somministrazione trisettimale nella fase di continuazione del trattamento, **in particolare nei soggetti HIV**.

^d Negli schemi di somministrazione trisettimanale e nella fase iniziale della TB HIV-associata (anche con gli schemi di somministrazione giornaliera) è raccomandata la terapia direttamente osservata (DOT).

Nei soggetti HIV+ è raccomandato lo schema di somministrazione giornaliera delle rifamicine (R/RFB) per l'intero ciclo terapeutico (grado AII) o in alternativa la somministrazione giornaliera nella fase iniziale seguita dalla somministrazione trisettimanale nella fase di continuazione sotto osservazione diretta della terapia (grado BII). La rifampicina può essere sostituita dalla rifabutina nei soggetti HIV+ che assumono antiretrovirali per i quali sia controindicato l'uso concomitante della rifampicina (vedi Tab. 3).



5.4. Schemi terapeutici nei casi già trattati (probabilmente farmacoresistenti): TB mono-poliresistente ai farmaci (non RR/MDR/XDR)

Sono considerati probabilmente resistenti ai farmaci antitubercolari:

- i casi già trattati (Par. 1.H-1.I);
- i soggetti provenienti (nati o residenti da almeno un anno) da paesi ad elevata endemia di ceppi MDR o ad elevata endemia tubercolare (Allegato 1);
- i soggetti con TB attiva o sospetta in seguito ad esposizione a caso resistente ai farmaci/MDR o a caso di TB con espettorato ancora positivo per BAAR dopo due mesi di adeguata terapia antitubercolare;
- i soggetti residenti in ambienti confinati (prigioni, ospedali, rifugi per senzatetto) dove è stata documentata una trasmissione di *M. tuberculosis* resistente ai farmaci.

Nei suddetti casi è raccomandata l'esecuzione dei test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea (Par. 4.1) [Indicatore 13 – allegato 4] e deve essere effettuata la DOT [Indicatore 14 – allegato 4].

Una recente metanalisi sui test molecolari di resistenza genotipica per rifampicina e isoniazide ha mostrato un'elevata sensibilità (96,7%) e specificità (98,8%) per la resistenza a rifampicina e buona sensibilità (90,2%) ed elevata specificità per quella a isoniazide (99,2%).

Nella scelta dello schema terapeutico vanno sempre considerati i precedenti schemi terapeutici (l'antibiogramma, se disponibile, e l'esito del trattamento), l'efficacia antitubercolare dei farmaci (Par. 5.5), la gravità della malattia tubercolare e la prevalenza della farmacoresistenza nell'area.

E' indispensabile che tutti i pazienti già trattati assumano un secondo ciclo di terapia antitubercolare solo dopo aver raccolto un campione biologico valido anche per l'esecuzione del test di resistenza genotipico e fenotipico (par. 4.1).

Lo schema di trattamento raccomandato dei casi già trattati HIV+ e HIV-, al primo episodio di recidiva o ritrattamento (Par. 1.H), con test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea negativo, è il seguente:

- Fase iniziale o intensiva (durata 3 mesi) con 5 farmaci H, R, Z, E e S nei primi 2 mesi, seguiti da H, R, Z, E nel terzo mese di trattamento con somministrazione giornaliera;
- **Lo schema terapeutico deve essere reimpostato (grado AI) appena disponibile il test molecolare di resistenza fenotipico (vedi Tab. 5 e par. 5.5).**
- Fase di continuazione: proseguire con H, R e E con somministrazione giornaliera per almeno 5 mesi e comunque almeno 4 mesi dopo la negativizzazione delle colture.

La positività del test molecolare di resistenza va confermata, se possibile, con test di resistenza fenotipico.

In tutti i soggetti in cui al termine della fase iniziale (terzo mese) del trattamento persista la positività dell'esame microscopico, o non vi sia un'evidente risposta clinica alla terapia, lo schema terapeutico iniziale con 5 farmaci deve essere continuato, anche dopo il terzo mese, sino alla negativizzazione dell'esame microscopico dell'espettorato.

In caso di elevato rischio di multifarmaco-resistenza (p.e. secondo o successivo episodio di recidiva o ritrattamento o in caso di eventi epidemici da ceppi MDR) lo schema terapeutico deve seguire le indicazioni della TB MDR (Par. 5.5).

In caso di singole resistenze (escluso TB RR) utilizzare sempre almeno tre farmaci risultati sensibili all'antibiogramma (vedi tab. 5).

Gli schemi di terapia con somministrazione trisettimanale dei farmaci non sono raccomandati nella TB resistente ai farmaci. Informare il paziente sulla malattia tubercolare (Par. 8.1.3) e valutare l'aderenza alla terapia, che deve essere somministrata con DOT (Par. 1.T). La DOT, in caso di dimissione del paziente, può essere raccomandata sino alla disponibilità dei risultati dell'antibiogramma: se la poliresistenza è confermata il paziente deve continuare la DOT, mentre in caso contrario si riconsidera l'opportunità di passare all'autosomministrazione dei farmaci.

Nei casi di TB HIV-associata a rischio di multifarmaco-resistenza va data priorità assoluta al trattamento della TB nella sua fase iniziale (vedi Par. 5.1).



Tabella 5 - Schemi terapeutici nella tubercolosi farmacoresistente (non RR/MDR)

| Resistenza a | Fase iniziale ^a | Fase di continuazione | Raccomandazione ^b |
|----------------------------------|--|---|--|
| H | R, E e Z per 2 mesi | R e E per 7 mesi; R e E per 10 mesi nei soggetti HIV+ (CDC) o se ^d (NICE) R, E e Z per 7 mesi | CDC A + NICE CDC B; OMS: aggiungere Mfx o Lfx nella fase iniziale ^c |
| R (elevato rischio di ceppo MDR) | Vedi schemi di trattamento della TB MDR (Par. 5.5) | Vedi schemi di trattamento della TB MDR (Par. 5.5) | |
| Z | R, H e E per 2 mesi | R e H per 7 mesi | CDC C; NICE |
| E | H, R, Z e S per 2 mesi H, R e Z per 2 mesi | H e R per 4 mesi H e R per 4 mesi | CDC A NICE |
| S | H, R, Z e E per 2 mesi | H e R per 4 mesi | NICE |
| H e S | R, Z e E per 2 mesi R, E e Z per 2 mesi | R e E per 10 mesi R, E e Z per 7 mesi | NICE OMS: aggiungere Mfx o Lfx nella fase iniziale |
| H e Z | R, E, Mfx o Lfx e Amk per 2 mesi | R, E e Mfx o Lfx per 10 mesi | OMS ^c |
| H e E (± S) | R, Z e Mfx o Lfx per 2 mesi | R, Z e Mfx o Lfx per 10 mesi | OMS. Alcuni esperti aggiungono Amk/Km nei primi 3 mesi ^c |
| R e E (± S) | Vedi schemi di trattamento della TB MDR (Par. 5.5) | Vedi schemi di trattamento della TB MDR (Par. 5.5) | |
| R e Z (± S) | Vedi schemi di trattamento della TB MDR (Par. 5.5) | Vedi schemi di trattamento della TB MDR (Par. 5.5) | |
| H, E e Z (± S) | R, Mfx o Lfx, etionamide/protionamide e Amk per 3 mesi | R, Mfx o Lfx e etionamide/protionamide per almeno 15 mesi | OMS ^c : prolungare Amk per i primi 6 mesi se ^d Valutare aggiunta Z |

^a Il passaggio dalla fase iniziale alla fase di continuazione del trattamento presuppone la negativizzazione dell'esame microscopico dell'espettorato (forme polmonari) ed un'evidente risposta clinica alla terapia.

^b per gli schemi terapeutici OMS e NICE non è fornito il relativo grado di raccomandazione.

^c ripetere test di resistenza genotipica per rifampicina dopo 2 mesi dall'inizio del trattamento, se resistenza trattare come TB MDR (Par. 5.5). Alcuni esperti consigliano di prolungare la fase iniziale con R, E e Z a 4 mesi. Lo schema OMS è raccomandato dal Comitato di redazione del protocollo.

^d forma polmonare molto avanzata (criterio radiologico): lesioni polmonari la cui estensione è maggiore di due terzi del volume di un polmone o l'equivalente in entrambi i polmoni.



5.5. Trattamento dei casi RR/MDR/XDR documentati

Gli schemi terapeutici e la durata complessiva del trattamento nella TB MDR/XDR non sono definitivamente stabiliti per la scarsità di sperimentazioni cliniche controllate.

In considerazione della complessità della gestione clinica del paziente con TB MDR/XDR le linee guida raccomandano che il trattamento sia gestito da clinici con specifiche competenze ed esperienza. Per garantire appropriati standard di trattamento in queste particolari forme di TB la UOC di riferimento aziendale per la gestione delle forme di TB RR/MDR/XDR è individuata nella UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio.

Nei casi di TB MDR una gestione clinica inappropriata potrebbe avere conseguenze per la vita del paziente, stante l'elevata proporzione di inefficacia della terapia (fino al 50% dei casi utilizzando anche i farmaci di seconda linea) e l'elevata mortalità (soprattutto nei soggetti HIV+) associate a questa forma di TB. L'aumento di ceppi XDR (ossia ceppi MDR resistenti anche ad uno fluorochinolone e ad almeno uno dei farmaci iniettabili di seconda linea; fenomeno ancora circoscritto nella nostra area) deriva in buona parte dei casi dal trattamento inadeguato delle forme di TB MDR e testimonia che il problema della gestione della TB MDR è tutt'altro che in fase di risoluzione. E' comunque documentata in Europa un'elevata trasmissione primaria di TB MDR (52% sul totale di 380 casi nel periodo 2010-2011); di recente è stato documentato in Sudafrica, paese ad elevata endemia di TB MDR, che la quota di TB XDR derivante da trasmissione primaria è ancora maggiore (69% in 404 casi, dei quali 77% con infezione da HIV).

Recentemente sono state pubblicate dall'OMS nuove linee guida che hanno introdotto novità rilevanti nel trattamento delle forme di TB MDR/XDR. Le indicazioni sono state formulate sulla base di una revisione dei dati disponibili in letteratura, rispondendo ad una serie di domande secondo il metodo PICO (Patients, Intervention, Comparator to the intervention and Outcomes).

E' stato introdotto nella TB MDR un regime di trattamento standardizzato breve (*shorter*) della durata complessiva di 9-11 mesi: l'esito di 1205 pazienti trattati con il regime *shorter* arruolati in studi osservazionali condotti in Bangladesh, Camerun, Niger e in altri paesi dell'area sub-Sahariana sono stati confrontati con una coorte storica di 7665 pazienti trattati con il regime convenzionale individualizzato della durata complessiva di 20 mesi (pazienti arruolati in studi osservazionali e randomizzati). L'analisi ha mostrato nei pazienti con regime di trattamento standardizzato breve una quota di successo terapeutico pari all'84% (IC95%: 79-87%) rispetto al 62% (IC95%: 53-70%) riscontrata nei pazienti trattati con un regime di trattamento convenzionale individualizzato.

Un'altra novità è quella di aver assimilato il trattamento delle forme di TB resistente alla rifampicina (TB RR) alle forme MDR; le raccomandazioni si applicano anche ai casi di TB RR con resistenza all'isoniazide assente o non conosciuta. Inoltre, è raccomandato nella TB RR/MDR il test di resistenza genotipica ai farmaci di seconda linea (quali GenoTypeMTBDRsl) e definito il valore aggiunto della chirurgia associata ad un regime di trattamento appropriato.

E' stata ridefinita la classificazione dei farmaci raccomandati per il trattamento delle forme di TB RR e MDR (par. 10.2) come segue (in ordine di utilizzo preferenziale dal Gruppo A al Gruppo D):

Gruppo A. Fluorochinoloni *

1) Levofloxacina 2) Moxifloxacina 3) Gatifloxacina (non disponibile in Italia)

Gruppo B. Farmaci iniettabili di seconda linea

- Amikacina, Capreomicina, Kanamicina, Streptomycin (solo se non disponibili i precedenti iniettabili e ceppo sensibile)

Gruppo C. Altri farmaci di seconda linea *

1) Etionamide/Protionamide 2) Cicloserina/Terizidone 3) Linezolid 4) Clofazimina

Gruppo D. Farmaci aggiuntivi (da utilizzare se < 4 farmaci nei gruppi da A a C)

D1 **: Pirazinamide, Etambutolo, Isoniazide ad alto dosaggio

D2: Bedaquilina, Delamanid, e poi

D3: PAS, Meropenem-Imipenem/cilastatina+Clavulanato, Tiacetazone (se HIV-).

* Impiegare con priorità decrescente (1 → 4)

** I farmaci del gruppo D1 non vanno considerati nel numero minimo di 5 farmaci per la formulazione del regime di trattamento "convenzionale" individualizzato

Scelta del regime di trattamento nella TB RR/MDR

L'OMS raccomanda nel trattamento della TB RR/MDR, qualora siano soddisfatti tutti i criteri di inclusione ed esclusione, la scelta del regime di trattamento standardizzato breve (*shorter*).

In tutti i casi di TB RR/MDR è raccomandato, in attesa del risultato del test fenotipico che deve essere sempre eseguito, il test di resistenza genotipica per i farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e farmaci iniettabili di seconda linea: il test MTBDRsl rileva 86-87% dei ceppi resistenti) [Indicatore 13 – allegato 4]. Inoltre, nella TB RR/MDR è raccomandato con uno stretto monitoraggio clinico, microbiologico e degli eventi avversi da farmaci.



Regime di trattamento standardizzato breve (*shorter*)

In tutti i pazienti con TB RR/MDR che non siano stati trattati in precedenza con i farmaci utilizzati nel regime *shorter* e nei quali sia stata esclusa la resistenza ai fluorochinoloni e ai farmaci iniettabili di seconda linea (richiedere il test di resistenza genotipica per i farmaci di seconda linea) potrà essere utilizzato il regime di trattamento breve della durata di 9-11 mesi [Indicatore 15 – allegato 4].

Lo schema di trattamento breve non può essere utilizzato nei seguenti casi:

- resistenza (o sospetta inefficacia) o intolleranza ad uno dei farmaci impiegati: è esclusa la resistenza a isoniazide,
- stato di gravidanza,
- forme extrapolmonari,
- mancata disponibilità durante il trattamento di uno o più farmaci utilizzati nello schema.

Nel caso di comparsa durante il trattamento di una di queste condizioni il paziente dovrà passare al regime di trattamento “convenzionale” individualizzato.

Il regime standardizzato di trattamento breve prevede una fase intensiva e una fase di continuazione. Lo schema terapeutico non è modificabile nella scelta dei farmaci (non sono possibili sostituzioni con altri farmaci oltre quelli riportati nello schema) né nella durata (ad eccezione della fase intensiva se persistenza BAAR+ nell'espettorato)

- La fase intensiva della durata di 4 mesi prevede l'associazione di 7 farmaci con somministrazione giornaliera DOT: Kanamicina/Amikacina, Moxifloxacina/Gatifloxacina, Protionamide/Etionamide, Clofazimina Etambutolo, Pirazinamide e Isoniazide ad alto dosaggio (H^b: dosaggio 10 mg/Kg, massimo 600 mg/die).
- La fase di continuazione della durata di 5 mesi comprende 4 farmaci con somministrazione giornaliera DOT: Pirazinamide, Moxifloxacina/Gatifloxacina, Clofazimina e Etambutolo.

La fase intensiva può essere prolungata da 4 a 6 mesi in caso di mancata negativizzazione dell'espettorato al termine del quarto mese; in questi casi la fase di continuazione dovrà durare comunque 5 mesi.

In caso di positività dell'espettorato al termine del sesto mese o di peggioramento delle condizioni cliniche durante il trattamento o perdita al follow-up, il paziente dovrà passare al regime di trattamento “convenzionale” individualizzato.

Regime di trattamento “convenzionale” individualizzato

Si applica a tutte le forme di TB RR/MDR/XDR [Indicatore 15 – allegato 4].

Il regime di trattamento convenzionale prevede una fase intensiva e una fase di continuazione.

- La fase intensiva della durata di almeno 8 mesi (comunque sino alla negativizzazione dell'esame microscopico diretto) prevede l'associazione di almeno 5 farmaci con somministrazione giornaliera DOT: Pirazinamide e almeno 4 farmaci efficaci di seconda linea: un fluorochinolone (Gruppo A), un farmaco iniettabile di seconda linea (Gruppo B) ed almeno 2 farmaci di seconda linea del Gruppo C (Etionamide/Protionamide, Cicloserina/Terizidone, Linezolid, Clofazimina). In attesa del risultato del test fenotipico considerare, il test di resistenza genotipica per i farmaci di seconda linea.

Qualora non si raggiunga il numero minimo di 5 farmaci necessari per comporre lo schema di trattamento iniziale dovranno essere aggiunti altri farmaci dal gruppo D2 (Bedaquilina, Delamanid) e successivamente dal Gruppo D3 (PAS, Meropenem-Imipenem/cilastatina+Clavulanato, Tiacetazone) fino a raggiungere il numero totale di 5 farmaci.

E' raccomandato che lo schema sia ulteriormente “rinforzato” dall'aggiunta di Etambutolo (se ceppo sensibile; anche se la riproducibilità del test di resistenza non è considerata assoluta) e Isoniazide ad alto dosaggio (10 mg/Kg, massimo 600 mg/die) che comunque non vanno annoverati nel conteggio minimo dei 5 farmaci indispensabili nello schema di trattamento iniziale.

Il test di resistenza a Z non è considerato completamente riproducibile; in caso di riscontro di resistenza spetta al clinico la decisione di proseguire il trattamento sulla base della risposta del paziente allo stesso o sostituire Z nello schema di trattamento iniziale con un farmaco scelto nel Gruppo C e poi D2.

Lo schema terapeutico va individualizzato non appena disponibili i risultati del test di resistenza fenotipico sui farmaci di seconda linea (grado AI). Aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile.

- La fase di continuazione deve proseguire con almeno 4 farmaci sensibili all'ABG per almeno altri 12 mesi di trattamento dopo la negativizzazione dell'esame colturale; comunque, la durata complessiva del regime di trattamento “convenzionale” non deve essere inferiore a 20 mesi.

Dati di letteratura suggeriscono che una fase di continuazione del trattamento per 18 mesi dopo la conversione dell'espettorato garantisce una protezione dalla ricorrenza di malattia; questa opzione è da considerare nei soggetti MDR già trattati.

Lo schema terapeutico e la durata del trattamento nei casi di TB MDR è identico nei soggetti HIV- e nei soggetti HIV+; compresa l'eventuale scelta del regime di trattamento standardizzato breve (*shorter*).



Nella scelta del regime di trattamento “convenzionale” individualizzato vanno inoltre considerati:

- l'antibiogramma del paziente o del soggetto con TB RR/MDR con il quale il paziente è venuto a contatto;
- i farmaci antitubercolari assunti precedentemente compresi quelli di seconda linea (non inserire nello schema terapeutico iniziale, laddove possibile, i farmaci già assunti per più di tre mesi);
- l'ordine di utilizzo dei farmaci antitubercolari;
- la gravità della malattia tubercolare e le eventuali co-morbidità (durata del trattamento);
- la prevalenza della farmacoresistenza nell'area.

Questo Comitato di Redazione non ritiene al momento di raccomandare un utilizzo estensivo e routinario del regime di trattamento standardizzato breve (*shorter*). Tale opzione potrà essere presa in considerazione solo condizionatamente all'approvazione formale da parte dei Medici dell'UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio.

Si rappresentano alcune considerazioni in merito alle recenti novità introdotte della cura della TB MDR:

- Si sottolinea comunque che tutti i criteri di inclusione ed esclusione per la scelta del regime di trattamento standardizzato breve devono essere soddisfatti, compresa la non modificabilità dei farmaci utilizzati nello schema (p.e. Mfx non può essere sostituita da Lfx). Prima dell'inizio del trattamento va eseguito il test di resistenza genotipica per i farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e farmaci iniettabili di seconda linea). Si segnala la limitata applicabilità nella pratica clinica di questo schema; infatti, circa la metà dei pazienti con TB MDR sono resistenti almeno a un fluorochinolone o ad un farmaco iniettabile di seconda linea.
- L'esperienza nel regime di trattamento standardizzato breve è attualmente limitata; sono in corso trial randomizzati che dovranno confermare i dati di efficacia degli studi osservazionali.
- Anche sulla base della nostra esperienza pubblicata in letteratura l'associazione Imipenem/cilastatina e Clavulanato e, in particolare, Meropenem e Clavulanato (classificati nel gruppo D3) aggiunti al miglior regime possibile ha fornito nella TB MDR ottimi risultati in termini di riduzione della carica micobatterica e di successo terapeutico.

Scelta dello schema terapeutico nella TB XDR

Allo stato attuale per il trattamento della TB XDR, stante l'assenza di sperimentazioni controllate, valgono in termini generali le indicazioni fornite per la TB MDR seguendo esclusivamente il regime di trattamento “convenzionale” individualizzato con alcune differenze sulla durata del trattamento, considerando evidentemente la resistenza del ceppo ai fluoroquinoloni ed ai farmaci iniettabili di seconda linea.

La fase intensiva (iniziale) con almeno 6 farmaci con somministrazione giornaliera DOT non deve essere inferiore a 8 mesi mentre la durata della fase di continuazione con almeno 4 farmaci efficaci non deve essere inferiore a 18 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale.

Nella scelta dei farmaci vanno seguiti i principi per il regime di trattamento “convenzionale” della TB MDR, ricorrendo necessariamente in prima istanza ai farmaci del Gruppo D2 (Bedaquilina e Delamanid) e D3 (PAS, Meropenem-Imipenem/ cilastatina+Clavulanato, Tiacetazone) al fine di raggiungere nello schema terapeutico un numero adeguato di farmaci efficaci sulla base dell'antibiogramma.

Anche nella TB XDR lo schema terapeutico va personalizzato non appena disponibili i risultati del test di resistenza fenotipico sui farmaci di seconda linea (grado AI); comunque aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile. E' raccomandato, come nella TB MDR, uno stretto monitoraggio clinico, di laboratorio e degli eventi avversi da farmaci.

In considerazione della prolungata durata del trattamento, della minore efficacia delle cure e dell'aumentata mortalità della TB XDR vs MDR, allo stato attuale la più efficace strategia di prevenzione della TB XDR rimane quella di trattare in modo adeguato la TB MDR.

Nei casi di TB MDR/XDR è sempre raccomandata la DOT sia durante il ricovero (assoluta osservanza delle misure di isolamento respiratorio) sia alla dimissione del paziente sino al completamento della terapia (Par. 1.T). Si raccomanda un'adeguata informazione/educazione del paziente su questa particolare forma di TB, sui problemi terapeutici ad essa connessi (Par. 8.1.3) e sull'importanza dell'aderenza alla terapia.

Nei soggetti HIV+ affetti da TB MDR/XDR va data priorità assoluta al trattamento della TB nella sua fase iniziale (vedi Par. 5.1). Nei pazienti con CD4+ <50/mm³ iniziare la HAART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare (vedi Tab. 2); nei pazienti HIV con TB MDR/XDR e CD4+ >50/mm³ la HAART deve essere iniziata entro 4 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare con i farmaci di seconda linea.

Terapia chirurgica nella TB MDR/XDR

In casi selezionati di TB MDR con resistenza ai chinolonici e di TB XDR (p.e. lesioni localizzate ad un polmone o apicali bilaterali nei casi di fallimento terapeutico e numero di farmaci efficaci disponibili < 4) deve essere considerato l'approccio chirurgico (resezione a cuneo, lobectomia).

In una recente metanalisi la terapia chirurgica insieme alla terapia farmacologica era associata a un maggiore quota di successo terapeutico (esito favorevole 82% vs 60% del gruppo di pazienti non sottoposti a chirurgia).



Sulla base della revisione sistematica della letteratura le recenti linee guida OMS hanno determinato il valore aggiunto della chirurgia (resezioni parenchimali parziali) accompagnata da uno schema terapeutico adeguato nel trattamento della TB MDR/XDR.

Va sempre valutata: l'estensione della malattia (non indicazioni nella malattia bilaterale con estensione maggiore degli apici), la capacità polmonare funzionale residua e la disponibilità dei nuovi farmaci.

Il tempo dell'intervento dovrebbe coincidere con il periodo di più bassa carica bacillare e quindi dopo almeno 3 mesi di trattamento iniziale, il quale deve essere comunque proseguito per almeno 18 mesi dopo l'intervento chirurgico (valutare la negativizzazione delle colture).



5.6. **Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione TB-associata**

L'immunoricostituzione osservata frequentemente nei soggetti con HIV/AIDS che iniziano o modificano un regime HAART in fallimento si associa nel 10-25% dei casi a quadri clinici definiti come "sindrome infiammatoria da immunoricostituzione" (SIR). Le infezioni da micobatteri, comprese quelle da MAC, sono le infezioni più spesso associate (40% circa dei casi) alla SIR.

Nei soggetti immunocompetenti la risposta immunologica alla terapia antitubercolare è alla base delle cosiddette "reazioni paradosse", note da decenni e definite come il transitorio peggioramento o l'insorgenza ex novo di segni/sintomi (in particolare comparsa di febbre, aggravamento di una linfadenopatia) e quadri radiologici in corso di terapia antitubercolare efficace non attribuibili ad altre patologie concomitanti o ad effetti collaterali dei farmaci. La frequenza varia dal 2% al 23% dei casi ed i fattori di rischio più frequentemente associati all'insorgenza delle reazioni paradosse nei soggetti immunocompetenti sono la presenza di una localizzazione extrapolmonare e la forma disseminata di TB.

Nei soggetti con HIV/AIDS la frequenza della SIR associata alla TB varia dal 7% al 43% con una mortalità del 3,2%. In corso di HAART sono possibili due diverse situazioni cliniche: la slatentizzazione di una tubercolosi in precedenza non rilevata o l'iniziale peggioramento clinico/radiologico di una tubercolosi già in trattamento. Nel primo caso l'insorgenza della SIR indotta dalla HAART permette di diagnosticare una TB subclinica in pazienti non in trattamento antitubercolare (SIR TB-associata unmasking, "TB che si manifesta in virtù alla SIR"), mentre nella seconda situazione la SIR insorge, sempre dopo l'inizio dell'HAART, in pazienti già in trattamento antitubercolare (SIR TB-associata paradossa). Nonostante la patogenesi della SIR TB-associata non sia completamente definita, si ritiene che la rapida riduzione della viremia HIV indotta dalla HAART provochi una espansione e redistribuzione dei linfociti T di memoria specifici dal tessuto linfatico alla circolazione periferica con conseguente attivazione del circuito delle citochine/chemochine Th1 e ridotta funzionalità immunoregolatoria Th2: ciò permetterebbe una rapida restaurazione delle risposte immuni specifiche verso gli antigeni micobatterici (vitali e non) ai quali il paziente era stato in precedenza esposto con conseguenti reazioni immuno-infiammatorie che sono alla base della SIR.

La revisione della letteratura ha permesso di identificare numerosi fattori di rischio della SIR TB-associata: un basso valore di linfociti CD4+ (< 50-100 cellule/ μ L) alla diagnosi di TB, la localizzazione extrapolmonare o disseminata della TB, l'intervallo di tempo (< 2 mesi) tra l'inizio della terapia antitubercolare e l'inizio della HAART, e la risposta viro-immunologica alla HAART. La maggior parte dei casi di SIR si sviluppano nei primi tre mesi di dall'inizio della HAART con una mediana di 11-22 giorni.

La diagnosi di SIR è principalmente una diagnosi clinica: il sospetto iniziale nasce dall'osservazione di manifestazioni cliniche "impreviste e/o insolite".

Successivamente, vanno escluse nella diagnosi differenziale altre possibili cause quali:

- non risposta alle terapie (scarsa aderenza, malassorbimento, farmacoresistenza),
- effetti collaterali della HAART o dei farmaci antitubercolari (p.e. febbre da farmaci),
- altre patologie concomitanti o nuove infezioni.

Nei pazienti in trattamento antitubercolare e HAART (iniziata nei 2-3 mesi precedenti) la diagnosi di SIR va sospettata in presenza di peggioramento o insorgenza ex novo di manifestazioni cliniche o quadri radiologici (vedi tabella 6) e dei seguenti fattori:

- numero di linfociti CD4+ < 50/mm³ prima dell'inizio della HAART,
- risposta viro-immunologica alla HAART,
- breve intervallo di tempo (< 2 mesi) tra l'inizio della terapia antitubercolare e della HAART,
- presenza di localizzazione disseminata o extrapolmonare della TB,
- conversione del test tubercolinico documentato in precedenza negativo.

Nei casi ad elevato rischio di insorgenza di SIR (p.e. soggetti con linfociti CD4+ < 50/mm³) può essere appropriato un controllo clinico anche dopo 2 settimane dall'inizio della HAART.

Nei soggetti che iniziano la HAART, in particolare quelli con bassa conta dei linfociti CD4+ (< 100/mm³), deve essere sempre eseguita un'accurata valutazione (CIII) dei segni/sintomi compatibili con la TB insieme all'esecuzione delle procedure diagnostiche al fine di escludere la malattia tubercolare (o micobatteriosi atipiche), anche in considerazione della sintomatologia spesso scarsa in questi pazienti; particolare attenzione va posta nei soggetti con fattori di rischio/patologie-condizioni favorevoli la TB: immigrati da paesi ad elevata endemia, tossicodipendenti, soggetti con malnutrizione-calorica, ecc..

La SIR TB-associata è una sindrome di solito autolimitante: nella maggioranza dei casi dura 1-6 settimane; uno studio riporta una durata mediana di 10 settimane (range 2-64 settimane); in alcuni casi la durata è maggiore. Le manifestazioni cliniche più comuni sono: ricomparsa della febbre (57-87% dei casi); comparsa o aggravamento di una linfadenopatia (70% dei casi): intratoracica, e poi addominale, cervicale, ascellare, sopraclaveare e inguinale;



peggioramento della sintomatologia respiratoria (nel 28% dei casi con ricomparsa della tosse e/o dispnea) fino a quadri di ARDS; dolore addominale; aggravamento del quadro radiologico polmonare (in particolare infiltrati, versamenti pleurici, comparsa di cavitazioni, ecc.) o addominale (linfadenopatie, ascessi retroperitoneali). Inoltre, sono riportati in letteratura: peggioramento clinico di TB cutanea, forme neurologiche (12% dei casi: aumento delle dimensioni di tubercolomi cerebrali, meningiti, mieloradicolopatie), comparsa di sierositi (pleurite, pericardite, peritoniti con o senza versamento), ipercalcemia, ascessi intraddominali (milza, fegato) e m. psoas, perforazione intestinale, parotite, orchiepididimite, IRA, artrite.

E' documentata in corso di SIR la cuticonversione del test tubercolinico, in precedenza negativo.

La SIR TB-associata a localizzazione neurologica presenta alcune peculiarità. La meningite tubercolare è associata spesso a gravi complicazioni e ad un elevato tasso di mortalità. In uno studio randomizzato condotto in Vietnam, i pazienti sono stati randomizzati a HAART precoce o a terapia differita fino a 2 mesi dopo l'inizio del trattamento antitubercolare. Un alto tasso di gravi eventi avversi (grado 4) è stato osservato in pazienti che hanno ricevuto la HAART precocemente rispetto a quelli che differivano la terapia (80,3% vs 69,1%, rispettivamente, $p=0,04$). In questo studio il 59,8% dei pazienti in HAART somministrata precocemente e il 55,5% dei pazienti in HAART differita sono morti entro 9 mesi. Di conseguenza nei soggetti con meningite tubercolare è raccomandato la somministrazione della HAART dopo 2 mesi dall'inizio della terapia antitubercolare indipendentemente dalla conta iniziale dei CD4. Tuttavia è stato osservato che negli Stati Uniti, dove i pazienti possono essere più strettamente monitorati e trattati per gli eventi avversi gravi quale la SIR del sistema nervoso centrale, molti esperti ritengono che la HAART dovrebbe essere iniziata come per gli altri pazienti affetti dalla coinfezione HIV-TB (CIII).

Nella SIR TB-associata non sono di norma necessarie modificazioni o sospensioni della terapia antiretrovirale (AII), e, soprattutto, antitubercolare. Nei casi di SIR lieve-moderata la terapia sintomatica consiste in farmaci antiinfiammatori non steroidei come ibuprofene (AII). Nei casi con gravi manifestazioni cliniche (p.e. linfadenopatie con ostruzione bronchiale, febbre resistente ai comuni antipiretici, ecc.) è indicato l'uso di prednisone con sospensione di norma dopo 4 settimane, o maggiore sulla base della sintomatologia. Se il paziente è in trattamento con Rifampicina (riduce la biodisponibilità del prednisone) dosaggio 1,5 mg/kg/die per due settimane seguito da dosi di 0,75 mg/kg/die per ulteriori 2 settimane (AI). Se il paziente è in trattamento con Rifabutina utilizzare prednisone al dosaggio di 1 mg/kg/die per due settimane seguito da dosi di 0,5 mg/kg/die per ulteriori 2 settimane. In alcuni casi, in particolare nelle localizzazioni linfonodali, può essere necessario uno scalaggio più lento (alcuni mesi) del prednisone. CDC/ATS raccomandano la sospensione di prednisone dopo 6-12 settimane.

La risposta ai corticosteroidi non conferma la diagnosi di SIR e prima dell'uso va esclusa una possibile resistenza ai farmaci antitubercolari. Inoltre, sebbene in corso di SIR non è raccomandata l'interruzione di HAART, eccezionalmente e nei casi che mettono a rischio la vita del paziente, va considerata la temporanea sospensione della HAART. Valutare sempre la necessità del drenaggio chirurgico nelle forme ascessuali.

Come già discusso (Par. 5.1), l'elevata frequenza della SIR nei primi due mesi dall'inizio della terapia antitubercolare costituisce un rilevante problema nella gestione clinica della TB HIV-associata, in particolare nei soggetti con bassa conta dei linfociti CD4+.

Ritardare l'inizio della HAART dopo il primo mese dall'inizio della terapia antitubercolare può ridurre l'incidenza e la severità della SIR. Sebbene siano documentati casi sporadici di decesso imputabili alla SIR in corso di TB, tale reazione non appare un determinante significativo di mortalità nel paziente coinfecto. E' invece documentato un incremento della morbilità e del tempo di ospedalizzazione in associazione alla SIR; comunque, tali eventi negativi possono essere ridotti significativamente dall'impiego di farmaci corticosteroidi.

Per l'inizio dell'HAART vedi le indicazioni riportate in tabella 2.

Tenendo conto delle considerazioni espresse sui criteri diagnostici vengono attualmente consigliati per la diagnosi di SIR TB-associata paradossa e "unmasking" nei soggetti con HIV/AIDS i criteri riportati nelle tabelle 6A-6B.



Tabella 6 A - Criteri per il caso di SIR TB-associata paradossa (SIR insorta dopo la diagnosi di TB)

| Per la diagnosi devono essere soddisfatte le condizioni A, B e C | |
|---|---|
| A | Diagnosi di TB e risposta clinica al trattamento antitubercolare (p.e.scomparsa/riduzione sudorazioni notturne, febbre, tosse, calo ponderale) |
| B | <p>Criteri clinici:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Insorgenza delle manifestazioni clinico-radiologiche nei 3 mesi successivi l'inizio della HAART e2. <u>Presenza di un criterio maggiore o di due criteri minori</u> <p><u>Criteri maggiori:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• insorgenza ex novo o aumento dimensionale di linfadenopatie, ascessi o altre localizzazioni• insorgenza ex novo o peggioramento del quadro radiologico (Rx, ecografia addominale, TC, RMN)• insorgenza ex novo o peggioramento di una localizzazione del SNC (meningite, lesioni focale)• insorgenza ex novo o peggioramento di sierositi (pleurite, ascite, pericardite) <p><u>Criteri minori:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• insorgenza ex novo o peggioramento di sintomi sistemici (febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale)• insorgenza ex novo o peggioramento di sintomi respiratori (tosse, dispnea)• insorgenza ex novo o peggioramento di dolore addominale in corso di peritonite, epato-splenomegalia, adenopatie addominali |
| C | <p>Esclusione di:</p> <ul style="list-style-type: none">• fallimento terapeutico per resistenza ai farmaci antitubercolari• scarsa aderenza al trattamento antitubercolare• altre patologie concomitanti (infezioni opportunistiche/neoplasie)• effetti collaterali/tossicità dei farmaci |

Tabella 6B - Criteri per la diagnosi di SIR TB-associata "unmasking" (SIR insorta prima della diagnosi di TB)

| Per la diagnosi devono essere soddisfatte la condizione A ed una delle condizioni B e C | |
|--|--|
| A | Il paziente non era in trattamento antitubercolare all'inizio della HAART |
| B | <ul style="list-style-type: none">• La diagnosi di TB attiva è stata posta nei 3 mesi successivi all'inizio della HAART• La diagnosi di TB attiva è stata posta dopo i 3 mesi successivi all'inizio della HAART |
| C | <ul style="list-style-type: none">• Spiccata intensità delle manifestazioni cliniche all'esordio, in particolare della componente infiammatoria (p.e. aumento/comparsa di linfadenopatia superficiale o adenopatia ilomediastinica complicata da insorgenza di dispnea)• Comparsa di reazioni paradosse nel corso del trattamento antitubercolare |



6. DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA TUBERCOLOSI EXTRAPOLMONARE

Tabella 7 - Tecniche di imaging indicate nella diagnosi di TB extrapolmonare

| Localizzazione | Indagine indicata | Commento |
|---|---|---|
| Linfonodale sede superficiale | US | US rappresenta la metodica di elezione nello studio delle stazioni linfonodali superficiali, identificando linfadenomegalie e alterazioni strutturali. |
| Linfonodale sede profonda (addomino-pelvica) | TC addome con mdc / RM addome con mdc US | TC consente di identificare la presenza di linfadenomegalie e alterazioni strutturali nodali nelle stazioni mesenteriche, lomboaortiche ed iliache. US è la tecnica di imaging nel follow up delle localizzazioni identificate con TC, qualora la sede e le caratteristiche strutturali rappresentino parametri accessibili alla metodica. |
| Osteoarticolare: - colonna vertebrale - scheletro appendicolare - articolazioni e tessuti molli periarticolari | RM con mdc Rx TC RM US RM TC | RM rappresenta la metodica di elezione perchè permette di identificare sia le alterazioni osteoarticolari che l'eventuale diffusione dell'infezione ai tessuti circostanti. Rx rappresenta la tecnica di valutazione iniziale. TC rappresenta l'esame di seconda istanza che valuta i rimaneggiamenti morfologici e strutturali dell'osso. RM valuta la diffusione alle articolazioni e ai tessuti molli. US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale. RM rappresenta la tecnica di elezione. TC valuta i rimaneggiamenti morfologici e strutturali dell'osso. |
| Pericardica | US | Metodica di elezione |
| Encefalica / Meningea | RM TC | RM rappresenta la metodica di elezione nello studio dell'encefalo e delle meningi. TC è da riservare agli studi richiesti in urgenza e ai pazienti con controindicazioni alla RM. |
| Malattia disseminata | TC total body con mdc | L'esame consente una valutazione di tutti i distretti corporei. |
| Genitourinaria | Uro TC con mdc/Uro RM | L'esame rappresenta la metodica di elezione nello studio dell'apparato urinario e consente inoltre una valutazione panoramica dell'addome, permettendo di identificare eventuali ulteriori localizzazioni addominali di malattia. US pelvi può costituire la tecnica di valutazione iniziale. |
| Apparato gastrointestinale Peritoneo, omento, mesentere. Fegato, milza, pancreas e surreni | US TC addome con mdc TC addome con mdc US TC addome con mdc / RM addome con mdc US | US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale per lo studio delle alterazioni degli organi addominali. TC consente una valutazione panoramica dell'addome e permette perciò l'identificazione e la valutazione dell'estensione sia delle alterazioni parietali nelle fasi conclamate sia delle eventuali localizzazioni di malattia addomino pelvica extraintestinale. L'esame consente di identificare la presenza di ascite e di alterazioni del peritoneo, dell'omento e del mesentere. L'esame è utilizzato nell'identificazione di modeste quantità di ascite e nel suo follow up. L'esame consente di identificare alterazioni dimensionali e lesioni focali. US è la tecnica di imaging nel follow up delle localizzazioni identificate con TC, qualora la sede e le caratteristiche strutturali rappresentino parametri accessibili alla metodica. |
| Pelvi | US RM | US rappresenta la tecnica di valutazione iniziale RM è la metodica di elezione. |

I principi di base della terapia antitubercolare delle forme polmonari (Par. 5.2) sono validi anche per le forme extrapolmonari, sebbene gli studi clinici controllati randomizzati che hanno valutato il trattamento in queste ultime



forme siano meno numerosi rispetto a quelli delle forme polmonari. Il trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile prevede nella fase iniziale (durata 2 mesi) l'associazione di 4 farmaci (H, R, Z e E), seguito dalla fase di continuazione (durata 4-7 mesi) dall'associazione di H e R per complessivi 6-9 mesi di terapia (con l'eccezione delle forme riportate nella tabella 8 nelle quali la fase di continuazione viene protratta per 10 mesi). **Nei pazienti con TB extrapolmonare va sempre esclusa una contemporanea localizzazione polmonare** (eseguire Rx torace e espettorati per BAAR). Per la raccolta dei campioni biologici da siti extrapolmonari vedi allegato 2.

Tabella 8 - Trattamento della tubercolosi extrapolmonare farmacosensibile degli adulti

| Localizzazione | Durata complessiva della terapia in mesi | Grado di raccomandazione durata terapia ^a | Osservazioni | Grado di raccomandazione uso corticosteroidi ^{a, b} |
|---|--|--|--|--|
| Linfonodale | 6 ^c | AI | Possibile beneficio dal drenaggio linfonodale (BIII); preferire la biopsia vs agoaspirato per la diagnosi colturale. Valutare anche micobatteri atipici. | DIII |
| Osteoarticolare | 9 (12 mesi HIV+) ^d | AI | Valutazione chirurgica nella forma vertebrale se compressione midollare o instabilità della colonna vertebrale. Eseguire biopsia o aspirato dell'ascesso paraspinale, biopsia articolare, aspirato di fluido articolare. | DIII |
| Pleurica | 6 | AII | Empiema tubercolare richiede drenaggio pleurico (spesso con approccio chirurgico tradizionale o videoassistito) ed una durata maggiore della terapia. NICE suggerisce la titolazione di adenosina deaminasi (ADA) nel liquido pleurico. | DI ^b |
| Pericardica | 6 | AII | Dosaggio prednisolone: iniziare con 60 mg/die (adulti) scalando progressivamente fino a sospendere dopo 2-3 settimane. NICE suggerisce la titolazione di adenosina deaminasi (ADA) nel liquido pericardico. | AI ^b |
| Meningea/SNC (vedi Tab. 12) | 12 | BII | vedi ^e | AI ^b |
| Malattia disseminata (compresa forma miliare) | 9 (12 mesi HIV+) ^d | AII | Eseguire emocoltura. Considerare biopsia epatica e nel sito d'infezione e agoaspirato midollare. Escludere localizzazione SNC ^f . Nella localizzazione epatica sono frequenti le alterazioni degli esami di funzionalità epatica. Alcuni esperti suggeriscono l'uso di corticosteroidi nelle forme con insufficienza respiratoria | DIII |
| Genitourinaria | 6 | AII | Se ostruzione ureterale/idronefrosi procedure chirurgiche; nefrectomia in casi particolari. Biopsia nel sito d'infezione. | DIII |
| Peritoneale/intestinale | 6 | AII | Dati non conclusivi sull'efficacia dei corticosteroidi nella riduzione delle complicazioni fibrotiche. Biopsia nel sito d'infezione. Forte sospetto clinico della forma intestinale se presenti febbre, sudorazioni notturne, coinvolgimento polmonare e ascite. NICE suggerisce la titolazione di adenosina deaminasi (ADA) nel liquido ascitico. | DIII |
| Altre localizzazioni (p.e. cutanea, ecc.) | 6 | - | Biopsia cutanea. | - |



^a vedi allegato 3

^b vedi par. 6.1.

^c NICE raccomanda di non estendere il trattamento oltre i 6 mesi in caso di linfonodenomegalie comparse durante il trattamento o residue al termine dello stesso. Eseguire trattamento standard anche in caso di linfonadenectomia.

^d alcuni esperti raccomandano una durata complessiva di 12 mesi nella tubercolosi spinale con complicanze neurologiche e nella tubercolosi disseminata nei soggetti HIV-. L'estensione della durata della terapia a 12 mesi nelle forme osteoarticolare e disseminata dei soggetti HIV+ si basa su opinioni di esperti. NICE raccomanda una durata di 6 mesi nella tubercolosi spinale senza interessamento del SNC.

^e La resa diagnostica dell'es. microscopico e colturale del liquor aumenta con il numero di rachicentesi eseguite e la quantità liquor prelevato (almeno 6 ml, teoricamente 8-10 ml) e si riduce significativamente dopo l'inizio del trattamento. Se esame chimico-fisico del liquor compatibile con meningite TB e negatività degli esami microscopico e molecolare ripetere rachicentesi (entro 24-48 ore). Nella meningite TB (urgenza infettivologica) un ritardo diagnostico e terapeutico è associato ad un'elevata mortalità e/o sequele neurologiche; di conseguenza nei casi sospetti il trattamento empirico deve essere iniziato il più precocemente possibile senza attendere la conferma dei test molecolari o microbiologici, o anche se negativi. L'OMS raccomanda la sostituzione nello schema terapeutico di E con S; CDC/ATS e NICE raccomandano lo schema iniziale standard con E come quarto farmaco. Alcuni esperti suggeriscono l'uso nei primi 2 mesi della levofloxacina.

CDC/ATS considerano la ripetizione dell'esame chimico-fisico del liquor quale monitoraggio dell'efficacia terapeutica nelle fasi iniziali; PCR-DNA è rilevabile su liquor fino ad un mese dopo l'inizio del trattamento. NICE suggerisce la titolazione di adenosina deaminasi (ADA) nel liquor.

Dosaggio desametasone negli adulti:

- Se coma o deficit neurologici: 0,4 mg/kg/die (max 24 mg) nella prima settimana, riducendo di 0,1 mg/kg ogni settimana fino alla quarta; poi 4 mg/die OS a partire dalla quinta settimana con riduzione di 1 mg/die ogni settimana e sospensione al termine dell'ottava settimana.
- Senza coma o deficit neurologici: 0,3 mg/kg/die (max 24 mg) nella prima settimana, riducendo di 0,1 mg/kg ogni settimana fino alla terza; 3 mg/die OS nella quarta settimana e poi riduzione di 1 mg ogni due settimane con sospensione al termine dell'ottava settimana (NICE raccomanda dalla quarta settimana 3 mg/die OS e poi riduzione di 1 mg ogni settimana con sospensione al termine della sesta settimana).

NICE raccomanda l'uso di prednisone al dosaggio di 40 mg/die se in atto R, viceversa 20 mg/die e riduzione graduale del dosaggio dopo 2-3 settimane. Considerare che nella meningite TB la sintomatologia può peggiorare dopo l'inizio del trattamento (reazioni paradosse 10% casi). Considerare la terapia chirurgica in caso di ipertensione endocranica.

^f Nella TB disseminata è essenziale escludere una localizzazione del SNC per la durata della terapia (RMN+/- puntura lombare, se si sospetta la sola localizzazione SNC). Controllo del F.O.: tubercoli della corioide sono suggestivi di TB disseminata.

6.1. Terapia corticosteroidica nella TB

L'utilizzo dei corticosteroidi in associazione ai farmaci antitubercolari è riportato in letteratura nella meningite tubercolare, nelle localizzazioni sierose (pericardite, peritonite e versamento pleurico), nella TB genito-urinaria, nelle adenopatie ilo-mediastiniche con ostruzione bronchiale e nella SIR.

Considerare che la R riduce la biodisponibilità del prednisone (considerare un eventuale aumento del dosaggio se utilizzato contemporaneamente a R). Ridurre il dosaggio dei corticosteroidi gradualmente.

Di seguito vengono riportate i risultati delle metanalisi di studi clinici controllati randomizzati (Cochrane Review) condotti su soggetti HIV- sull'uso dei corticosteroidi come terapia aggiuntiva nella pleurite, nella meningite e nella pericardite tubercolare (vedi tab. 8).

Nella pleurite tubercolare l'uso dei corticosteroidi in associazione alla terapia specifica non ha dimostrato differenze significative nel migliorare la funzionalità polmonare residua, nella riduzione di ispessimenti o aderenze pleuriche e nella riduzione della mortalità nei confronti della sola terapia antitubercolare.

Non vi sono evidenze che supportano l'uso di routine dei corticosteroidi nelle pleurite tubercolare.

Nella meningite tubercolare l'uso dei corticosteroidi in aggiunta alla terapia specifica è associato ad una riduzione significativa della mortalità (soprattutto nei bambini) e delle sequele neurologiche rispetto alla sola terapia antitubercolare. Una recente Review Cochrane ha confermato la riduzione significativa della mortalità ma non delle sequele neurologiche.

Il ruolo aggiuntivo della terapia corticosteroidica nel trattamento della meningite tubercolare è stato confermato da numerosi studi controllati e l'uso è raccomandato da OMS, CDC/ATS e NICE (tab. 8).

Nella pericardite tubercolare l'uso dei corticosteroidi è associato alla riduzione significativa della mortalità e ad una minore tendenza alla cronicizzazione della pericardite a 24 mesi di follow-up (oltre che riduzione, non significativa, del



ricorso a ripetute pericardiocentesi) nei confronti della sola terapia antitubercolare: anche in questa metanalisi gli autori evidenziano la scarsa dimensione del campione esaminato.

Un recente studio randomizzato controllato che ha coinvolto 1400 pazienti non ha dimostrato una differenza sostanziale nel raggiungimento degli endpoints primari dello studio (mortalità, tamponamento cardiaco, esiti costrittivi) nei pazienti trattati con steroidi rispetto al placebo, sebbene si sia evidenziato un beneficio relativo in piccolo sottogruppo rispetto all'insorgenza di forme costrittive. Sulla base di questa evidenza CDC/ATS suggeriscono l'utilizzo dei corticosteroidi nella pericardite tubercolare solo nelle forme ad alto rischio di complicanze infiammatorie quali versamento moderato con un elevata quota di cellule/marcatori infiammatori nel liquido pericardico o nelle forme con segni precoci di pericardite costrittiva. NICE supporta invece un utilizzo standard di prednisolone (equivalente al prednisone) al dosaggio riportato nella tab. 8.



7. ASPETTI MEDICO-LEGALI DELLA TUBERCOLOSI

7.1. Modalità di notifica della tubercolosi

Ai fini della notifica, la TB è stata inserita nel Decreto Ministero della Sanità 15.12.1990 “Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse” (Gazz. Uff. 08.01.1991 n. 6) tra le malattie infettive appartenenti alla classe III. La segnalazione va pertanto effettuata dal medico:

- entro 48 ore dalla formulazione della diagnosi, anche sospetta di tubercolosi;
- entro 12 ore nel caso della presenza di un focolaio epidemico di TB attiva ai sensi del D.M. 29/07/1998 (Modificazione alla scheda di notifica di caso di TBC e Micobatteriosi non tubercolare - Gazz. Uff. 28/08/1998).

Nella scheda di notifica di malattia infettiva vanno specificati i criteri diagnostici [Indicatore 5 - allegato 4] ai sensi del D.M. 15.12.1990 e cioè se la diagnosi è accertata, su base clinica o autoptica.

Nel caso di diagnosi clinica e quindi decisione da parte del clinico di iniziare il trattamento antitubercolare standard in assenza di conferma microbiologica, la data della diagnosi sarà quella dell'inizio del trattamento. Si ricorda che medici hanno l'obbligo di notificare sia i nuovi casi di TB sia le recidive di TB attiva. Nei pazienti HIV+ si rammenta di compilare anche la scheda di notifica di caso di AIDS (se non segnalato in precedenza).

7.2. Il trattamento sanitario obbligatorio

Una gestione appropriata della TB richiede sempre un armonico ed equilibrato rapporto tra l'operatore sanitario e il paziente. Il rispetto e la correttezza della comunicazione sono, infatti, elementi essenziali sia per evitare comportamenti che possono favorirne la diffusione sia per assicurare la migliore adesione del paziente alle cure.

A tal fine il paziente con TB, adeguatamente informato e avendo compreso il contenuto delle suddette informazioni, è tenuto a rispettare le misure di isolamento respiratorio disposte nei suoi confronti fornendo il proprio consenso.

Il trattamento sanitario obbligatorio (articolo 32 della Costituzione della Repubblica Italiana; legge 180/78; legge 833/78; Documento di linee-guida per il controllo della malattia tubercolare, su proposta del Ministro della sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1 del Dlgs 31 marzo 1998, n. 112 - G. Uff. Suppl. Ord. n. 40, parte prima, n. 35, del 18 febbraio 1999) da effettuarsi normalmente in regime di ricovero ordinario, si può proporre quando, verificata la impraticabilità di tutte le misure alternative, compresa la somministrazione dei farmaci sotto osservazione diretta, una persona affetta da TB contagiosa non intende sottoporsi alle terapie necessarie e con il proprio comportamento mette in pericolo, volontariamente o per stato di debilitazione psichica anche la salute pubblica.

E' inoltre possibile, dopo aver messo in atto tutte le iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione del paziente alle cure, richiedere le stesse misure nei confronti dei soggetti ricoverati presso l'INMI ed affetti da una forma di TB contagiosa che sono ripetutamente inadempienti nell'osservazione delle misure di isolamento respiratorio e nella corretta assunzione della terapia antitubercolare.

Un esempio può essere rappresentato dal paziente ricoverato per TB contagiosa che si oppone ripetutamente a rispettare le misure di isolamento respiratorio e alla corretta assunzione della terapia antitubercolare. Il problema diviene di rilevanza notevole se si tratta di tubercolosi MDR/XDR per la quale le cure sono molto complesse, gravate da notevoli effetti collaterali e il contagio potenzialmente mortale. La valutazione della proposta di trattamento sanitario obbligatorio dovrà tener conto quindi anche delle caratteristiche di contagiosità del caso e della resistenza ai farmaci antitubercolari.

7.2. Aspetti medico-legali della tubercolosi contratta in ambiente lavorativo

Si segnala l'importanza dell'art. 139 del D.P.R. 1124/1965 che ha disposto per ogni medico che ne riconosca l'esistenza, l'obbligo di denuncia delle malattie professionali inserite in un apposito elenco di cui fanno parte anche la tubercolosi del polmone e la tubercolosi di altri organi e apparati da micobatteri tubercolari tipici e atipici (lista I: malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità). Questa denuncia/segnalazione di Malattia Professionale va indirizzata alla ASL competente per territorio quale organo di prevenzione e vigilanza, alla Direzione territoriale del lavoro (ex-Ispettorato del lavoro) e all'INAIL.



7.3. Le prestazioni assicurative a tutela dei pazienti con tubercolosi

I lavoratori dipendenti che hanno pagato almeno 1 anno di contributi TB (52 contributi settimanali) nell'intera vita lavorativa o i loro familiari a carico malati sono assicurati contro la TB ed hanno diritto ad una indennità economica da parte dell'INPS (R.D. L. n. 636 del 14.04.1939). Questo diritto sussiste anche per gli ammalati che non hanno pagato i contributi TB ma in questo caso l'indennità è corrisposta dalle ASL ed è a carico dello Stato. Le prestazioni sono concesse a domanda. I sussidi sono i seguenti:

1. Indennità giornaliera: spetta all'interessato che non ha diritto all'intera retribuzione lavorativa nel periodo di cura ospedaliera o ambulatoriale. Alla domanda deve essere allegata la compilazione da parte del medico curante dei modelli TBC 22 (integrabile con la cartella clinica della struttura sanitaria), modello TBC 36 e TBC 37 contenenti i dati sul ricovero e la dimissione, gli accertamenti diagnostici, l'inizio della cura, la sua continuazione.
2. Indennità post-sanatoriale: spetta a partire dalla data della guarigione clinica o da quella di stabilizzazione se risultano almeno 60 giorni di cura (ricovero o cura ambulatoriale) e di assenza dal lavoro anche se si ha diritto all'intera retribuzione; viene corrisposta per 24 mesi dopo la data della guarigione clinica o della stabilizzazione.
3. Assegno di cura e sostentamento: spetta all'interessato la cui capacità di guadagno, in occupazioni confacenti alle sue attitudini, è ridotta a meno della metà per effetto o in relazione alla TB e non percepisce una normale retribuzione continuativa a tempo pieno.
4. Assegno natalizio: spetta all'interessato che abbia usufruito, anche per un solo giorno nel mese di dicembre, di assistenza antitubercolare sanitaria o economica.



8. VALUTAZIONE CLINICA E FOLLOW-UP DELLA TUBERCOLOSI (Par. 1.D. - 1.F)

8.1. Valutazione clinica iniziale (durante la degenza ordinaria)

Obiettivo: identificazione e trattamento tempestivo dei soggetti con TB attiva.

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva o sospetta (Par. 1.D–1.F) che devono iniziare il trattamento antitubercolare (grado AII).

Ogni UOC dell'INMI garantisce al paziente le procedure descritte nel presente protocollo. La UOC di riferimento aziendale per la gestione delle forme di TB MDR/XDR è individuata nella UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio

8.1.2. Vanno raccolte informazioni dettagliate su: a) provenienza da paesi ad elevata endemia tubercolare o ad elevata endemia di ceppi MDR e pattern di farmacoresistenza della popolazione (Allegato 1), b) precedente residenza in ambienti confinati (prigioni, rifugi per senzatetto, ecc.), c) eventuali contatti con casi di TB MDR e test di farmacoresistenza del ceppo isolato dal paziente fonte; d) presenza di fattori di rischio per epatite tossica (Par. 9.4), e) eventuale precedente trattamento antitubercolare del paziente: schema terapeutico, dosi, compliance, modalità di somministrazione (DOT o autosomministrata), esito, eventuali reazioni avverse, f) test di farmacoresistenza eseguiti sugli eventuali precedenti isolamenti; g) presenza di eventuale malassorbimento intestinale.

8.1.3. Nella cura della TB è essenziale un'efficace comunicazione tra équipe multidisciplinare e paziente, al fine di ottenere un'ottimale aderenza alla terapia e quindi la guarigione del paziente. Il paziente, valutati i propri bisogni anche sociosanitari, deve acquisire consapevolezza circa il suo stato di salute mediante la partecipazione al piano di cura, condividendo le decisioni che lo riguardano e adottando comportamenti coerenti.

La presenza di un mediatore linguistico culturale favorisce una corretta comunicazione tra l'operatore sanitario e l'utente straniera rendendo più efficace tutta la gestione della malattia in presenza di un paziente immigrato. E' necessario richiedere il consenso sia all'utente sia all'operatore sanitario per la presenza del mediatore linguistico culturale, che dovrà mantenere la riservatezza su dati sensibili dei quali verrà a conoscenza. Egli certifica che il paziente abbia compreso l'iter diagnostico, l'osservanza dell'isolamento respiratorio e partecipa all'anamnesi collaborando con l'operatore sanitario nell'interpretazione dei sintomi e dei bisogni espressi. Il mediatore linguistico culturale si accerta che il paziente abbia compreso la diagnosi e la modalità di assunzione dei farmaci, e al momento della dimissione ribadisce l'importanza dell'aderenza alla terapia e del follow-up.

Il clinico che supervisiona la gestione del caso di TB (TB Case manager) insieme all'infermiere informa adeguatamente il paziente (anche con la presenza di un mediatore linguistico culturale, se necessario), accertandosi che lo stesso abbia compreso le indicazioni fornite:

- sulla malattia e sulla sua modalità di trasmissione;
- sulle condizioni cliniche, sulla prognosi e sulla terapia prescritta (nome, dosaggio, modalità di assunzione e possibili effetti collaterali dei farmaci);
- sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine scure), o di altre possibili reazioni avverse correlate alla terapia antitubercolare in atto;
- sulla durata della terapia e sulla necessità di completare il trattamento per ottenere la guarigione;
- sui rischi della non corretta o incompleta assunzione dei farmaci e sulla possibilità in caso di mancata guarigione di contagiare altre persone;
- sul pericolo sul pericolo di insorgenza della farmacoresistenza per una non corretta o incompleta assunzione dei farmaci;
- sulla finalità dell'isolamento respiratorio e le sue modalità di attuazione (Par. 2);
- le donne fertili devono essere informate che la gravidanza durante il trattamento antitubercolare va sconsigliata per la impossibilità di escludere effetti teratogeni sul nascituro;
- le donne che assumono contraccettivi orali vanno informate sulle interazioni tra questi farmaci e la terapia antitubercolare (ad esempio va detto che la rifampicina aumenta il metabolismo di estrogeni e progestinici e ne riduce l'effetto contraccettivo) ed eventualmente vanno indirizzate per consulto al ginecologo curante. Se presentano vomito dopo l'assunzione della terapia antitubercolare è consigliabile assumere i contraccettivi a distanza di ore dall'assunzione dei farmaci antitubercolari; **nella TB MDR è raccomandato l'uso di doppi metodi di contraccezione;**
- sulla necessità di coprire la bocca ed il naso con un fazzoletto quando tossisce o starnutisce;
- su come produrre un espettorato valido (Allegato 2);



- se fumatore, sulla necessità di smettere di fumare (il fumo di tabacco è un fattore di rischio per ITL e, soprattutto, TB attiva; **inoltre il fumo riduce i tassi di cura**, aumenta il rischio di recidive, oltre che essere associato a forme più gravi di TB);
- che l'assunzione di alcolici durante il trattamento della TB deve essere abolita, in particolare nei soggetti con fattori di rischio per epatite tossica e che l'abuso alcolico è significativamente associato a forme cavitare. **E' consigliato riportare in cartella clinica l'informazione data al paziente sul divieto assoluto di assumere alcolici (vino, birra, superalcolici) durante il trattamento ed accertarsi che lo stesso abbia ben compreso;**
- sulla possibilità di partecipare o meno a studi sulla TB senza alcuna significativa modifica dell'efficacia della cura antitubercolare;

Le persone che assumono la terapia preventiva con H, R, H/R e Z/E vanno in particolare informate sul rischio di epatite acuta (anche nella forma fulminante) ed istruite (accertandosi che abbiano ben compreso, anche utilizzando materiale informativo cartaceo) sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine ipercromiche) (grado AII).

Il paziente ha la responsabilità di:

- informare in modo completo il personale sanitario sulla storia clinica (anamnesi, allergie) e sui contatti precedenti;
- assumere regolarmente la terapia antitubercolare prescritta ed informare tempestivamente il personale sanitario su eventuali richieste di spiegazioni e/o problemi e/o effetti collaterali connessi al trattamento;
- osservare scrupolosamente le misure di isolamento respiratorio.

8.1.4. Nella cartella clinica del paziente devono essere riportate con chiarezza (tracciabilità dei percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali):

- l'inizio dell'isolamento respiratorio;
- **la data d'inizio del trattamento antitubercolare: nei casi di TB bacillifera il trattamento va iniziato entro un giorno dalla comunicazione dell'esame microscopico/molecolare;**
- gli esami microscopici (orario della segnalazione di espettorato BAAR+), colturali e i test di farmacosenibilità (eseguire procedure in Par. 4.1);
- il referto dell'esame radiografico del torace (da eseguire anche nei casi ad esclusiva localizzazione extrapolmonare) ed eventuale TC (Par. 4.2); l'esame radiologico del torace viene ripetuto dopo 4-8 settimane di terapia, a giudizio del clinico. **L'esecuzione dell'Rx torace prima delle 4 settimane di terapia per il controllo della TB polmonare è indicata solo se sussistono giustificati motivi quali, ad esempio, peggioramento dello stato clinico.**
- l'esito dei campioni microbiologici o istologici prelevati dalle sedi di possibile localizzazione di TB extrapolmonare con i referti degli ulteriori esami radiologici eventualmente effettuati (tab. 7);
- la risposta del test per la ricerca di anticorpi anti-HIV (si ricorda che nei soggetti affetti da TB attiva o sospetta con sierologia per HIV non nota il test deve essere offerto [indicatore 10 - allegato 4];
- l'esito della lettura test tubercolinico e/o test IGRA (se non eseguito precedentemente e documentato);
- gli esami ematochimici al tempo 0 (vedi tab. 9): emocromo completo con piastrine, azotemia, creatininemia, glicemia (eventuale emoglobina glicosilata), elettroliti, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia, albumina, PCR; ECG.

E' raccomandata l'esecuzione dei test sierologici per HBV e HCV (HBsAg, HBsAb, HBcAbIgG, HCVAb) nei soggetti: tossicodipendenti anche pregressi, HIV+, immigrati da Africa-Asia-Europa Est, emodializzati, con anamnesi di patologia epatica/epatopatia di n.d.

Se il soggetto è HIV+ aggiungere: sottopopolazioni linfocitarie, HIV-RNA. Eseguire test di gravidanza nelle donne in età fertile.

Controllo dopo 2 settimane: emocromo completo con piastrine, glicemia, creatininemia, elettroliti, transaminasi, gammaGT, bilirubinemia, uricemia (se terapia in atto con E/Z). Nei soggetti con fattori di rischio per epatite tossica il monitoraggio degli esami funzionalità epatica sarà più frequente (vedi Par. 9.4). Effettuare un controllo della funzionalità renale più approfondito attraverso la clearance della creatinina nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e negli adulti > di 60 anni. E' importante il controllo di possibili patologie concomitanti quali il diabete mellito il cui scompenso durante la TB attiva può essere associato ad una tardiva negativizzazione delle colture.

- **altezza e peso iniziale del paziente. Il peso corporeo sarà riportato con rilievo settimanale. Nei soggetti con TB attiva è in generale raccomandato un supplemento nutrizionale/energetico e in particolare nei soggetti con calo ponderale o bassi valori di albumina sierica; infatti, un basso valore sierico dell'albumina (< 2,7 g/dl) è stato associato ad un'aumentata mortalità. Una recente Review Cochrane ha dimostrato che un supplemento nutrizionale può migliorare il recupero del peso nei pazienti con TB attiva, ma non influenza gli esiti di malattia.**



- l'andamento dei sintomi e segni di TB deve essere valutato con cadenza almeno settimanale (particolare sorveglianza nei casi con fattori di rischio per farmacoresistenza) in base alla sede di localizzazione della TB sottoscrivendo gli eventuali rilievi anomali di nuovo riscontro;
- nel sospetto di malattia disseminata richiedere, oltre alla emocoltura, una consulenza oculistica: la presenza di noduli della coroide suggerisce una forma miliare;
- il giudizio sulla aderenza al trattamento antitubercolare (fondamentale il controllo infermieristico) con l'impostazione della eventuale DOT (Par. 5.2 - 5.4 - 5.5; Par. 1.T);
- considerare, se indicato, un supporto psicologico;
- la descrizione e la valutazione di eventuali effetti collaterali dei farmaci.

Si raccomanda l'invio in Laboratorio di campioni microbiologici validi prima dell'inizio del trattamento (Allegato 2). Nei pazienti in condizioni generali gravi il trattamento può iniziare prima dell'invio dei campioni che comunque deve essere al massimo entro una settimana dall'inizio della terapia.

Nei casi bacilliferi l'esame dell'espettorato per BAAR viene effettuato dopo 2 settimane dall'inizio della terapia:

- se ancora positivo, l'esame è ripetuto dopo 1 (e ogni) settimana. Se negativo, ottenere 3 esami in giorni diversi di cui uno del primo mattino (o due esami negativi se ottenuti da espettorato indotto).
- se 3 espettorati risultano negativi l'esame viene ripetuto solo in caso di sospetto fallimento terapeutico.

Nelle forme accertate di TB polmonare l'esame colturale dell'espettorato deve essere sempre ripetuto al termine del secondo mese di trattamento nei nuovi casi e del terzo mese di trattamento nei casi già trattati al fine di decidere l'eventuale prolungamento della fase di continuazione della terapia (vedi Par. 8.2) [Indicatore 16 - allegato 4]. Ripetere l'esame colturale ogni due mesi sino a conversione documentata (coltura negativa) di due esami colturali, uno dei quali a fine trattamento (nei casi farmacosensibili). Nelle forme di TB polmonare RR/MDR/XDR l'esame colturale dell'espettorato deve essere ripetuto ogni mese fino a documentazione di tre esami colturali negativi a distanza di 30 giorni uno dall'altro raccolti dopo la fase intensiva (primi 8 mesi) del trattamento "convenzionale".

La positività dell'esame colturale al termine della fase iniziale del trattamento antitubercolare è un fattore di rischio, tra gli altri, di recidive post-trattamento (vedi Par. 8.4).

E' importante il controllo di possibili patologie concomitanti quali il diabete mellito il cui scompenso durante la TB attiva può essere associato ad una tardiva negativizzazione delle colture.

Tabella 9 - Schema dei controlli standard durante la degenza ordinaria ^a

| Settimana | Microbiologia | Radiologia | Laboratorio | Clinica |
|-----------|--|-----------------|-----------------------|--|
| 0 | Es. microscopico, coltura e ABG ^b | Rx ^c | Schema A ^d | Anamnesi tubercolare, Esame Obiettivo, Peso, Altezza Educazione/informazione paziente |
| 1 | | | | E.O., Peso, Valutazione aderenza |
| 2 | Es. microscopico, se precedente esame positivo (spep) | | Schema B ^e | E.O., Peso, Valutazione aderenza |
| 3 | Es. microscopico, spep | | | E.O., Peso, Valutazione aderenza |
| 4 | Es. microscopico, spep | | Schema A ^d | E.O. ^f , Peso, Valutazione aderenza, |
| 5 | Es. microscopico, spep | | | E.O., Peso, Valutazione aderenza |
| 6 | Es. microscopico, spep | | Schema B ^e | E.O., Peso, Valutazione aderenza |
| 7 | Es. microscopico, spep | | | E.O., Peso, Valutazione aderenza |
| 8 | Es. microscopico, coltura e ABG farmaci 2° linea, spep. Eseguire SEMPRE coltura anche se esame microscopico negativo. ^g | Rx ^c | Schema A ^d | E.O., Peso, Valutazione aderenza. Casi ancora bacilliferi ^h |

^a

La tabella si riferisce ai controlli relativi alla fase iniziale del trattamento nei nuovi casi di TB polmonare non complicata e senza fattori di rischio per epatite tossica



- b **Eseguire test di amplificazione degli acidi nucleici o test molecolare solo sul primo campione di espettorato** (Par. 4.1). Coltura e test di amplificazione degli acidi nucleici nelle eventuali localizzazioni extrapulmonari.
- c Valutare TC ed altre tecniche di imaging indicate nelle eventuali localizzazioni extrapulmonari
- d Schema A: emocromo completo con piastrine, creatinemia, glicemia, elettroliti (Na, K, Ca), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia, PCR, ECG. Eseguire solo al tempo 0: albumina, test gravidanza nelle donne in età fertile. Se indicato: emocoltura per micobatteri (Par. 4.1), TST/test IGRA ed emoglobina glicosilata. Offerta test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Se soggetto HIV+ aggiungere sottopopolazioni linfocitarie e HIV-RNA (continuare con le scadenze previste dagli attuali protocolli) e valutare eventuale insorgenza SIR.
- e Schema B: emocromo completo con piastrine, creatinemia, glicemia, elettroliti (Na, K, Ca), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia. Se segni di tossicità ai farmaci o fattori di rischio per epatite tossica monitoraggio più stretto degli esami di funzionalità epatica (vedi Par. 9.4).
- f Se il paziente assume S o altri aminoglicosidi esaminare la funzione uditiva (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari) e, nel dubbio di danni, effettuare l'esame audiometrico (vedi Par. 10.1); se il paziente assume E controllare acuità visiva e visione dei colori rosso e verde (separatamente per ogni occhio).
- g Acquisire risposta ABG MGIT e, se ceppo sensibile e ancora BAAR+, eseguire test molecolare di resistenza per rifampicina e altri farmaci di prima linea; se ceppo resistente reimpostare lo schema terapeutico e valutare esecuzione ABG per i farmaci seconda linea. Per ripetizione esame colturale vedi Par. 8.2.
- h Terapia direttamente osservata (se non già praticata); verificare l'appropriato dosaggio dei farmaci, le interazioni farmacologiche, un eventuale malassorbimento intestinale (esame delle feci); modificare eventualmente la terapia antitubercolare in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili, comunque aggiungendo sempre almeno 2 nuovi farmaci sensibili all'antibiogramma; prolungare la durata standard della terapia antitubercolare; escludere diagnosi alternativa.

8.1.5. Se esame l'esame microscopico è ancora positivo al termine del 2° mese di trattamento o se il paziente non migliora clinicamente (persistenza della febbre, non riduzione della tosse, calo ponderale) si provvede a:

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 1.T); se il paziente non è aderente, intensificare il controllo infermieristico sull'assunzione dei farmaci ricorrendo alla DOT che va pianificata anche dopo la negativizzazione dell'espettorato nei controlli sino al termine del trattamento;
- acquisire risposta test resistenza MGIT su campione iniziale; se sensibile, eseguire il test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea su ultimo campione (Par. 4.1). In tutti i casi di TB RR/MDR è raccomandato, in attesa del risultato del test fenotipico, il test di resistenza genotipica per i farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e farmaci iniettabili di seconda linea);
- verificare l'appropriato dosaggio dei farmaci e le eventuali interazioni farmacologiche;
- modificare eventualmente la terapia antitubercolare in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili, comunque aggiungendo sempre almeno 2 nuovi farmaci sensibili all'antibiogramma;
- prolungare la durata standard della terapia antitubercolare (vedi Par. 5.2);
- escludere diagnosi alternativa.

8.1.6. Se l'esame microscopico o colturale è ancora positivo al termine del 3° mese di trattamento (nella TB farmacosenibile dopo 3 mesi di terapia standard il 90-95% delle colture sono negative) o torna positivo dopo essersi negativizzato (caso di sospetto fallimento terapeutico) si provvede a:

- rivalutare l'aderenza alla terapia (intervistare il paziente; par. 1.T), intensificare il controllo infermieristico e praticare la DOT;
- acquisire risposta test resistenza MGIT su campione iniziale; se sensibile, sospettare TB causata da ceppi MDR ed eseguire il test molecolare di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea su ultimo campione (se non già eseguito; Par. 4.1). Ripetere test fenotipico di resistenza se esame colturale è ancora positivo dopo 3 mesi di trattamento con farmaci risultati sensibili all'antibiogramma iniziale. In tutti i casi di TB RR/MDR è raccomandato, in attesa del risultato del test fenotipico, il test di resistenza genotipica per i farmaci di seconda linea (fluorochinoloni e farmaci iniettabili di seconda linea)
- modificare la terapia in base alle risposte dei test di farmacosenibilità disponibili; comunque aggiungere sempre almeno 2 nuovi farmaci verso i quali il ceppo è sensibile, e prolungare la durata standard della terapia;



- se il paziente è aderente alla terapia, valutare un malassorbimento dei farmaci antitubercolari (esame chimico-fisico feci).

Il monitoraggio dei livelli plasmatici dei farmaci antitubercolari (TDM) può essere considerato nei seguenti casi:

- tubercolosi farmacosensibile nei casi di mancata risposta clinico-batteriologica ad un trattamento chemioterapico standard sotto osservazione diretta dopo 2-3 mesi,
- tubercolosi MDR/XDR,
- diabete mellito scompensato,
- soggetti HIV in HAART (vedi note Tab. 3),
- malattie gastrointestinali gravi (p.e. diarree croniche con malassorbimento)
- insufficienza renale cronica.

Il paziente può essere di norma dimesso dall'INMI quando sono soddisfatti i criteri per la sospensione dell'isolamento respiratorio o sia assicurato un adeguato isolamento domiciliare (vedi Par. 2.2).

Nei pazienti con TB e insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica va strettamente monitorata la possibile insorgenza di una polmonite nosocomiale, il cui tardivo trattamento (> 24 ore) è significativamente associato a mortalità.

8.2. Valutazione clinica mensile sino al termine del trattamento (in Ambulatorio)

Obiettivo: monitoraggio della sintomatologia, degli effetti collaterali dei farmaci e degli esami colturali.

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva o sospetta (Par. 1.D-1.F) in trattamento antitubercolare (grado AII).

Nelle forme di TB polmonare RR/MDR/XDR oltre gli esami colturali mensili, fare riferimento ai controlli previsti per i farmaci di seconda linea (Par. 10.2).

- Visita specialistica;
- controllo del peso corporeo: un aumento ponderale durante il trattamento antitubercolare è indice di miglioramento clinico; tra le persone con basso peso corporeo - definito come una riduzione superiore al 10% del peso corporeo ideale - al momento della diagnosi di TB, un recupero del peso inferiore al 5% del peso corporeo ideale al termine della fase iniziale del trattamento è stato associato ad un aumentato rischio di recidiva di malattia;
- valutazione del miglioramento di sintomi e segni della TB in base alla sua sede di localizzazione e degli eventuali nuovi rilievi anomali;
- valutazione degli effetti collaterali dei farmaci;
- valutazione dell'aderenza al trattamento (intervistare il paziente; par. 1.U). Se si assume Z controllo dell'uricemia (l'elevazione dei valori ematici può essere considerata un marker surrogato di compliance del paziente); eventuale ricerca metaboliti urinari H;
- considerare, se indicato, un supporto psicologico;
- ottenere dal laboratorio i risultati del test di farmacosensibilità sul ceppo iniziale ed eventuali test successivi (nei casi ancora bacilliferi al 2°-3° mese di trattamento) e rivalutare la terapia non appena disponibili i risultati (grado AI);
- eseguire radiografia del torace al termine della fase iniziale del trattamento e successivamente ogni 2 mesi sino alla negatività delle lesioni polmonari documentate in fase acuta; l'esame viene ripetuto a fine trattamento. Nelle forme extrapolmonari gli esami radiologici e le altre tecniche di imaging (tab. 7) potranno essere valutate con la stessa periodicità;
- esami ematochimici da praticare ogni mese nei primi quattro mesi della terapia e poi ogni due mesi: emocromo completo con piastrine, glicemia, creatininemia (se terapia con aminoglicosidi controllo mensile con elettroliti), transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, uricemia (se terapia in atto con E/Z), PCR (se aumentata). Se segni di tossicità ai farmaci eseguire controlli più ravvicinati (1 o 2 settimane); se fattori di rischio per epatite tossica il controllo deve essere almeno mensile (vedi Par. 9.4 per frequenza controlli);
- se il paziente assume E controllare acuità visiva e visione dei colori rosso e verde (separatamente per ogni occhio) ogni mese. Esame del visus almeno ogni 3 mesi nei soggetti che assumono E da più di due mesi e nei casi di insufficienza renale;
- se il paziente assume S o altri aminoglicosidi valutare almeno mensilmente la sensibilità uditiva (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari); nel dubbio di danni, effettuare l'esame audiometrico (vedi Par. 10.1). Controllare la funzionalità renale (clearance della creatinina) nei soggetti con problemi renali, diabete mellito e nei soggetti anziani;
- per i soggetti HIV+ continuare il programma di controllo alle date previste dagli attuali protocolli e praticare, se indicate, profilassi delle infezioni opportunistiche (cotrimossazolo);



- valutare eventuale SIR; escludere fallimento terapeutico.
- Se la diagnosi è basata sulla coltura eseguire un esame colturale (anche da eventuali localizzazioni extrapolmonari) al termine del secondo mese di trattamento nei nuovi casi e del terzo mese di trattamento nei casi già trattati. La positività delle colture al termine del secondo mese di terapia costituisce un fattore di rischio per le recidive e rende necessario il prolungamento della fase di continuazione della terapia. Ripetere la coltura ogni due mesi (se precedente positiva) sino a conversione documentata (coltura negativa) di due esami colturali, uno dei quali a fine trattamento (nei casi farmacosensibili).
Nelle forme di TB polmonare RR/MDR/XDR l'esame colturale dell'espettorato deve essere ripetuto ogni mese fino a documentazione di tre esami colturali negativi a distanza di 30 giorni uno dall'altro raccolti dopo la fase intensiva (primi 8 mesi) del trattamento "convenzionale".
- **Si raccomanda la compilazione delle schede trattamento TB/TB MDR (allegati 5-6).**

8.3. Valutazione clinica al termine del trattamento

Obiettivo: valutazione degli esiti del trattamento antitubercolare.

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva che hanno completato il trattamento antitubercolare.

- Definire l'esito del trattamento antitubercolare (vedi Par. 1 categorie da L a R) [Indicatori 17/18/19 - allegato 4];
- esame radiologico del torace (se localizzazione polmonare) o altre tecniche di imaging (tab. 7);
- se la diagnosi è basata sulla coltura eseguire sempre un esame colturale (anche da eventuali localizzazioni extrapolmonari concomitanti) al termine del trattamento.
- **Si raccomanda la compilazione delle schede trattamento TB/TB MDR (allegati 5-6).**

8.4. Sorveglianza post-trattamento antitubercolare (follow-up).

Obiettivo: diagnosi delle recidive.

Protocollo da applicare a: soggetti con TB attiva che hanno completato il trattamento antitubercolare (grado AIII).

I dati derivanti da studi controllati hanno dimostrato che numerosi fattori sono associati ad una maggiore incidenza di recidive post-trattamento: cavitazioni all'Rx standard del torace e persistenza delle lesioni cavitari al termine del trattamento, esame colturale positivo al termine della fase iniziale di trattamento, basso peso corporeo (definito come una riduzione superiore al 10% del peso corporeo ideale) al momento della diagnosi di TB e un recupero del peso inferiore al 5% del peso corporeo ideale al termine della fase iniziale del trattamento, ridotta durata di somministrazione della rifampicina (2-3 mesi vs 5-6 mesi nei soggetti HIV+).

Il paziente deve essere informato del fatto che necessita (grado AII) di una rivalutazione clinica nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva (p.e. tosse persistente da due settimane, perdita di peso senza causa apparente, febbre prolungata, sudorazioni notturne, dolore toracico di nuova insorgenza, emoftoe, ecc. - Par. 1.F).

Il paziente non necessita di una valutazione clinica post-trattamento se:

- ha completato il ciclo di terapia antitubercolare appropriata con risoluzione clinico-radiologica e microbiologica della malattia (soggetto guarito/trattamento completato)
- e
- è un soggetto HIV- o non immunocompromesso;
- e
- è affetto da TB causata da ceppo sensibile ai farmaci.

Se il paziente è HIV+ o è affetto da TB farmacoresistente non RR/MDR va eseguita una sorveglianza post-trattamento dopo tre mesi dal termine del trattamento antitubercolare e successivamente ogni 6 mesi per un ulteriore anno con visita e rilevazione eventuale sintomatologia e peso corporeo. Se localizzazione polmonare eseguire Rx torace al primo controllo (ripetere se variazioni vs precedente esame); se TB polmonare accertata eseguire esame colturale espettorato e test di farmacoresistenza (solo al primo controllo). Se localizzazione extrapolmonare: esame colturale e antibiogramma (solo al primo controllo), con le altre tecniche di imaging (tab. 7).

Se è affetto da TB RR/MDR/XDR (sia esso HIV+ o HIV-) la suddetta valutazione, dopo la prima a tre mesi dal termine del trattamento antitubercolare, deve essere eseguita ogni 4 mesi [Indicatore 20 - allegato 4] per i successivi due anni.

Il paziente deve essere comunque informato del fatto che necessita (grado AII) di una rivalutazione clinica immediata nel caso di comparsa di sintomi/segni compatibili con una TB attiva.



8.5. Tubercolosi in fase terminale di malattia e cure palliative

Le cure palliative nella tubercolosi XDR devono essere considerate quando la malattia non risponde più alle terapie aventi come scopo la guarigione, ossia gli interventi specifici per la malattia o volti a prolungare la vita non sono più appropriati, efficaci o desiderati. In questi casi la qualità di vita per il paziente può diventare inaccettabile e peggiorare anche per gli effetti collaterali dei farmaci.

La fase terminale di malattia, in assenza di criteri validati, può essere definita dalla presenza delle seguenti condizioni:

- accertato e prolungato fallimento terapeutico definito da persistente positività degli esami microscopici e colturali nei precedenti 12 mesi di terapia antitubercolare adeguata e regolarmente assunta;
- impossibilità di proseguire un'adeguata terapia anche utilizzando tutti i farmaci antitubercolari del Gruppo D.

Dovranno essere inoltre presenti:

- progressivo peggioramento clinico con gravi condizioni generali (indice di Karnofsky < 50%), continuo calo ponderale (perdita peso > 10% negli ultimi 6 mesi)
- insufficienza respiratoria (PaO_2/FiO_2 con FiO_2 certa ≤ 250 o $PaO_2 < 60$ mmHg con 3 L/min O_2)
- forma radiologica molto avanzata senza possibilità di intervento chirurgico.

Quando il clinico ha stabilito la presenza di un insuccesso insuperabile della cura, dopo adeguato counselling e supporto psicologico alla famiglia e al paziente, e con il consenso di quest'ultimo, deve prendere in considerazione la sospensione della terapia antitubercolare e l'introduzione, se non già presenti, delle cure palliative (ossigeno, morfina, supporto nutrizionale, ecc.).

Se in un'ottica di sanità pubblica la sospensione del trattamento potrebbe significare la persistenza di una fonte di contagio, va considerato che la prosecuzione di una terapia subottimale potrebbe ulteriormente aumentare lo spettro di resistenza con possibile circolazione di ceppi totalmente resistenti ai farmaci antitubercolari.



9. TRATTAMENTO DELLA TUBERCOLOSI IN SITUAZIONI PARTICOLARI

9.1. Trattamento della TB nei pazienti con epatopatia cronica

L'epatotossicità in corso di terapia antitubercolare è più frequente nei pazienti affetti da infezione cronica virale da HBV, HCV, HIV e nei pazienti con confezione; in questi pazienti è opportuno considerare l'uso di antivirali, i quali, bloccando la replicazione di HBV/HCV, riducono l'intensa citolisi e la disfunzione epatica.

Controllare il valore delle transaminasi, bilirubina e gammaGT al tempo 0. Nei soggetti con cirrosi epatica o con valori di ALT al di sopra di 3 volte la norma vanno utilizzati contemporaneamente uno o al massimo due farmaci antitubercolari potenzialmente epatotossici (H, R, Z, RFB ed Etionamide/Protionamide, con preferenza di R e H per la loro efficacia). Gli schemi suggeriti non si basano su studi controllati e la loro durata è influenzata dall'uso contemporaneo di uno o due farmaci epatotossici (vedi tab. 5).

- Se R non può essere introdotta: H+E+Lfx+S (valutare rischio insufficienza renale; sconsigliata nei casi di cirrosi con coagulopatia) per 2 mesi, poi H+E +Lfx per 10 mesi (vedi tab. 5 casi TB RR).
- Se H non può essere introdotta: R+E+Lfx+S per 2 mesi, poi R+ E per 10 mesi.
- Se Z non può essere introdotta: R+H+E per 2 mesi, poi R+H per 7 mesi; R+H+E+S per 2 mesi, poi R+H per 6 mesi;
- Se H+R+Z non possono essere reintrodotti OMS consiglia E+S+Lfx per 18-24 mesi; valutare utilizzo Cicloserina. Alcuni esperti consigliano uso Lfx al posto di Mfx nei pazienti con cirrosi epatica (vedi par. 10.2). Non vi è alcuna differenza nel trattamento delle forme polmonari o extra-polmonari nella scelta dei farmaci, anche se nelle localizzazioni ossee o del sistema nervoso centrale il trattamento generalmente deve essere prolungato talvolta fino a 18 mesi. Dati certi nei pazienti cirrotici non sono tuttavia disponibili.

Si raccomandano controlli frequenti: settimanali nel primo mese, poi bisettimanali nel secondo mese e poi mensili (se non aumento significativo dei valori) delle transaminasi, bilirubina e gammaGT per tutta la durata del trattamento antitubercolare.

L'assunzione di alcolici durante il trattamento deve essere abolita. I pazienti vanno informati sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere tempestivamente contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano una riacutizzazione dell'epatopatia (ad esempio astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine ipercromiche).

9.2. Trattamento della TB nei pazienti con epatite acuta

Escludere altre cause di epatite acuta e l'uso di farmaci potenzialmente epatotossici.

E' necessario sospendere tutta la terapia antitubercolare almeno fino a quando il valore delle transaminasi è superiore a 2-3 volte la norma o la bilirubinemia è superiore a 1,5 volte i valori normali.

Nei casi di tubercolosi grave (Par. 1V), nei quali non è possibile attendere la risoluzione dell'epatite, può essere iniziata terapia con E+S+Lfx (fino a risoluzione dell'epatite, massimo 3 mesi), poi con H + R (se non controindicazioni o epatopatia/fattori di rischio per epatite tossica) per 6 mesi; in alternativa E+S+Lfx per 18-24 mesi.

9.3. Trattamento della TB nei pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale è in generale raccomandato l'aumento dell'intervallo tra le dosi dei farmaci antitubercolari piuttosto che la riduzione delle dosi dei farmaci stessi (per il rischio di avere così una concentrazione di picco troppo bassa). Di conseguenza, nei pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min (stadio 4 malattia renale cronica) si consigliano le modificazioni nella frequenza della somministrazione e/o del dosaggio riportate nella tabella 10.

I soggetti in emodialisi (rischio aumentato di TB) dovrebbero assumere i farmaci antitubercolari (soprattutto se con indicazione alla somministrazione trisettimanale come E o Z) dopo la seduta di emodialisi per evitare la precoce eliminazione degli stessi (inoltre questa tipologia di somministrazione garantisce una maggiore aderenza rispetto alla somministrazione 4-6 ore prima della seduta di emodialisi). Nei pazienti in emodialisi è consigliato il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci, in particolare di etambutolo e aminoglicosidi tra quelli di prima linea.



Tabella 10 - Frequenza e dosaggio dei farmaci antitubercolari nell'insufficienza renale

| Farmaco | Frequenza e dosaggio |
|------------------------|---|
| Isoniazide | Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato |
| Rifampicina | Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato |
| Rifabulina | Frequenza e dosaggio giornaliero o trisettimanale invariato |
| Pirazinamide | Dosaggio standard (tab. 13) tre volte alla settimana |
| Etambutolo | Dosaggio standard (tab. 13) tre volte alla settimana |
| Streptomina | Dosaggio standard (tab. 13) due-tre volte alla settimana (usare se non alternative) |
| Amikacina | Dosaggio standard (tab. 13) due-tre volte alla settimana (usare se non alternative) |
| Capreomicina | Dosaggio standard due-tre volte alla settimana (usare se non alternative) |
| Levofloxacina | Dosaggio standard (Par. 10.2) tre volte alla settimana |
| Moxifloxacina | Frequenza e dosaggio giornaliero invariato |
| Cicloserina | 500 mg tre volte alla settimana |
| Etionamide/Protonamide | 250-500 mg al giorno |
| Linezolid | Frequenza e dosaggio giornaliero invariato |
| Clofazimina | Frequenza e dosaggio giornaliero invariato |
| PAS | 4 g due volte al giorno |

Nei pazienti con clearance della creatinina >30 ml/min non vi sono dati sufficienti per raccomandare variazioni del dosaggio dei farmaci antitubercolari con eliminazione renale e va considerata la misurazione dei livelli sierici dei farmaci (raccomandata nei pz in dialisi peritoneale).

Un possibile schema terapeutico nei pz con insufficienza renale cronica è: H + R + Z + Vitamina B₆ a dosi piene per 2 mesi, poi H + R per 6 mesi (alcuni esperti consigliano di dimezzare le dosi in caso di clearance della creatinina <10 ml/min).

9.4. Epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare

L'epatite da farmaci, considerando tutti i farmaci potenzialmente epatotossici non solo quelli antitubercolari, rappresenta circa il 7% degli effetti collaterali, il 2% circa delle cause di ittero osservate in ambiente ospedaliero e il 30% delle cause di epatite fulminante.

L'epatotossicità attribuita ai farmaci antitubercolari è stata riportata complessivamente nel 5-28% dei pazienti trattati. L'aumento asintomatico delle transaminasi avviene nel 20% circa dei soggetti in terapia antitubercolare standard con 4 farmaci (adattamento epatico: stress temporaneo). L'epatite tossica da farmaci antitubercolari (H, R, Z, RFB, Eto/Pto) non è sempre sintomatica; può comparire dopo settimane/mesi dall'inizio del trattamento (circa 16 settimane dall'inizio della terapia, in un intervallo che varia da 6 settimane a 6 mesi; 60% dei casi nei primi 3 mesi). L'assunzione giornaliera della terapia non sembra associata ad una maggiore incidenza di epatotossicità rispetto ad quella trisettimanale. R può indurre ittero anche senza la comparsa di ipertransaminasemia.

Nella gestione dell'epatite da farmaci vanno considerati: se il paziente è nella fase iniziale o nella fase di continuazione della terapia, la gravità del danno epatico e della malattia tubercolare. Escludere altre cause di epatite acuta e l'uso di altri farmaci non antitubercolari o sostanze potenzialmente epatotossiche. L'assunzione di alcolici durante il trattamento deve essere abolita. I pazienti vanno informati sulla necessità di interrompere immediatamente l'assunzione dei farmaci e di prendere tempestivamente contatto con il medico curante in caso di comparsa di sintomi che suggeriscano un'epatite acuta (astenia, nausea, vomito, dolore addominale, mancanza appetito, ittero, urine ipercromiche). In caso di epatite fulminante va valutata la trapiantabilità del paziente. I casi di epatite fulminante attribuita ai farmaci antitubercolari, in qualunque fase della terapia sopraggiungano, sembrano avere un esito peggiore di quello osservato nelle forme di epatite acuta virale. Il meccanismo patogenetico sottostante non è ancora del tutto chiaro.

I fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica in corso di terapia antitubercolare sono: abuso alcolico, anamnesi di patologia epatica, epatite cronica, ALT o bilirubinemia aumentati al basale, infezione da HIV, uso contemporaneo di altri farmaci epatotossici, gravidanza o primo trimestre post-partum, età > 35 anni.

Nei soggetti con i suddetti fattori di rischio si raccomanda in corso di terapia antitubercolare un controllo settimanale delle transaminasi e della bilirubinemia nelle prime 2 settimane, successivamente un controllo ogni 2 settimane (almeno sino al termine del 2° mese di terapia) e poi mensile, se non aumento significativo delle ALT o della bilirubina.

Se transaminasi tra 2 e 5 volte i valori normali, controlli settimanali transaminasi, bilirubina e gammaGT.

- Sospendere i farmaci epatotossici (p.e. H, R e Z nelle forme farmacosensibili) se: epatite acuta sintomatica (vedi Par. 3.4) qualunque sia il valore di ALT e bilirubinemia riscontrato, o epatite asintomatica con transaminasi



superiori a 3 volte i valori normali nei soggetti con fattori di rischio associati all'insorgenza di epatite tossica, oppure se epatite asintomatica con transaminasi superiori a 5 volte o bilirubinemia superiore a 2 volte i valori normali nei soggetti senza fattori di rischio. Valutare nelle forme gravi di epatite (transaminasi superiori a 10 volte i valori normali) anche glicemia e TP. L'OMS ha stabilito 4 diversi gradi di danno epatico indotto dai farmaci:

Grado 1 (lieve) se il rialzo dei valori delle transaminasi è < 2,5 volte il valore normale;

Grado 2 (lieve-moderato) se il rialzo dei valori delle transaminasi è compreso tra 2,5 e 5 volte il valore normale;

Grado 3 (moderato) se il rialzo dei valori delle transaminasi è 5-10 volte la norma;

Grado 4 (severo) se il rialzo dei valori delle transaminasi è > 10 volte quello normale.

- Reintrodurre i farmaci potenzialmente epatotossici dopo normalizzazione delle transaminasi e bilirubina nei pazienti con epatopatia/fattori di rischio per epatite tossica; negli altri soggetti reintrodurre i farmaci potenzialmente epatotossici dopo riduzione delle transaminasi al di sotto di due volte i valori normali, normalizzazione della bilirubina e significativo miglioramento della sintomatologia, se presente. E, S e cicloserina possono continuare a essere assunti. Se l'epatite è stata grave (transaminasi superiori a 10 volte i valori normali) non reintrodurre Z (valutare prolungamento durata della terapia). L'introduzione di fluorochinolonici generalmente non provoca un'esacerbazione del danno epatico quando prescritti in pazienti che hanno sviluppato epatotossicità con i farmaci di prima linea.

Schemi terapeutici consigliati:

- H+E+Lfx+S per 2 mesi, poi H+E+Lfx per 10 mesi (se R non può essere reintrodotta; vedi tab. 5 casi TB RR);
- R+E+Lfx per 12 mesi (se H non può essere reintrodotta);
- R+H+E per 2 mesi, poi R+H per 7 mesi (se Z non può essere reintrodotta)

Se malattia tubercolare grave mantenere E + S + Lfx durante l'epatite.

- Schema di reintroduzione dei farmaci a dosaggio pieno (si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio):
 - Danno epatocellulare: E (se sospeso) → R → H → Z; aggiungere un farmaco ogni 3-5 giorni (se non aumento transaminasi). Valutare reintroduzione di Z in base alla gravità dell'epatite (eventuale sostituzione con S o Mfx/Lfx).
 - Danno colestatico: E (se sospeso) → H → Z → R; aggiungere un farmaco ogni 3-5 giorni (se non aumento transaminasi o bilirubina). Valutare reintroduzione di Z in base alla gravità dell'epatite (eventuale sostituzione con S o Mfx/Lfx).
- Un studio randomizzato condotto su 175 pazienti ha mostrato l'assenza di una differenza significativa, in termini di sicurezza, tra la reintroduzione sequenziale o contemporanea a dosaggio pieno dei farmaci antitubercolari (H, R, Z) sospesi per epatite acuta da farmaci. ATS e BTS (British Thoracic Society) raccomandano la reintroduzione di un farmaco alla volta (da preferire), mentre OMS e IUATLD consigliano la reintroduzione simultanea dei farmaci; se quest'ultima è seguita da un secondo episodio di epatotossicità, allora la reintroduzione deve essere fatta gradualmente con un farmaco alla volta.

Per Mfx vedi par. 10.2

9.5. Reazione allergica grave in corso di terapia antitubercolare

Sospendere tutti i farmaci. Il ripristino della terapia dopo un episodio di ipersensibilità prevede la somministrazione di un farmaco alla volta, iniziando da quello meno indiziato di aver provocato l'allergia (aumento della probabilità da R a S). A differenza di CDC/ATS, NICE considera E e S a basso rischio di rash.

Reintroduzione con il seguente modo (1 → 5): iniziare con R e se non reazioni, dopo un giorno di dosaggio pieno aggiungere H, poi se non reazioni aggiungere Z; se la reazione non si ripresenta presumere l'E, se precedentemente somministrato, responsabile della reazione e continuare il trattamento senza E, sostituendolo.

Tabella 11 - Ripristino della terapia antitubercolare dopo un episodio di ipersensibilità

| Farmaco | 1° giorno | 2° giorno | 3° giorno | 4° giorno |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| 1. Rifampicina | 75 mg | 150 mg | 300 mg | Dose intera |
| 2. Isoniazide | 50 mg | 100 mg | 200 mg | Dose intera |
| 3. Pirazinamide | 250 mg | 500 mg | 1000 mg | Dose intera |
| 4. Etambutolo | 100 mg | 250 mg | 500 mg | Dose intera |
| 5. Streptomicina | 125 mg | 250 mg | 500 mg | Dose intera |



9.6. Trattamento della TB in gravidanza

Secondo i dati dell'OMS ogni anno più di tre milioni di donne nel mondo contraggono la tubercolosi e di queste, circa 700.000, muoiono. La TB rappresenta la 3° causa di morte tra le donne in gravidanza. La diagnosi precoce può essere difficile per la comparsa di sintomi aspecifici e spesso attribuibili alla gravidanza stessa. L'impatto della TB sull'andamento della gravidanza è influenzato da molti fattori quali: la diagnosi precoce, l'eventuale disseminazione della malattia tubercolare, l'andamento della gravidanza al momento della diagnosi, la coinfezione HIV. Tra le complicanze più frequenti si riportano: scarso accrescimento del feto, basso peso alla nascita, aumento degli aborti spontanei e non ultimo un aumento della mortalità materna e neonatale.

OMS, BTS e IUATLD considerano l'uso dei farmaci di prima linea nella TB in gravidanza efficace e sicuro per la mamma e il bambino; ATS/CDC sconsiglia l'uso della pirazinamide che riserva alle forme MDR o nei casi di coinfezione HIV (HRE per almeno 6 mesi).

Nelle forme non complicate, farmacologicamente sensibili, in caso di non utilizzo di Z: H+R+E per 2 mesi, poi H+R per 7 mesi; la terapia può essere somministrata durante l'allattamento.

Aggiungere vitamina B₆ (Benadon 1 cp da 300 mg tre volte la settimana), da somministrare al neonato anche se non in trattamento con H. R aumenta il rischio di emorragia post-partum e pertanto va associata a terapia con vitamina K nelle ultime 4 settimane di gravidanza.

Sebbene Ciprofloxacina e Ofloxacina siano stati utilizzati in casi di TB MDR in gravidanza, il loro uso non può essere raccomandato. I fluorochinoloni non devono comunque essere utilizzati durante l'allattamento.

I neonati allattati al seno di madri in trattamento con Isoniazide, Cicloserina e, se non alternative, Etionamide/Protionamide, devono ricevere un supplemento di piridossina alla dose di 1-2 mg/Kg/die. E' comunque consigliato nei casi di pazienti bacillifere affette da TB MDR che l'allattamento materno sia sostituito con quello artificiale.

Tabella 12 - Uso dei farmaci antitubercolari in gravidanza^a e nelle infezioni del SNC

| Farmaco | Possibile uso in gravidanza | Passaggio attraverso la barriera emato-liquorale (% livelli sierici) |
|----------------------------|--|--|
| Isoniazide | SI | Buono (20-100%) |
| Rifampicina | SI | Sufficiente; meningite (10-20%) |
| Rifabutina | Usare se non alternative (dati insufficienti) | Buono (30-70%) |
| Pirazinamide | SI: raccomandata da OMS e IUATLD, non da CDC/ATS (solo nei casi MDR) | Buono (75-100%) |
| Etambutolo | SI | Sufficiente solo nella meningite (4-64%) |
| Aminoglicosidi (S, Am, Km) | NO; S e Km possono essere utilizzate durante l'allattamento, non Am. | Insufficiente; per via intratecale efficacia non dimostrata |
| Fluorochinoloni (Lfx, Mfx) | NO (vedi Par. 9.6) | Sufficiente (5-10%); meningite (50-90%) |
| Etionamide Protionamide | NO. Usare solo se non alternative (dati insufficienti) nei casi MDR | Buono (100%) |
| Cicloserina | NO | Buono (50-100%) |
| Linezolid | NO | Buono (50-70%) |
| Clofazimina | NO | Insufficiente |
| PAS | NO (usare solo se non alternative nei casi MDR) | Sufficiente solo nella meningite (10-50%) |

^a I dati sull'uso dei farmaci antitubercolari in gravidanza sono limitati; il rischio tossico e teratogeno, insieme alla possibile disseminazione della malattia nella gravida e all'infezione del neonato, deve essere sempre valutato caso per caso, informando esaurientemente la paziente. Alcuni esperti suggeriscono, determinando attentamente i rischi di disseminazione della malattia e con il consenso della paziente, di valutare l'inizio del trattamento nel secondo trimestre di gravidanza.



9.7. Trattamento della TB nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido

Nei paesi industrializzati l'incidenza di TB in soggetti sottoposti a trapianto di organo solido varia dal 1,2% al 6,4%, mentre sale al 12% nei paesi ad alta endemia. Nei trapiantati di organo solido la riattivazione di una ITL acquisita in passato è il meccanismo più frequentemente responsabile dell'insorgenza di una TB attiva, anche se non sono infrequenti casi di trasmissione da donatore o malattia post-trapianto favorita dalla terapia immunosoppressiva; la malattia insorge nella maggioranza dei casi nel primo anno dal trapianto (mediana 9 mesi; range 0,5-13 mesi), anche se sono descritti casi a più di due anni dallo stesso. Il rischio di infezione trasmessa da donatore è maggiore nei trapianti di polmone, ma sono descritti anche casi di TB trasmessa da donatori di rene e fegato. La mortalità associata allo sviluppo di TB attiva post-trapianto raggiunge valori compresi tra il 20% e il 30%. Il fattore di rischio principale di riattivazione di una ITL in questi pazienti è la terapia immunosoppressiva richiesta per impedire un possibile rigetto. I fattori di rischio associati a TB nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido sono l'età e il trapianto di polmone. La localizzazione più frequente della TB è quella polmonare (76%), seguita dalle forme disseminate e da quelle extrapolmonari che possono colpire ogni organo. Nei soggetti trapiantati la TB si può associare ad altre infezioni (Citomegalovirus, *Nocardia spp*, *Apergillus spp*, polmoniti batteriche, ecc.). La sintomatologia è spesso atipica e nei soggetti sottoposti a trapianto di organo solido con febbre di natura da determinare deve essere sempre sospettata la TB.

Le interazioni farmacologiche tra agenti immunosoppressori (ciclosporina, sirolimus, everolimus e tacrolimus) e rifampicina (riduzione della concentrazione plasmatica degli immunosoppressori) o aminoglicosidi (aumento del rischio di nefrotossicità) controindicano l'uso di questi ultimi farmaci (insieme a claritromicina) e rendono necessario il prolungamento della durata del trattamento.

E' descritta anche interazione tra la rifampicina e la terapia corticosteroidica tanto da richiedere un aumento di circa due volte delle dosi dei corticosteroidi nei pazienti che assumono rifampicina. La rifabutina può costituire un'alternativa alla rifampicina nei pazienti HIV+ (vedi Tab. 3) per le minori interazioni con gli immunosoppressori nei pazienti sottoposti a trapianto di reni o polmone, ma non di fegato.

I seguenti schemi nella TB farmacoresistente sono basati su opinioni di esperti e non su studi clinici controllati:

- H, E, Mfx o Lfx e Z per 2 mesi, seguiti da H, E e Mfx o Lfx per almeno 10 mesi (16 mesi nei soggetti HIV+) - schema da utilizzare nelle forme extrapolmonari e disseminate;
- in alternativa
- H, E, Z (o Lfx nei soggetti con trapianto di fegato) per 2 mesi, seguiti da H e E per almeno 12 mesi (almeno 18 mesi nei soggetti HIV+).

Nei pazienti trapiantati è stata rilevata un'elevata incidenza di effetti collaterali, in particolare tossicità epatica (più frequentemente con gli schemi a 4 farmaci, nei trapiantati di fegato o rene e con l'uso di Z nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato); l'ipertransaminasemia è spesso transitoria e quasi mai si accompagna ad iperbilirubinemia.

L'uso prolungato dei fluorochinolonici può provocare artralgie, mentre l'uso combinato con i corticosteroidi può potenziare gli effetti muscolo-tendinei di questi ultimi, ridurre le concentrazioni plasmatiche del micofenolato, e aumentare quelle della ciclofosfamida.

9.8. La tubercolosi nei soggetti anziani

In Italia nel periodo 1995-2004 la classe di età che presenta l'incidenza più elevata di TB è quella anziana. La popolazione anziana (> 65 anni) è a maggior rischio di riattivazione di infezioni latenti rispetto alla popolazione generale per aumentata suscettibilità legata al progressivo peggioramento delle condizioni generali (fisiche, sociali e psicologiche) e del sistema immunitario determinate dal processo di invecchiamento.

Inoltre, nel soggetto anziano sono spesso presenti patologie favorevoli la TB quali ad esempio diabete mellito, malnutrizione, neoplasie, insufficienza renale cronica, o terapie immunosoppressive in atto. La TB è la causa infettiva di febbre di origine sconosciuta più frequente nell'anziano e come causa di febbre di origine sconosciuta nell'anziano è più frequente rispetto al giovane adulto (12% vs 2%).

E' documentato in letteratura che il 20-30% degli anziani presentano una risposta febbrile assente od attenuata (< 38°C) in corso di tubercolosi ed altre infezioni quali sepsi, polmoniti, endocarditi e meningiti. Nei soggetti anziani un'infezione può presentarsi, e quindi va sospettata, con manifestazioni cliniche aspecifiche quali: insorgenza o peggioramento di uno stato confusionale, incontinenza, riduzione dell'appetito con calo ponderale, riduzione della motilità, astenia.



Nella presentazione clinico-radiologica della TB nell'anziano si rileva rispetto alla popolazione adulta:

- una maggiore frequenza (anche se non significativa) di forme subcliniche (mantenere un elevato indice di sospetto diagnostico!);
- presenza di co-morbidità come fattore confondente la diagnosi;
- maggiore frequenza di forme extrapolmonari;
- maggiore frequenza di quadri radiologici atipici (infiltrato lobi medio-inferiori, quadri interstizio-miliariformi, pleurite) con presenza di segni radiologici di malattie pregresse o concomitanti che possono confondere il quadro radiologico;
- maggiore difficoltà nella raccolta di alcuni campioni biologici (espettorato, urine) e minore frequenza di casi BAAR+ (differenziare da micobatteri atipici);
- minore positività al TST (ridotta risposta T)
- collaborazione talora inadeguata nell'indagine anamnestica e nell'esame obiettivo.

Nell'anziano quindi la diagnosi di TB può rivelarsi "non facile"; questo, unito al basso grado di sospetto clinico, comporta nel soggetto anziano un frequente ritardo diagnostico, in particolare legato ai servizi sanitari.

Inoltre, possono essere presenti problemi terapeutici derivanti da scarsa compliance, comorbidità e maggiori interazioni farmacologiche connesse ad altre terapie. Le reazioni avverse ai farmaci sono più frequenti (in particolare tossicità epatica) e sono legate ad una minore efficienza della clearance renale ed epatica dei farmaci. Di conseguenza nel soggetto anziano è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio. Tutte queste condizioni determinano un'aumentata mortalità della TB in questa fascia di età: nel 2006 in Italia l'84% dei decessi si è verificato in soggetti ultrasessantacinquenni.

Dal momento che la pirazinamide è il farmaco maggiormente responsabile di tossicità nell'anziano, bisogna valutare attentamente il beneficio del prescriverlo nei casi di tubercolosi di moderata gravità, anche nella fase intensiva nei pazienti di età superiore ai 75 anni. In queste situazioni la terapia antitubercolare deve avere una durata complessiva di 9 mesi (vedi tab. 5). Nelle forme cavitari, intensamente bacillifere, va invece considerato il beneficio derivante dall'assunzione di pirazinamide o di un chinolonico, come quarto farmaco.



10. FARMACI ANTITUBERCOLARI

Il raggiungimento di un picco sierico alto, unico nelle 24 ore, degli antimicobatterici di prima linea somministrati conferisce ai farmaci un maggiore effetto terapeutico.

I farmaci antitubercolari di prima linea devono essere assunti in un'unica somministrazione quotidiana a stomaco vuoto. Di norma nei pazienti senza fattori di rischio per malattia ulcerosa non è indicata in corso di terapia antitubercolare la prescrizione di routine degli inibitori di pompa protonica. **I disturbi gastrointestinali non associati a tossicità epatica possono essere trattati con antiacidi (somministrati a distanza di due ore) i quali hanno minore impatto sull'assorbimento e sulla concentrazione di picco dei farmaci di prima linea rispetto al cibo; eventualmente somministrare i farmaci la sera prima di addormentarsi.**

Gli effetti collaterali dei farmaci antitubercolari (Par. 10.1-10.2) non sono riportati in modo completo.

I farmaci antitubercolari possono presentare interazioni indesiderate, oltre a quelle tra rifamicine e farmaci antiretrovirali (Tab. 3), con altri farmaci assunti contemporaneamente.

10.1. FARMACI ANTITUBERCOLARI DI PRIMA LINEA

• Rifampicina

10 mg/Kg/die (dose massima 600 mg - vedi tab. 13) in unica dose giornaliera a stomaco vuoto.

Agisce sia sui micobatteri in fase di replicazione sia su quelli in fase di quiescenza. Ha elevata biodisponibilità e raggiunge concentrazioni terapeutiche anche nel sistema nervoso centrale, nell'osso, nelle cavità ascessuali e nel liquor. **Il prodotto in sciroppo può essere responsabile di reazioni allergiche in soggetti atopici**

Può causare rash ed epatiti (soprattutto nei soggetti > 60 anni; vedi Par. 3.3), dolori addominali, nausea, vomito, dermatite esfoliativa (più frequente nei pazienti HIV+), trombocitopenia (**anche grave: in questi casi sospendere definitivamente R e monitorare conta piastrinica**), anemia emolitica, febbre, sindrome simil-influenzale, insufficienza corticosurrenalica, insufficienza renale acuta, **idrosanite suppurativa (acne inversa)**. Particolare attenzione negli epatopatici poiché l'emivita è raddoppiata (incidenza di epatite se somministrata in associazione a H=2,7%). Gli antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) interferiscono con l'assorbimento della R e vanno somministrati a distanza di almeno 2 ore. Se disturbi gastrici gravi somministrare la sera prima di addormentarsi. Somministrare lontano dal PAS (8-12 ore). Se uso in gravidanza far assumere vitamina K alla nascita per rischio di emorragia post-natale.

Potente induttore di alcuni enzimi del citocromo P-450 con numerose interazioni con altri farmaci (controllare prima dell'uso); può ridurre l'attività di numerosi farmaci come p.e.: metadone, levotiroxina (**controllare TSH**), **antiipertensivi (enalapril, losartan)**, **ipolipidemici (può richiedere un dosaggio maggiore del farmaco o la sua sostituzione)**, contraccettivi orali, anticonvulsivanti (fenitoina), antiaritmici (propafenone, chinidina, tocainide), antiestrogeni (tamoxifene, toremifene), antipsicotici (aloperidolo), anticoagulanti (warfarin), antidepressivi triciclici (amitriptilina), antimicotici (fluconazolo, itraconazolo, ketaconazolo), antiretrovirali, barbiturici, benzodiazepine (diazepam, **triazolam, zolpidem, buspirone**), immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus), cortisonici, ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree), antiemetici (ondansetron), **doxicillina (può richiedere la sospensione)**.

Può scolorire le lenti a contatto.

• Isoniazide

5 mg/Kg/die (dose massima 300 mg - vedi tab. 13) in unica dose giornaliera a stomaco vuoto. Può essere somministrata per via intramuscolare o endovena in pazienti critici (fiala 100mg/2ml). Può essere usata per instillazioni locali in cavo pleurico al dosaggio di 50-250mg/die e per via intratecale al dosaggio di 25-50mg/die

Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore. Aggiungere Vitamina B₆ (Benadon 1/2 cp da 300 mg tre volte la settimana). Nei pazienti con condizioni associate ad aumentato rischio di neuropatia periferica (p.e. alcolismo, malnutrizione, diabete, insufficienza renale cronica, terapia con anticonvulsivanti, deficit vitaminici) è consigliata l'assunzione di vitamina B₆ al dosaggio di 150-300 mg/die. L'associazione con disulfiram può provocare disturbi della coordinazione. L'assunzione contemporanea di glucidi riduce l'assorbimento di H.

Controllare insorgenza di epatite, neuropatia periferica (in particolare nei soggetti HIV+ che assumono d4T, ddI e 3TC), artralgie, rash, disturbi SNC (depressione, convulsioni, psicosi, neurite, ecc.), LES o sindrome reumatoide. Può provocare aplasia midollare ed anemia emolitica (**l'azione si potenzia in associazione con rifampicina**), disturbi di ipersensibilità (febbre, eruzioni cutanee morbilliformi o maculo-papulari o vasculitiche). L'epatite è più frequente nei primi 2 mesi di trattamento, nelle persone di età superiore a 35 anni e in coloro che assumono elevate quantità di alcolici; valutare le possibili controindicazioni (vedi Par. 3.3). In caso di stato tossico da H sono presenti: nistagmo, atassia, letargia. Sono stati descritti disturbi da potenziamento dall'associazione di isoniazide e cicloserina sul sistema nervoso centrale per cui tale associazione deve essere utilizzata con estrema cautela.

L'OMS inserisce l'opzione isoniazide ad alto dosaggio (10 mg/kg, massimo 600 mg/die con somministrazione giornaliera) nello schema standardizzato (*shorter*) della TB RR/MDR (vedi Par. 5.5). Alcuni esperti suggeriscono l'uso



di H ad alti dosaggi (15/20 mg/kg/die) con somministrazione trisettimanale nei casi di basso livello di resistenza all'H (resistente a 0.2 µg/ml, sensibile a 1.0 µg/ml: mutazione gene *InhA*).

In caso di insorgenza di neuropatia periferica:

1. aumentare il dosaggio di vitamina B₆ a 300 mg/die ed eseguire elettromiografia.
2. considerare la sospensione del farmaco responsabile (oltre a isoniazide, etionamide/protionamide, cicloserina, aminoglicosidi o fluorochinoloni) e valutare patologie concomitanti (p.e. HIV, diabete mellito, ecc.)
3. se dolore intenso, iniziare terapia con Pregabalin. Dose minima efficace: cp 75 una cp due volte al giorno (iniziare, soprattutto nei soggetti anziani, con 25 mg la sera; dopo 3-5 giorni 25 mg x 2/die, poi 50 mg x 2/die aumentando sempre prima la dose serale); il dosaggio può essere aumentato dopo un intervallo di 3 giorni fino ad un massimo di 600 mg/die.

Opzionale: Gabapentina cp al dosaggio di 100 mg tre volte al giorno; aumentare il dosaggio di 600 mg/die, suddiviso in tre somministrazioni, ogni 5-7 giorni fino ad un massimo di 1200 mg tre volte al giorno (3600 mg/die)..

Se il dolore persiste:

- consultare il neurologo; ridurre, se non già sospesi, il dosaggio di etionamide/protionamide e/o cicloserina e/o aminoglicosidi da 1000 mg a 750 mg/die (non praticare ulteriori riduzioni) e/o fluorochinoloni; ripristinare il dosaggio precedente appena possibile.
- iniziare terapia con Amitriptilina (*off-label* nel dolore neuropatico; sorvegliare nei soggetti cardiopatici allungamento del QT) gtt (una goccia = 2 mg), 20 mg (10 gtt) la sera; aumentare il dosaggio di 10-20 mg (5-10 gtt) ogni 5-7 giorni (in tre somministrazioni giornaliere) fino ad un massimo di 100-150 mg al giorno (nella maggioranza dei casi, tuttavia, la risposta si ottiene con il dosaggio di 75 mg/die). In alternativa, valutare, se non miglioramento, terapia con Carbamazepina cp: iniziare con 200 mg due volte al giorno fino ad un massimo di 600 mg due volte al giorno.

• Etambutolo

Per il dosaggio vedi tab. 13. Unica dose giornaliera preferibilmente lontano dai pasti. Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore.

Controllare acuità visiva e visione dei colori verde e rosso (separatamente per ogni occhio) con frequenza mensile. Può causare rash, trombocitopenia, cefalea, **anemia emolitica**.

L'eliminazione renale dell'E interferisce con quella dell'acido urico; la conseguente iperuricemia (comparsa fino al 50% dei casi) non richiede in generale la sospensione del farmaco. Controllare l'associazione con farmaci iperuricemizzanti come, p.e., Z e diuretici tiazidici.

Danno visivo raro alla dose di 15/mg/kg/die e in assenza di insufficienza renale. Inviare dall'oculista se il danno non regredisce prontamente dopo la sospensione del farmaco che deve essere immediata (la neurite ottica è in genere reversibile con la sospensione). Esame del visus almeno ogni 3 mesi nei soggetti che assumono E da più di due mesi e nei casi di insufficienza renale.

• Pirazinamide

Per il dosaggio vedi tab. 13. Una o due dosi giornaliere indifferentemente dai pasti.

Può causare rash ed epatiti (**con maggiore frequenza vs altri farmaci di prima linea** e soprattutto nei soggetti > 60 anni; vedi Par. 3.3), disturbi gastrici ed artralgie; particolare attenzione negli epatopatici (specialmente in associazione con H e R). Se comparsa di grave epatite da farmaci è consigliato non reintrodurre Z (vedi Par. 9.4). Può causare inoltre: rash maculopapulare, artralgia, febbre, acne, porfiria, fotosensibilità, nausea, vomito, anoressia, trombocitopenia, anemia sideroblastica.

L'acido pirazinoico, metabolita della Z, inibisce parzialmente la secrezione tubulare di acido urico e determina iperuricemia (ddI, d4T, E, diuretici tiazidici: iperuricemizzanti). L'iperuricemia asintomatica (utilizzato come marker surrogato di compliance del pz) non richiede un trattamento fino a valori di 13 mg/dl nell'uomo e 10 mg/dl nella donna. E' frequente la comparsa di artralgie non gottose; in caso di comparsa di sintomatologia gottosa (rara) deve essere considerata la sospensione del farmaco. **Nell'associazione con Z, l'allopurinolo non riduce l'iperuricemia**; se uricosuria < 600 mg/die e il farmaco è essenziale, alcuni esperti consigliano l'uso del Probenecid (consenso informato) al dosaggio iniziale di una cps (500 mg) al giorno, mantenendo la diuresi al di sopra di 2000 ml/die ed alcalinizzando le urine.

Controllo glicemia più problematica nei soggetti diabetici. Somministrare in gravidanza solo se non alternative (TB MDR; vedi Tab. 10).

• Rifabutina

5 mg/Kg/die (dose massima 300 mg) in unica dose giornaliera preferibilmente lontano dai pasti (dosaggio trisettimanale 300 mg x 3). Non assumere insieme a antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore. Controindicata in gravidanza.



Assumerla ai pasti se intolleranza gastrica. Il 15-30% dei ceppi resistenti a R è sensibile a RFB. Può causare artralgie, trombocitopenia, uveiti, neutropenia, epatiti. Può scolorire le lenti a contatto.

Rifabutin è opzionale vs Rifampicina, anche per il costo (10 volte superiore); non fa parte dei farmaci di prima linea né è raccomandata nella TB MDR. Utilizzo nella TB HIV-associata se non possibile uso R.

Si segnalano le numerose interazioni con altri farmaci.

- **Streptomicina**

Aminoglicoside di prima linea. Nella TB MDR/XDR non è raccomandato l'uso di S come farmaco iniettabile di seconda linea: da utilizzare solo se non disponibili gli altri iniettabili e se ceppo sensibile.

Dosaggio 15 mg/Kg/die (dose massima 1 g) in monosomministrazione; nei soggetti di età > 60 anni 10 mg/Kg/die (dose massima 750 mg). Somministrare 6 giorni la settimana per limitare la tossicità sull'8° paio dei nervi cranici. L'insorgenza di ototossicità è associata con la dose totale (aumenta dopo la dose cumulativa di 60 gr), con l'età (aumenta dopo i 60 anni) mentre non varia tra la somministrazione giornaliera e quella trisettimanale del farmaco.

Nei casi in cui sia consigliata la prosecuzione anche dopo i primi due mesi di terapia, la S può essere somministrata con modalità trisettimanale allo stesso dosaggio; è comunque indicato nei casi in cui gli aminoglicosidi siano utilizzati oltre i due mesi, somministrare la dose giornaliera standard im per 6 giorni alla settimana (controllo periodico funzionalità renale ed elettroliti).

Valutare la tossicità per l'8° paio (in genere irreversibile) specialmente nella 1^a e 4^a settimana di trattamento. In termini generali è consigliato l'esame audiometrico; tuttavia nella pratica clinica questo può essere parzialmente sostituito da test di più facile rilevazione (voce bisbigliata, diapason, segni e sintomi vestibolari).

Uno studio prospettico randomizzato condotto su 87 pazienti con tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare ha confrontato la somministrazione giornaliera ev (15 mg/kg/die per 5 giorni alla settimana) con quella trisettimanale ev (25 mg/kg/die per 3 giorni alla settimana) di aminoglicosidi (S, Am e Km) e non ha mostrato differenze significative nella frequenza degli effetti collaterali tra le due le modalità di somministrazione; la mediana di insorgenza della ototossicità dall'inizio della terapia (nella somministrazione giornaliera) con aminoglicosidi era di 9 settimane (range 3-139), di 3 settimane (range 1-6) per la comparsa dei disturbi della funzione vestibolare, mentre la mediana era di 11 settimane (range 1-26) per la comparsa della nefrotossicità. Nello stesso studio gli autori, considerando che l'ototossicità (definita come diminuzione dell'udito di almeno 20 decibel) era più frequente nei soggetti anziani ma non era associata con la dose giornaliera, né con la frequenza di somministrazione né con la concentrazione di picco dell'aminoglicoside, raccomandavano di usare sempre la dose piena dell'aminoglicoside per la minore durata possibile anche nei soggetti di età > 60 anni (a differenza di quanto raccomandato da CDC/ATS; vedi tab. 13). Inoltre, la S è risultata essere meno ototossica vs Am, ma più nefrotossica vs Am.

Tutti gli aminoglicosidi sono controindicati in gravidanza e possono provocare, oltre a tossicità renale, ototossicità (peggiolata dal concomitante uso di diuretici dell'ansa) e tossicità vestibolare, insorgenza di neuropatia periferica, ipomagnesemia, ipopotassiemia ed ipocalcemia. Non vanno utilizzati nelle forme meningee per via generale.

- **Farmaci antitubercolari iniettabili di seconda linea: Amikacina, Capreomicina, Kanamicina**

Nella scelta del farmaco iniettabile di seconda linea nella TB RR/MDR va considerato che non è stata dimostrata la maggiore efficacia di un iniettabile rispetto all'altro; effetti collaterali sovrapponibili a S. Nella TB MDR/XDR non è raccomandato l'uso di S: utilizzare solo se non disponibili i precedenti iniettabili e se ceppo sensibile. Consenso informato (Par. 10.4).

Amikacina 15 mg/Kg/die in monosomministrazione im o ev in 250 ml soluzione glucosata 5% della durata di almeno un'ora; dose massima 1 g. Se età > 60 anni 10 mg/Kg/die, dose massima 750 mg. Somministrare 6 giorni la settimana per limitare la tossicità sull'8° paio dei nervi cranici. Una volta documentata nella fase iniziale del trattamento la negativizzazione colturale può essere somministrata 3 volte alla settimana allo stesso dosaggio. Meglio tollerata ma costo più elevato rispetto a S; utilizzare se resistenza a S. Può provocare senso di instabilità, barcollamento (come gli altri aminoglicosidi). Elevato il rischio di passaggio durante latte materno: consigliata l'interruzione dell'allattamento al seno.

Kanamicina 15 mg/Kg/die in monosomministrazione im o ev; dose massima 1 g. Se età > 60 anni 10 mg/Kg/die, dose massima 750 mg. Somministrare 6 giorni la settimana per limitare la tossicità sull'8° paio dei nervi cranici. Una volta documentata nella fase iniziale del trattamento la negativizzazione colturale può essere somministrata 3 volte alla settimana allo stesso dosaggio. 15 mg/Kg/die in monosomministrazione; dose massima 1 g (età > 60 anni dose massima 750 mg). Non disponibile in Italia, eventuale richiesta alla Farmacia. Resistenza crociata pressoché completa tra Am e Km; la resistenza a Km e Am determina resistenza a S. Consenso informato (Par. 10.3).

Capreomicina (polipeptide) 15 mg/Kg/die in monosomministrazione im o ev; dose massima 1 g. Se età > 60 anni 10 mg/Kg/die, dose massima 750 mg. Somministrare 6 giorni la settimana per limitare la tossicità sull'8° paio dei nervi cranici. Una volta documentata nella fase iniziale del trattamento la negativizzazione colturale può essere somministrata 3 volte alla settimana allo stesso dosaggio. Utilizzare solo nei ceppi MDR/XDR e con associata resistenza a S, Am e



Km. Capreomicina appartiene alla classe dei polipeptidi con struttura chimica diversa dagli aminoglicosidi, meccanismo di azione simile e assenza di resistenza crociata con aminoglicosidi. **Può causare più frequentemente degli aminoglicosidi disturbi elettrolitici** con prevalenza di ipokalemia ed ipomagnesemia (controllo settimanale creatinina ed elettroliti nei primi due mesi e poi mensile). Non disponibile in Italia (Allegato 8). Consenso informato (Par. 10.3).

Gli aminoglicosidi (streptomina, gentamicina, kanamicina) sono stati utilizzati (studi non controllati) per via inalatoria in pazienti con TB ed espettorato persistentemente positivo per BAAR (Par. 8.1.5) nonostante un'adeguata terapia antitubercolare: p.e. aerosol con gentamicina 80 mg in 3 ml sol. fisiologica ogni 8 ore, oppure aerosol con streptomina 500 mg in 8 ml sol. fisiologica ogni 12 ore (da preferire per le due somministrazioni). Qualora questa procedura venga eseguita nella stanza di degenza gli operatori devono, escluse le urgenze, entrare nella stanza almeno dopo un'ora dal termine dell'aerosolterapia.

Prescrizione farmaci antitubercolari di prima linea

Nella prescrizione dei farmaci antitubercolari durante la fase di continuazione del trattamento, di norma in regime ambulatoriale, si segnala che per alcuni farmaci di prima linea, oltre alle forme brevettate, sono disponibili i relativi farmaci generici ad un costo spesso sensibilmente inferiore. A titolo di esempio riportiamo alcuni farmaci antitubercolari di prima linea in classe A del prontuario farmaceutico SSN nelle forme generiche e brevettate:

- rifampicina cp 150 mg - cp 300 mg; Rifadin cp 300 mg - cp 450 mg - cp 600 mg.
- isoniazide cp 100 mg - cp 200 mg; Nicosid cp 200 mg.
- etambutolo cp 200 mg - cp 400 mg; Etapiam cp 400 mg.

Tabella 13 - Dosaggio dei farmaci antitubercolari di prima linea negli adulti

| Farmaco | Dosaggio giornaliero | | Dosaggio trisettimanale | |
|---------------------------------|----------------------|------------|-------------------------|------------|
| | mg/Kg (range) | massimo mg | mg/Kg (range) | massimo mg |
| Isoniazide | 5 | 300 | 15 | 900 |
| Rifampicina ^a | 10 | 600 | 10 | 600 |
| Pirazinamide | 25 (20-30) | 2000 | 35 (30-40) | 3000 |
| Etambutolo | 15 (15-20) | 1600 | 30 (25-35) | 2400 |
| Streptomina | 15 ^b | 1000 | 15 | 1000 |

^a Nei soggetti HIV+ è raccomandato lo schema di somministrazione giornaliera delle rifamicine (R/RFB) per l'intero ciclo terapeutico o la somministrazione giornaliera nella fase iniziale seguita dalla somministrazione trisettimanale nella fase di continuazione.

^b nei soggetti di età > 60 anni CDC/ATS raccomandano la riduzione della dose giornaliera a 10 mg/Kg/die (dose massima 750 mg) - vedi par. 10.1.



10.2. FARMACI ANTITUBERCOLARI DI SECONDA LINEA

I farmaci antitubercolari di seconda linea devono essere impiegati in ordine di utilizzo preferenziale dal Gruppo A al Gruppo D (Par. 5.5).

Si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per gli eventi avversi, che non sono riportati in modo completo. Si raccomanda inoltre di somministrare al paziente il consenso informato al trattamento con farmaci antitubercolari con indicazione terapeutica diversa dalla TB o non registrati in Italia (Par. 10.3: allegato 7).

La UOC di riferimento aziendale per la gestione delle forme di TB RR/MDR/XDR è individuata nella UOC di Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio.

Le recenti linee guida OMS hanno ridefinito la classificazione dei farmaci raccomandati per il trattamento delle forme di TB RR/MDR/XDR. Infatti, l'utilizzo dei farmaci cosiddetti minori classificati in precedenza nel gruppo 5 (Linezolid, Clofazimina, Imipenem/cilastatina-Meropenem+Acido clavulanico, Claritromicina, Tiacetazone) ha subito delle modifiche: Linezolid e Clofazimina (come peraltro raccomandato nella versione 2014 del protocollo INMI) sono di prima scelta, la Claritromicina non è più utilizzata nella TB RR/MDR, mentre l'associazione Imipenem/cilastatina-Meropenem+Acido clavulanico è classificata nel gruppo dei farmaci aggiuntivi.

Di conseguenza l'utilizzo dei farmaci nella TB RR/MDR/XDR, in ordine preferenziale dal Gruppo A al Gruppo D, è quello di seguito riportato:

Gruppo A. Fluorochinoloni *

1) Levofloxacina 2) Moxifloxacina 3) Gatifloxacina

Gruppo B. Farmaci iniettabili di seconda linea

- Amikacina, Capreomicina, Kanamicina, Streptomina (solo se non disponibili i precedenti iniettabili e ceppo sensibile)

Gruppo C. Altri farmaci di seconda linea *

1) Etionamide/Protionamide 2) Cicloserina/Terizidone 3) Linezolid 4) Clofazimina

Gruppo D. Farmaci aggiuntivi (da utilizzare se < 4 farmaci nei gruppi da A a C)

D2: Bedaquilina, Delamanid, e poi

D3: PAS, Meropenem-Imipenem/cilastatina+Clavulanato, Tiacetazone (se HIV-).

* Impiegare con priorità decrescente (1 → 4)

Gruppo A. Fluorochinoloni

1) Levofloxacina 2) Moxifloxacina

Battericida. Moxifloxacina e Levofloxacina sono più efficaci vs Ofloxacina e Ciprofloxacina che non devono essere utilizzati nella TB. In ordine di utilizzo preferenziale:

1. Levofloxacina (Lfx) cp 250-500 mg, f 500 mg; dosaggio 10-15 mg/kg/die in monosomministrazione. Nell'adulto di peso fino a 55 Kg dosaggio 750 mg/die; se peso superiore a 55 Kg dosaggio 1000 mg/die.
2. Moxifloxacina (Mfx) cp 400 mg; dosaggio 400 mg/die in monosomministrazione. Nel regime di trattamento standardizzato breve (*shorter*) la Mfx è utilizzata al dosaggio di 800 mg/die

Resistenza crociata completa tra i 2 farmaci; va segnalato che una quota di ceppi resistenti a Ofx risultano sensibili all'ABG a Mfx. Consenso informato (Par. 10.3).

Non assumere in gravidanza (se non TB MDR; vedi Par. 9.6). Assumere indifferentemente dai pasti. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato) o distanziare di almeno 2 ore.

Possono causare disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali; eventuale riduzione dose nella fase di mantenimento) o del SNC (p.e. cefalea, convulsioni, neuropatie periferiche, psicosi, depressione, ansia, ecc.), tendinopatie, rottura tendinea, artralgie, ipoglicemia nei soggetti anziani (Lfx), ipo-iperipercemia nei soggetti anziani (gatifloxacina), colorazione gialla della cute. Possono causare prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (Mfx più frequentemente vs Lfx); particolare attenzione se usati in combinazione con altri farmaci che possono avere lo stesso effetto collaterale come p.e. bedaquilina, clofazimina, macrolidi, delamanid.

Sono stati segnalati in corso di terapia con moxifloxacina per infezioni batteriche casi di epatite fulminante: per la scarsità dei dati clinici al riguardo allo stato attuale, la somministrazione di moxifloxacina è controindicata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa (categoria C secondo la classificazione di Child Pugh) e nei pazienti con valori delle transaminasi di oltre 5 volte il limite superiore della norma. Uno studio prospettico ha analizzato 134 pazienti con TB in cui era comparsa un'epatite tossica (definita nei soggetti sintomatici da AST/ALT > 3 volte i valori normali o nei soggetti asintomatici da AST/ALT > 5 volte i valori normali) in corso di terapia antitubercolare standard al fine di



valutare la tossicità epatica addizionale dei fluorochinoloni. Il gruppo di controllo proseguiva il trattamento con E_±S fino alla normalizzazione di AST/ALT, mentre i 2 gruppi di studio continuavano il trattamento con E+Lfx_±S o E+Mfx_±S. Non sono state riscontrate differenze significative nel tempo di normalizzazione (media 25-29 giorni) di AST/ALT tra il gruppo di controllo ed i soggetti trattati con Lfx o Mfx. Alcuni esperti consigliano uso Lfx al posto di Mfx nei pazienti con cirrosi epatica. Nell'epatite da farmaci in corso di terapia antitubercolare, l'introduzione di fluorochinolonici generalmente non provoca un'esacerbazione del danno epatico quando prescritti in pazienti che hanno sviluppato epatotossicità con i farmaci di prima linea.

Sono sempre più frequenti le segnalazioni in letteratura di casi di resistenza ai fluorochinoloni in pazienti in trattamento per TB: la resistenza è significativamente associata ad un precedente uso (> 10 giorni) dei farmaci per infezioni batteriche ed in particolare nei 60 giorni precedenti la diagnosi di TB.

Una Review Cochrane, basata su 5 trial randomizzati controllati per un totale di 1330 pazienti, ha dimostrato che la sostituzione di H o E con un fluorochinolone o la sua l'aggiunta al trattamento standard non migliora gli outcome della TB farmaco sensibile; pertanto, **l'utilizzo del fluorochinolone al posto dei farmaci antitubercolari di prima linea deve avvenire solo in caso di stretta necessità**, documentando adeguatamente in cartella clinica e nella scheda di dimissione le motivazioni che hanno indotto all'introduzione del fluorochinolone. Lo schema terapeutico da utilizzare, in caso di obbligatoria sostituzione di farmaci per intolleranza/reazione avversa, è riportato nel Par. 9.

Gruppo B. Farmaci iniettabili di seconda linea: Amikacina, Capreomicina, Kanamicina

(vedi Par. 10.1)

Gruppo C. Altri farmaci di seconda linea

1) Etionamide/Protionamide 2) Cicloserina/Terizidone 3) Linezolid 4) Clofazimina

• Tionamidi (Etionamide/Protionamide)

Batteriostatici orali di seconda linea. Etionamide e Protionamide hanno un'attività antimicobatterica identica ed una farmacocinetica simile con effetti collaterali sovrapponibili. Protionamide ha un costo sensibilmente inferiore vs Etionamide. Batteriostatici (più attivi vs PAS). Uso nei ceppi MDR/XDR.

Cpr 250 mg. Dosaggio Etionamide/Protionamide 10-15 mg/kg/die (dose massima 1 g) in 2 somministrazioni giornaliere da assumere ai pasti per minimizzare i disturbi gastrici (frequenti se la dose singola è di 500 mg e, in particolare, se la dose giornaliera è di 1 g). Iniziare con la dose di 250 mg 2 volte al dì per 3 giorni, poi aumentare di 250 mg/die ogni 3 giorni fino alla dose giornaliera massima; nell'adulto di peso 50-70 Kg dosaggio 750 mg (250 mg la mattina e 500 mg la sera). Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algeldrato, Sucralfato): se necessari assumere a distanza di almeno due ore. Aggiungere Vitamina B₆ (Benadon 1/2 cp da 300 mg al giorno). Resistenza crociata tra etionamide e protionamide.

Etionamide/Protionamide è metabolizzata dal sistema citocromo P-450 (isoenzima CYP3A): si potrebbe verificare un aumento dei livelli ematici di etionamide/protionamide se utilizzata contemporaneamente agli inibitori della proteasi, ed una loro diminuzione con l'uso concomitante di efavirenz e nevirapina. Non sono ancora definite le variazioni del dosaggio da apportare ad etionamide/protionamide e agli antiretrovirali se utilizzati contemporaneamente.

Etionamide/Protionamide hanno una tossicità simile all'H con una maggiore frequenza di epatite; possono causare disturbi gastrointestinali (nausea e vomito, gastrite); la somministrazione contemporanea di PAS aumenta l'incidenza di disturbi gastrointestinali. Frequente manifestazione di intorpidimento con formicolii e algie mani/piedi (neurite periferica, più grave nei pazienti che assumono anche cicloserina); esantema e/o comparsa di macchie cutanee color porpora/marrone o sindrome acne-simile. I pazienti possono presentare ginecomastia, alopecia, impotenza o menorragia. Non somministrare se abuso alcolico. E'consigliabile evitare l'uso durante l'allattamento.

Controllo mensile glicemia (può causare ipoglicemia), transaminasi, bilirubinemia e ormoni tiroidei. Controllare la comparsa di epatite, neuropatia periferica (vedi Isoniazide), ipotiroidismo (controllo TSH a tempo 0), turbe del SNC (psicosi, depressione, ecc.), disturbi della visione (consigliato videat oculistico prima dell'inizio della terapia) e ipoglicemia nei pazienti diabetici (controllo frequente glicemia nei pz che assumono antidiabetici orali). Non somministrare se abuso alcolico.

Non disponibili in Italia. L'importazione dall'estero di Etionamide=Trecator® cp 250 mg e Protionamide=Peteha® cp 250 mg è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Allegato 8).



• **Cicloserina**

Batteriostatico orale di seconda linea. Utilizzo nei ceppi MDR/XDR.

Cps 250 mg; dosaggio 10-15 mg/kg/die in due somministrazioni. Nell'adulto di peso fino a 55 Kg dosaggio 500 mg: 250 mg la mattina e 250 mg la sera (possibile 500 mg in monosomministrazione se tollerata); se peso superiore a 55 Kg dosaggio 750 mg: 250 mg la mattina e 500 mg la sera (si può iniziare con 250 mg x 2 e poi aumentare dopo 3 giorni a 250 mg la mattina e 500 mg la sera). Associare Vitamina B₆ in tutti i pazienti (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die). Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato). Somministrare preferibilmente lontano dai pasti; evitare alcol.

E' consigliato il monitoraggio dei livelli sierici, in particolare nei soggetti a rischio di reazioni avverse del SNC e in caso di insufficienza renale: la concentrazione di picco non deve superare 35 µg/l. Turbe a carico del SNC (depressione, convulsioni, psicosi, ansia, ideazioni suicidarie, ecc.): più frequenti nelle prime settimane di trattamento; le crisi comiziali sono riportate nel 16% dei soggetti in trattamento con 500 mg x 2/die vs 3% soggetti che assumevano 500 mg/die. Può causare rash e neuropatia periferica (vedi Isoniazide). Aumento della frequenza di effetti collaterali nei soggetti con abuso alcolico: evitare assunzione alcolici. E' sconsigliato l'uso di cicloserina nei pz con epilessia non controllata dal trattamento; stretto monitoraggio nei pazienti con patologie psichiatriche (soprendere se comparsa sindrome psicotica) e che assumono Efavirenz. L'associazione con etionamide provoca un aumentato rischio di neurotossicità. Utilizzo nei soggetti con epatite cronica/cirrosi.

Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di Cycloserinum®/Siklocap®/Seromycin® è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Allegato 8).

• **Terizidone**

Batteriostatico orale di seconda linea; utilizzo nella TB-MDR/XDR. Cps 250 mg: derivato sintetico della cicloserina con emivita più prolungata. Dosaggio 10-15 mg/kg/die in due somministrazioni. Nell'adulto di peso fino a 55 Kg dosaggio 500 mg: 250 mg la mattina e 250 mg la sera (possibile 500 mg in monosomministrazione se tollerata); se peso superiore a 55 Kg dosaggio 750 mg: 250 mg la mattina e 500 mg la sera (si può iniziare con 250 mg x 2 e poi aumentare a 250 mg + 500 mg la sera dopo 3 giorni). Associare Vitamina B₆ in tutti i pazienti (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die). Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato). Somministrare preferibilmente lontano dai pasti; evitare assunzione alcolici.

Associato a disturbi neurologici e psichiatrici come cicloserina, ma con minori effetti collaterali sul SNC. E' sconsigliato l'uso nei pz con epilessia non controllata dal trattamento; stretto monitoraggio nei pazienti con patologie psichiatriche (soprendere se comparsa sindrome psicotica); usare con cautela nei pazienti che sono intolleranti alla cicloserina. L'elevata concentrazione rilevata nell'urina suggerisce la possibilità di usare questo farmaco nella TB urogenitale. E' consigliato il monitoraggio dei livelli sierici, in particolare nei soggetti a rischio di reazioni avverse del SNC e in caso di insufficienza renale: la concentrazione di picco non deve superare 35 µg/l. Associare Vitamina B₆ in tutti i pazienti (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die).

Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di Terizidon® cps 250 mg è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Allegato 8).

• **Linezolid**

cp 600 mg; dosaggio 1 cp/die.

In caso di comparsa di effetti collaterali (in particolare ematologici) e necessità di proseguire il farmaco si può ridurre il dosaggio a 300 mg/die.

Monitorare la possibile comparsa di neurite ottica e neuropatia periferica: nel caso sospendere subito il farmaco. Può causare leucopenia, piastrinopenia, anemia, aumento di neutrofili o eosinofili: si raccomanda un controllo settimanale dell'emocromo almeno nel primo mese. Associare Vitamina B₆ (Benadon cp 300 mg, 1/2 cp/die) per ridurre tossicità ematologica.

Puo causare lattacidemia (sorvegliare la comparsa durante il trattamento di nausea e vomito ripetuti), cefalea, nausea, diarrea, alterazioni del gusto. Evitare l'associazione con alcuni antidepressivi: p.e. fluoxetina, paroxetina, amitriptilina, litio per gravi reazioni avverse del SNC. L'esperienza clinica di linezolid somministrato per periodi prolungati è limitata.

L'uso del Linezolid non è autorizzato per la cura della TB MDR (*off-label*). Consenso informato (Par. 10.3).



- **Clofazimina**

Non disponibile in Italia. Cp 50 mg; dosaggio 100 mg/die a stomaco pieno. Alcuni esperti consigliano un dosaggio di 200 mg/die per i primi due mesi seguito poi da 100 mg/die.

Può causare disturbi gastrointestinali (dolori addominali anche tipo addome acuto, diarrea), ittiosi, colorazione rossiccia della cute, congiuntiva e liquidi corporei (in alcune settimane, con reversione in mesi/anni dalla sospensione: informare preventivamente il paziente), rash, fotosensibilizzazione, prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (particolare attenzione se usata in combinazione con altri farmaci che possono avere lo stesso effetto collaterale). In caso di reazioni avverse cutanee e necessità di proseguire il farmaco alcuni esperti suggeriscono di somministrare clofazimina cinque volte la settimana.

L'importazione dall'estero di Lamprene® cps 50 mg è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico deve sottoscrivere l'assunzione di responsabilità da consegnare all'UOC Farmacia (Allegato 8) L'indicazione del Lamprene® è per la cura della lebbra; l'uso della clofazimina non è autorizzato per la cura della TB (*off-label*).

Gruppo D2. Farmaci aggiuntivi: Bedaquilina, Delamanid

- **Bedaquilina**

Sirturo® classe diarilchinoline, cpr 100 mg

E' soggetto a prescrizione di centri specialistici regionali in regime di rimborsabilità previa compilazione del registro di monitoraggio AIFA; nella Regione Lazio il Centro identificato è l'INMI (determina Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria del 18/12/2014).

Utilizzo nei pazienti con TB polmonare MDR/XDR in aggiunta al miglior regime possibile con farmaci di seconda linea disegnato seguendo le raccomandazioni OMS, quando:

- non sia possibile instaurare (per intolleranza) un trattamento basato sull'associazione di pirazinamide più 4 farmaci di seconda linea efficaci, come raccomandato da OMS;
- l'antibiogramma dimostri resistenza ai fluorochinoloni e/o agli antitubercolari iniettabili di seconda linea in aggiunta alla multi-resistenza (resistenza a He R), cioè nei casi pre-XDR o XDR.
- vi siano disponibili almeno 3 farmaci, oltre bedaquilina, ritenuti efficaci oppure più di 3 farmaci, in caso di efficacia non dimostrata.

Il trattamento con Bedaquilina deve essere iniziato e monitorato da un clinico con esperienza nella gestione della TB MDR/XDR.

Battericida. Dosaggio 400 mg al giorno per 2 settimane seguiti da 200 mg per tre volte la settimana (con almeno 48 ore di distanza tra le dosi) con un pasto per un totale di 24 settimane. Si raccomanda di somministrare Bedaquilina mediante la diretta osservazione del trattamento (DOT).

Emivita 5 mesi: sospendere il farmaco almeno 5 mesi prima del termine previsto di sospensione degli altri farmaci antitubercolari. Resistenza crociata pressochè completa con Clofazimina.

Effetti collaterali: epatotossicità (controindicato nei soggetti con cirrosi Child C); transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina vanno monitorizzate al tempo 0 e almeno ogni mese. Cardiotossicità, aritmie e prolungamento dell'intervallo QT all'ECG. Particolare cautela nell'associare altri farmaci che possono provocare prolungamento del QT: p.e. fluorochinoloni, macrolidi, clofazimina. L'effetto additivo del prolungamento dell'intervallo QT è proporzionale al numero di medicinali che prolungano l'intervallo QT usati nello schema posologico. Nell'eventualità in cui sia necessaria la somministrazione concomitante di tali medicinali, o sia presente un'alterazione elettrolitica (ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesiemia) o ipotiroidismo, si raccomanda un più stretto monitoraggio clinico e di laboratorio (vedi tab. 14). Può causare inoltre: nausea, vomito, artromialgie, iperuricemia, cefalea, ecc.. Cautela nell'utilizzo di bedaquilina in pazienti con infezione da HIV e con altre comorbidità (es. diabete, cirrosi epatica, insufficienza renale con clearance della creatinina < 30 ml/min) o in pazienti alcolisti o tossicodipendenti, in assenza di evidenza specifica. E' consigliata l'esecuzione della TDM nei pazienti con insufficienza renale. Durante la terapia con bedaquilina deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici). Non utilizzare o sospendere in caso di: aritmie ventricolari, prolungamento dell'intervallo QT > 500 msec (confermato da ECG ripetuto), malattia epatica grave Child-Pugh C (ALT > 3 volte e Bilirubina > 1,5 volte). Controindicata in gravidanza.

Interazioni, tra gli altri farmaci. Pur in assenza di dati consolidati si possono fornire le seguenti raccomandazioni sull'uso di Bedaquilina con i farmaci antiretrovirali: l'uso con PI associati a ritonavir non è raccomandato come l'uso con efavirenz, possibile invece l'utilizzo con nevirapina; non sono note interazioni significative con NRTI e INI.

Si raccomanda una stretta sorveglianza delle interazioni farmacologiche e degli eventi avversi.

Nello studio registrativo si sono verificati più decessi nel gruppo in trattamento con Bedaquilina che nel gruppo placebo; non sono state trovate prove di una relazione causale con il trattamento con Bedaquilina. Successivi studi (TMC207-C209; NCT00910871) non hanno confermato questo eccesso di mortalità.



Consenso informato (Allegato 9). Per ulteriori raccomandazioni fare riferimento al Position paper italiano relativo ad utilizzo di SIRTURO® (Bedaquilina) in pazienti affetti da Tuberculosis multi-resistente complessa.

Tabella 14. Scheda di monitoraggio: programma dei controlli dei pazienti in trattamento con Bedaquilina

| | baseline | 1 ^a settimana | 2 ^a settimana | 4 ^a settimana | 8 ^a settimana | 12 ^a settimana | 16 ^a settimana | 20 ^a settimana | 24 ^a settimana |
|-----------------------------------|----------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Visita di controllo | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Esami ematochimici ¹ | x | - | x | x | x | x | x | x | x |
| Esami microbiologici ² | x | - | - | x | x | x | x | x | x |
| Elettrocardiogramma | x | x* | x | x* | x* | x | x* | x* | x |

¹ esami che includano almeno: emocromo, GOT/GPT/GGT, bilirubina, fosfatasi alcalina, elettroliti (Na+, K+, Ca++ e Mg++), TSH e amilasi (solo al *baseline*)

² esame espettorato o altro secondo necessità (urine, feci, ecc.)

* controlli ravvicinati in pazienti a rischio (cardiopatici, anamnesi positiva per prolungamento tratto QTc, ipotiroidismo, bradiaritmia, torsione di punta) e/o che assumono farmaci che possono prolungare il tratto QTc (in particolare, fluorochinoloni, clofazimina e delamanid). Nei pazienti con prolungamento QT (>480 ms o aumento >60 ms vs basale) o con insorgenza di eventi aritmici al termine del trattamento con bedaquilina il monitoraggio deve essere esteso oltre la 24a settimana fino alla normalizzazione dell'intervallo QT.

• Delamanid

Delyba® classe nitroimidazoli, cpr 50mg; la dose raccomandata per gli adulti è 100 mg due volte al giorno con un pasto per 24 settimane. Emivita 38 ore. Si raccomanda di somministrare delamanid mediante la diretta osservazione del trattamento (DOT).

Utilizzo esclusivo nei pazienti con TB polmonare MDR/XDR in aggiunta al miglior regime possibile con farmaci di seconda linea disegnato seguendo le raccomandazioni OMS, quando:

- non sia possibile instaurare (per intolleranza) un trattamento basato sull'associazione di pirazinamide più 4 farmaci di seconda linea efficaci, come raccomandato da OMS;
- l'antibiogramma dimostri resistenza ai fluorochinoloni e/o agli antitubercolari iniettabili di seconda linea in aggiunta alla multi-resistenza (resistenza a He R), cioè nei casi pre-XDR o XDR.
- vi siano disponibili almeno 3 farmaci, oltre Delamanid, ritenuti efficaci oppure più di 3 farmaci, in caso di efficacia non dimostrata.

Il trattamento con Delamanid deve essere iniziato e monitorato da un clinico con esperienza nella gestione della TB MDR. Le attuali evidenze derivano da uno studio randomizzato controllato che ha mostrato efficacia nella negativizzazione delle colture dopo 2 mesi di trattamento in un opportuno regime di associazione. E' controindicata la contemporanea assunzione di farmaci forti induttori del CYP3A; si raccomanda una stretta sorveglianza delle interazioni farmacologiche e degli eventi avversi. Controindicato nei pazienti con albumina sierica < 2,8 g/dl.

Pur in assenza di dati consolidati si possono fornire le seguenti raccomandazioni sull'uso di Delamanid con i farmaci antiretrovirali: non sono attese interazioni farmacologiche clinicamente significative con i farmaci antiretrovirali (possibile utilizzo con efavirenz, tenofovir, lopinavir/r); comunque si raccomanda cautela nell'uso e la gestione da parte di clinici con esperienza della TB MDR.

Effetti collaterali: prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (non utilizzare nei pazienti con ipoalbuminemia), controllo ECG e assunzione di altri farmaci che possono provocare prolungamento del QT (fluorochinoloni, macrolidi, clofazimina); nausea, vomito, diarrea, artromialgie, iperuricemia, anemia emolitica, reticolocitosi, ipokaliemia, insonnia, cefalea, acufeni, palpitazioni, emoftoe, ecc.

Si raccomanda di eseguire ECG prima di iniziare il trattamento, dopo 2 settimane e con frequenza mensile durante l'intero ciclo di terapia con delamanid. Se si osserva un QTcF > 500 ms prima della dose iniziale di delamanid, oppure nel corso del trattamento con delamanid, il trattamento con delamanid non deve essere avviato, oppure deve essere sospeso. Se la durata dell'intervallo QTc supera 450/470 ms per i pazienti di sesso maschile/femminile durante il trattamento con delamanid, tali pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio ECG più frequente. Si raccomanda inoltre di misurare gli elettroliti sierici (potassio, magnesio, calcio), albumina, lipasi, emocromo, transaminasi, gammaGT, bilirubina al basale e poi almeno mensilmente. Non ci sono dati sull'uso di delamanid in pazienti con compromissione renale grave e il suo uso non è raccomandato. Delamanid non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.



Il farmaco è attualmente commercializzato in Italia in classe C (non rimborsabile), prescrivibile in centri ospedalieri o da specialisti infettivologi. Consenso informato (Par. 10.3).

Gruppo D3. Farmaci aggiuntivi: PAS, Meropenem-Imipenem/cilastatina+Clavulanato, Tiacetazone

• Acido para-aminosalicilico (PAS)

Batteriostatico orale di seconda linea del Gruppo D3.

Bustine 4 g granuli gastroresistenti. Dosaggio 150mg/Kg/die in due-tre somministrazioni. nell'adulto di peso fino a 70 Kg una bustina x 2/die (8 g/die); nell'adulto di peso superiore a 70 Kg una bustina x 3/die (12 g/die). Somministrare preferibilmente lontano dai pasti con succo di mela, pompelmo, arancio o yogurt; non masticare i granuli. Non assumere con antiacidi (Magnesio idrossido/Algedrato, Sucralfato); se necessari per gastrite, assumere due ore prima o tre ore dopo PAS. Conservare in frigorifero.

Può causare disturbi gastrointestinali (nausea e vomito, gastrite, dolore addominale), rash, epatite (insorgenza più frequente nella 3^a-5^a settimana con riscontro di leucocitosi ed eosinofilia; rischio aumentato se associato a tionamidi), ipotiroidismo (soprattutto se PAS associato a etionamide). Può provocare anemia emolitica se deficit G6PDH, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia, sindrome da malassorbimento. Monitorare: emocromo, elettroliti, TSH a tempo 0 e successivo controllo mensile funzionalità tiroidea, i soggetti cardiopatici per carico sodio (e rischio pericarditi). Riduce l'assorbimento di vitamina B₁₂; interazione con digossina (possibile riduzione). PAS e Etionamide/Protonamide insieme presentano un'elevata incidenza di disturbi gastrointestinali. Nei pazienti con insufficienza renale può causare acidosi metabolica e cristalluria.

Di recente disponibile in Italia con il nome commerciale Granupas® bustine 4 g.

• Amoxicillina/acido clavulanico

Cp 1 g (Amoxicillina 875 mg/Clavulanato 125 mg): dosaggio 1 cp x 3/die all'inizio di un pasto. Fiale 1,2 g (Amoxicillina 1000 mg/Clavulanato 200 mg): dosaggio 1 f x 2 ev/die.

L'efficacia antimicrobatterica deriva dall'associazione Imipenem/cilastatina con il Clavulanato (disponibile solo in associazione con Amoxicillina) e, in particolare, Meropenem e Clavulanato.

Può causare disturbi gastrointestinali (dolore, nausea, vomito, diarrea), rash cutanei, ecc. Riduzione del dosaggio nell'insufficienza renale.

L'uso dell'Amoxicillina/acido clavulanico non è autorizzato per la cura della TB (*off-label*). Consenso informato (Par. 10.3).

• Meropenem - Imipenem/Cilastatina

Imipenem/cilastatina f 500 mg; dosaggio 1 g x 2 ev/die. Meropenem f 1 g; dosaggio 1 g x 3 ev/die. Nella TB MDR/XDR solo in associazione al Clavulanato

Possono causare rash, disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), neurotossicità (crisi comiziali, molto più frequentemente Imipenem), ecc. Controllo emocromo. Riduzione del dosaggio nell'insufficienza renale.

L'uso di Imipenem/cilastatina e Meropenem (betalattamici) non è autorizzato per la cura della TB (*off-label*). Consenso informato (Par. 10.3).

Anche sulla base della nostra esperienza pubblicata in letteratura l'associazione Imipenem/cilastatina e Clavulanato e, in particolare, Meropenem e Clavulanato aggiunti al miglior regime possibile ha fornito nella TB MDR ottimi risultati in termini di riduzione della carica micobatterica e di successo terapeutico.

• Tiacetazone

cp 150 mg/die in singola dose orale giornaliera (2,5 mg/Kg/die). Batteriostatico; farmaco di seconda scelta tra quelli appartenenti al gruppo 5. I ceppi resistenti a tiacetazone sono sensibili a etionamide (non utilizzare insieme).

Controindicato nei pazienti HIV+ per reazioni cutanee gravi (sindrome di Stevens- Johnson). Effetti collaterali: disturbi gastrointestinali, eruzioni cutanee, dolori articolari, formicolii o bruciori mani e piedi, dermatite esfoliativa, anemie, trombocitopenia, saltuari episodi convulsivi, cambiamenti tono umore.

Non disponibile in Italia. L'importazione dall'estero di Tiacetazone è regolata dal D.M. 11 febbraio 2007; il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta da consegnare all'UOC Farmacia (Allegato 8).



10.3. Consenso informato e richiesta farmaci antitubercolari di seconda linea

Va segnalato che l'impiego di alcuni principi attivi nel trattamento dell'infezione tubercolare latente e della tubercolosi attiva non è, allo stato attuale, autorizzato dal Ministero della Salute (cosiddetti farmaci *off-label*, ossia farmaci già registrati ma usati con indicazioni diverse da quelle previste nel riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato); inoltre, alcuni farmaci, il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi, sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell'Italia.

In tutti questi casi è necessario che il paziente sia esaurientemente informato sulla mancanza di alternative terapeutiche migliori, sul rischio di possibili eventi avversi e sui dati di efficacia disponibili in letteratura per questi farmaci nel trattamento dell'infezione tubercolare latente o della tubercolosi attiva; inoltre, il paziente dovrà sottoscrivere il relativo modulo di consenso informato in uso nell'INMI (Allegato 7).

La prescrizione di questi farmaci è altresì disciplinata dalla Determinazione della Direzione Regionale Programmazione Sanitaria N. 1223 del 21 marzo 2008 (pubblicata sul BURL N. 15 del 21 aprile 2008).

Per i farmaci il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi ma sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell'Italia il medico curante deve sottoscrivere lo specifico modulo di richiesta del farmaco da consegnare all'UOC Farmacia che trasmette la richiesta d'importazione del farmaco non registrato in Italia da utilizzarsi in ambito ospedaliero ai sensi del D.M. 11/02/1997 (Allegato 8). Nella richiesta il medico dichiara che il farmaco sarà impiegato sotto la sua diretta responsabilità dopo aver ottenuto il consenso informato del paziente ed è tenuto inoltre a dichiarare che il farmaco:

- non è sostituibile per il successo terapeutico con altri farmaci registrati in Italia;
- non contiene sostanze stupefacenti o psicotrope;
- non è un emoderivato.

La modulistica prevista sia per la richiesta di farmaci *off-label* sia per la richiesta di farmaci da importare dall'estero è disponibile sul sito intranet dell'INMI (sezione Direzione Sanitaria/Farmacia/Moduli).

Principi attivi non registrati per il trattamento dell'infezione tubercolare latente: Rifampicina, Rifabutina, Pirazinamide.

Principi attivi non registrati per il trattamento della tubercolosi resistente ai farmaci di prima linea: Amikacina, Kanamicina, fluorochinoloni (Moxifloxacina/Levofloxacina/Ofloxacina/Ciprofloxacina), Claritromicina, Amoxicillina/Acido clavulanico, Clofazimina, Imipenem/ Cilastatina, Meropenem, Linezolid.

Farmaci il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi ma sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell'Italia: p.e. Streptomycinum® (Streptomicina), Paser® (PAS), Trecator® (Etionamide), Peteha® (Protionamide), Siklocap®/Cycloserine®/Cycloserinum® (Cicloserina).

Il Lamprene® (Clofazimina) non è commercializzato in Italia nè è registrato per il trattamento della tubercolosi.

Bedaquilina (Sirturo®) è un medicinale per il trattamento della TB MDR/XDR soggetto a prescrizione di centri specialistici regionali (nel Lazio INMI L. Spallanzani), in regime di rimborsabilità previa compilazione del registro di monitoraggio AIFA (<https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>). Delamanid (Delyba®), sempre registrato per il trattamento della TB MDR/XDR, è attualmente commercializzato in Italia in classe C (non rimborsabile).

Inoltre non è registrata la modalità somministrazione per via inalatoria degli aminoglicosidi nel trattamento della TB polmonare bacillifera.



Bibliografia principale revisione N. 7/Gennaio 2017

La Bibliografia relativa alle precedenti revisioni è consultabile presso il sito INMI http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html

- Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 223-237.
- Subramanian AK, Morris MI and AST Infectious Diseases Community of Practise. Mycobacterium tuberculosis Infections in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Trasplantation* 2013; 13: 68-76.
- Falzon D, Gandhi N, Migliori GB. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J* 2013; 42: 156-168.
- World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis-Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization. 2013. WHO/HTM/TB/2013.6.
- World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014). Geneva: World Health Organization. 2013. WHO/HTM/TB/2013.2.
- World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization. 2014. WHO/HTM/TB2014.23.
- Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161: 419-428.
- Dureja S, Sen IS, Acharya S. Potential role of F18 FDG PET-CT as an imaging biomarker for noninvasive evaluation in uncomplicated skeletal tuberculosis: a prospective clinical observational study. *Eur Spine J* 2014; 23: 2449-2454.
- Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, et al. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (S1): 89-100.
- Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2014; 44: 23-63.
- Chen RY, Dodd LE, Lee M, et al. PET/CT imaging correlates with treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Sci Transl Med* 2014; 6:265ra166.
- Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1121-1130.
- Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P, Bonati M. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infectious diseases* 2014; 14: 617-627.
- Chen RY, Dodd LE, Lee M, et al. PET/CT imaging correlates with treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Sci Transl Med* 2014; 6:265ra166.
- Aung K J M, Van Deun A, Declercq E, et al. Successful ‘9-month Bangladesh regimen’ for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18;1180-1187.
- Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 563-571.
- Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, et al. High cure rate for standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18:1188-1194.
- World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis Geneva: WHO 2014. WHO/HTM/TB/2014.11
- Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 3. DOI: 10.1002/14651858.
- Ministero della Salute. Prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati. 2013 (Accessibile al sito http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1901_allegato.pdf Visitato il 30/03/15).
- World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: WHO 2015. WHO/HTM/TB/2015.01.
- Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563-1576.
- Lönnroth k, Migliori GB, Abubakar I, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015; 45: 928–952
- Karumbi J, Garner P. Directly observing people with TB take their drugs to help them complete their treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 29. DOI: 10.1002/14651858.
- Günther G, van Leth F, Alexandru S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 409-416.



- Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 32-39.
- British HIV Association. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). (Accessibile al sito <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>. Visitato il 18/12/16)
- Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of tuberculosis: a Tuberculosis Network European Trialsgroup study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 666-673.
- F. Baquero-Artigao, M.J. Mellado Pena, T. del Rosal Rabes et al. Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases guidelines on tuberculosis in pregnant women and neonates: Prophylaxis and treatment. *An Pediatr (Barc)* 2015; 83: 286-292.
- European Centre for Disease Prevention and Control Expert Opinion on the introduction of new drugs for tuberculosis control in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2015. (Accessibile al sito <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/expert-opinion-introduction-new-TB-drugs-march-2015.pdf> Visitato il 15/05/15).
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2015. (Accessibile al sito <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2015.pdf> Visitato il 15/10/15)
- Qin L, Zhang L, Zhang Y, Shi X, Zhang Y, Liu X. Diagnostic Value of T-Cell Interferon- γ Release Assays on Cerebrospinal Fluid for Tuberculous Meningitis. *PLoS One* 2015; 10: e0141814.
- D'Ambrosio L, Tadolini M, Franzetti F, Palmieri F, et al. Position paper italiano relativo ad utilizzo di SIRTURO® (Bedaquilina) in pazienti affetti da Tuberculosis multi-resistente complessa. Luglio 2015 (Accessibile al sito <http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/Position-paper-su-uso-bedaquilina-in-Italia.pdf> Visitato il 14/06/16).
- Matteelli A, D'Ambrosio L, Centis R, Tadolini M, Migliori GB. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1131-1132.
- Tang S, Yao L, Hao X, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1361-1367.
- Zhou XX, Liu YL, Zhai K, Shi HZ, Tong ZH. Body Fluid Interferon- γ Release Assay for Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 15284.
- World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva: WHO 2015. WHO/HTM/TB/2015.13
- Horsburgh, Jr. CR, Barry III CE, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2149-2160.
- Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, et al. Efficacy and Safety of Antiretroviral Therapy Initiated One Week after Tuberculosis Therapy in Patients with CD4 Counts < 200 Cells/ μ L: TB-HAART Study, a Randomized Clinical Trial. *PLoS One* 2015; 10: e0122587.
- Taburet AM, Sauvageon H, Grinsztejn B, et al. Pharmacokinetics of Raltegravir in HIV-Infected Patients on Rifampicin-Based Antitubercular Therapy. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1328-1335.
- World Health Organization. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB- and HIV-prevalence settings. 2015 update. Geneva, World Health Organization, 2015. WHO/HTM/TB/2015.15.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al.. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 853-867.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. (Accessibile al sito <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. visitato il 10 ottobre 2016).
- Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1037-1040.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva, World Health Organization, 2016. WHO/HTM/TB/2016.13
- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 8.1 October 2016. (Accessibile al sito http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf Visitato il 18/12/16).
- HIV/AIDS Italian Expert Panel-Ministero della Salute-SIMIT. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 22 Novembre 2016. (Accessibile al sito http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2545_allegato.pdf Visitato il 16/12/16).



- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2016. (Accessibile al sito <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-europe-2016.pdf> Visitato il 22/10/16).
- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. (Accessibile al sito http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Visitato il 12/12/16)
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd edition 2016. (vedi <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> Visitato il 10/12/16)
- Chaisson RE, Post WS. Immunotherapy for tuberculous pericarditis. *N Engl J Med* 2014; 371: 2535.
- Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravittles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 48: 963-971.
- Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing people with tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 28. DOI: 10.1002/14651858.
- Dominguez J, Boettger EC, Cirillo D, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 24-42.
- Harris RC, Khan MS, Martin LJ, et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 262.
- Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate added to an optimised background regimen (OBR) versus OBR controls regimens in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1188-90.
- Tiberi S, Payen MC, Sotgiu G, et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J* 2016; 47:1235-43.
- Tiberi S, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J* 2016; 47:1758-1766.
- Caraffa E, Schepisi MS, Gualano G, et al. The diabetes-tuberculosis co-epidemic: the role of international migration. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 771-777.
- Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J* 2016; 48: 1411-1419.
- Petruccioli E, Chiacchio T, Peponi I, et al. First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus. *J Infect.* 2016; 73: 588-597.
- Gualano G, Capone S, Matteelli A, Palmieri F. New antituberculosis drugs: from clinical trial to programmatic use. *Infect Dis Rep* 2016; 8: 6569 (43-49).
- Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y, et al. Surgery as an Adjunctive Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 887-895.
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – 2016 – Recommendations for a public health approach. Second edition. WHO 2016. (Accessibile al sito http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1 Visitato il 10/08/16)
- World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. Geneva: WHO 2016. WHO/HTM/TB/2016.04
- National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guidelines: Tuberculosis; 13 January 2016. (Accessibile al sito <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-1837390683589> Visitato il 23/11/16).
- Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 29. DOI: 10.1002/14651858.
- Hennig S, Svensson EM, Niebecker R, et al. Population pharmacokinetic drug-drug interaction pooled analysis of existing data for rifabutin and HIV PIs. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1330-1340.
- Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, et al. Drug-drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1037-1040.
- Wallis RS, Maeurer M, Mwaba P, et al. Tuberculosis-advanced in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *Lancet* 2016; 16: 34-46.



- Ankras AO, van der Werf TS, de Vries EFJ, et al. PET/CT imaging of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Transl Imaging* 2016; 4: 131-144.
- Bekker A, Schaaf HS, Draper HR, Kriel M, Hesselning AC. Tuberculosis Disease during Pregnancy and Treatment Outcomes in HIV-Infected and Uninfected Women at a Referral Hospital in Cape Town. *PLoS One* 2016; 11:e0164249. doi: 10.1371/journal.pone.0164249.
- Story A, Garfein RS, Hayward A, et al. Monitoring Therapy Adherence of Tuberculosis Patients by using Video-Enabled Electronic Devices. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 538-540.
- Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, et al. Fixed-dose combinations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 17. DOI: 10.1002/14651858.
- Stagg HR, Harris RJ, Hatherell H-A, et al. What are the most efficacious treatment regimens for isoniazid-resistant tuberculosis? A systematic review and network meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71: 940-949.
- Schumacher SG, Sohn H, Zhen Qin Z, et al. Impact of Molecular Diagnostics for Tuberculosis on Patient-Important Outcomes: A Systematic Review of Study Methodologies. *PLoS One* 2016; DOI:10.1371/journal.pone.0151073
- Rao GN, Venu M, Rani NU, Sravani M. Induced sputum versus bronchial washings in the diagnosis of sputum negative pulmonary tuberculosis. *J Family Med Prim Care* 2016; 5: 435-439.
- US Preventive Services Task Force. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2016; 316:962-969.
- Cowan JF, Chandler AS, Kracen E, et al. Clinical Impact and Cost-Effectiveness of Xpert MTB/RIF Testing in Hospitalized Patients with Presumptive Pulmonary Tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis* 2016 Dec 10. pii: ciw803. [Epub ahead of print]
- Wilson JW, Tsukayama DT. Extensively drug resistant tuberculosis: principles of resistance, diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 482-495.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva: WHO 2015. WHO/HTM/TB/2016.13
- Theron G, Peter J, Richardson M, Warren R, Dheda K, Steingart KR. GenoType[®] MTBDR_{s/l} assay for resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 8. DOI: 10.1002/14651858.
- Lee MR, Huang YP, Kuo YT, et al. Diabetes mellitus and latent tuberculosis infection: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016 Dec 16. pii: ciw836. [Epub ahead of print]
- Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al. Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2016 Dec 16. pii: ciw838. [Epub ahead of print]
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 111-115.
- Shah S, Auld SC, Brust JCM, et al. Transmission of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in South Africa. *N Engl J Med* 2017; 376:243-253.
- Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-Analysis, and Cost Effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis Infection to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2017; doi: 10.1093/cid/cix208. [Epub ahead of print].
- Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017; 49(1). pii: 1601075. doi: 10.1183/13993003.01075-2016.
- Cowan JF, Chandler AS, Kracen E, et al. Clinical Impact and Cost-effectiveness of Xpert MTB/RIF Testing in Hospitalized Patients With Presumptive Pulmonary Tuberculosis in the United States. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 482-489.
- Masjedi MR, Hosseini M, Aryanpur M, et al. The effects of smoking on treatment outcome in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017; 21: 351-356.
- Chang KC, Sotgiu G. Treatment options for MDR- and XDR-TB. In: Aliberti S, Chalmers JD, Pletz MW, eds. *Anti-infectives and the Lung (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2017; pp. 232-244.
- European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2017.



ALLEGATO 1

Paesi ad elevata endemia tubercolare

Ogni soggetto immigrato deve essere valutato per il proprio rischio di sviluppare tubercolosi; le caratteristiche da valutare sono le seguenti: a) paese di provenienza; b) periodo di tempo trascorso dalla data di distacco dal Paese di origine; c) vita in collettività; d) caratteristiche abitative; e) caratteristiche economiche (corretta alimentazione, igiene, stress, accesso ai servizi); g) stile di vita (tossicodipendenza, alcoolismo, ecc.).

I paesi ad elevata endemia tubercolare, definiti come quelli con un'incidenza annuale stimata di tubercolosi maggiore di 50 casi/100.000 abitanti, in base ai dati OMS 2015 sono:

- **Africa**

Algeria, Angola, Benin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Camerun, Capo Verde, Ciad, Congo, Costa d'Avorio, Eritrea, Etiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Gibuti, Guinea, Guinea equatoriale, Guinea Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Marocco, Mauritiana, Mozambico, Namibia, Niger, Nigeria, Rep. Centrafricana, Rep. Democratica del Congo, Rep. Sudafricana, Ruanda, Sao Tomé e Principe, Senegal, Sierra Leone, Somalia, Sudan, Sudan del Sud, Swaziland, Tanzania, Togo, Uganda, Zambia, Zimbabwe.

- **Americhe**

Bolivia, Ecuador, Groenlandia, Guyana, Haiti, Honduras, Nicaragua, Perù, Rep. Dominicana.

- **Asia**

Afghanistan, Armenia, Azerbaijan, Bangladesh, Bhutan, Brunei, Cambogia, Cina, Corea del Nord, Corea del Sud, Georgia, Hong Kong SAR, India, Indonesia, Kazakistan, Kirghizistan, Laos, Macao SAR, Malesia, Maldive, Mongolia, Myanmar, Nepal, Pakistan, Sri Lanka, Tailandia, Tagikistan, Timor, Turkmenistan, Uzbekistan, Vietnam.

- **Europa**

Bielorussia, Lituania, Moldavia, Repubblica Russa, Romania, Ucraina.

- **Oceania**

Fiji, Filippine, Guam, Indonesia, Isole Marianne, Isole Salomone, Kiribati, Marshall, Micronesia, Nauru, Palau, Papua Nuova Guinea, Tuvalu, Vanuatu.

In Italia nel 2015 l'incidenza annuale stimata (OMS) di tubercolosi è stata 5,8 (5,0–6,7) casi per 100.000 abitanti; il tasso di notifica nel 2013 è stato di 5,3 casi per 100.000 abitanti.

Paesi ad elevata endemia di ceppi MDR

I paesi ad elevata endemia di ceppi MDR sono definiti dall'OMS quelli con un numero di casi/anno superiore a 4000 e/o ad una quota di nuovi casi di TB MDR superiore al 10% del totale dei nuovi casi di TB, oltre i paesi stimati nel 2015 ad elevata endemia di TB MDR da OMS (vedi TB Report 2016).

- **Africa**

Angola, Etiopia, Repubblica Democratica del Congo, Kenya, Mozambico, Nigeria, Rep. Sudafricana, Somalia, Zimbabwe.

- **Americhe**

Perù.

- **Asia**

Armenia, Azerbaijan, Bangladesh, Cina, Corea del Nord, Georgia, India, Indonesia, Kazakistan, Kirghizistan, Myanmar, Pakistan, Tagikistan, Tailandia, Uzbekistan, Vietnam.

- **Europa**

Bielorussia, Bulgaria, Estonia, Lettonia, Lituania, Moldavia, Repubblica Russa, Ucraina.

- **Oceania**

Filippine, Papua Nuova Guinea.

In Italia la quota di ceppi MDR nel 2015 è stata complessivamente del 2,7% (dati su 2609 ceppi); i casi di TB XDR sono stati 9 (13% dei ceppi MDR).



ALLEGATO 2

Procedure operative per la raccolta di campioni biologici per ricerca micobatteri

La ricerca può essere effettuata su qualsiasi tipo di materiale biologico e permette, in caso di reperimento di *Mycobacterium tuberculosis complex*, di fare diagnosi di TB attiva. L'uso dei tamponi è da evitare; tuttavia, nell'impossibilità di ricorrere ad altri tipi di prelievo, essi possono essere utilizzati per prelevare il campione (usualmente materiale necrotico e/o purulento) che va poi stemperato in una modesta quantità (1-2 ml) di soluzione fisiologica posta al fondo di un contenitore di plastica sterile, con tappo a vite. La sospensione così ottenuta va inviata in laboratorio. Non devono essere utilizzati fissativi o conservanti. La raccolta dei campioni durante l'iter diagnostico iniziale deve essere eseguita prima dell'inizio della terapia antimicobatterica.

Espettorato spontaneo

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di 3 campioni di espettorato ottenuti in giorni diversi (almeno uno del primo mattino). E' preferibile raccogliere campioni di espettorato del primo mattino in quanto i campioni del mattino hanno una più elevata probabilità di contenere micobatteri. Per la sospensione dell'isolamento respiratorio i tre campioni di espettorato possono essere raccolti in due giorni (vedi Par. 2.2).

Il campione deve avere un volume di almeno 5 ml e va posto in contenitori sterili con tappo a vite.

Il paziente va istruito preventivamente sulle modalità della raccolta e sulla necessità di ottenere un adeguato volume di espettorato, anche ripetendo più volte l'atto dell'espettorazione; in particolare va spiegato che campioni di saliva o di secrezioni nasali o faringee non sono utilizzabili; il materiale richiesto è invece rappresentato da ciò che viene espulso dalle vie aeree in seguito a colpi di tosse profonda.

Prima di inviarlo in laboratorio, il campione va controllato per evitare di inviare campioni esclusivamente salivari (controllo infermieristico della raccolta dell'espettorato).

La verifica di idoneità del campione è effettuata anche dal laboratorio: nei casi dubbi si procede a valutare la presenza di globuli bianchi. Se il campione risulta francamente inidoneo all'esame microscopico non si procede all'esame e si segnala alle UU.OO. che il campione non è idoneo. In casi dubbi si procede all'esame indicando comunque in referto l'eventuale composizione salivare del campione.

Sul contenitore va indicata la data e l'ora della raccolta.

Il campione va inviato in laboratorio di Biochimica e Farmacologia, che provvederà ad inviarlo alla Microbiologia, entro 2 ore dal momento in cui il paziente lo ha raccolto; nell'orario di chiusura del laboratorio il campione va conservato fino al momento dell'invio in laboratorio nel frigorifero (+4°) individuato dal Responsabile dell'UU.OO..

Espettorato indotto / Bronco-aspirato / Liquido di lavaggio bronco-alveolare

I campioni respiratori ottenuti con queste metodiche vanno raccolti in provette sterili con tappo a vite. In genere vanno inviate due provette sterili da 50 ml con tappo a vite azzurro, ciascuna delle quali contenente un campione di almeno 10 ml.

Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta. Va inoltre indicata la modalità di raccolta del campione (ad esempio: "espettorato indotto", "lavaggio broncoalveolare", ecc.)

Il campione va inviato in laboratorio entro 2 ore dalla raccolta o conservato a +4 °C secondo le modalità descritte per l'espettorato spontaneo.

Sangue

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di un'emocoltura effettuata nell'arco di 24 ore (vedi Par. 4.1). Il prelievo può essere eseguito in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dall'andamento della febbre. Tempi previsti per la risposta 20-40 giorni.

Va eseguito un prelievo di almeno 5 ml di sangue utilizzando gli appositi flaconi da emocoltura per micobatteri. Il prelievo va eseguito seguendo le procedure standard di asepsi.

Sul flacone va indicata la data e l'ora della raccolta.

Il campione, se prelevato nell'orario di chiusura del laboratorio, va conservato a temperatura ambiente ed inviato in laboratorio la mattina successiva. Per il test molecolare (PCR per DNA) si possono raccogliere 5 ml di sangue in provetta con EDTA da inviare al più presto al laboratorio o da conservare a +4 °C fino all'invio.

Urine

Per la ricerca dei micobatteri è indicata la raccolta di 3 campioni di urine ottenuti in 3 giorni diversi.

Va raccolto un campione di 40 ml di urine del primo mattino utilizzando un contenitore sterile con tappo a vite (non si deve eseguire la raccolta delle urine delle 24 ore).



Il paziente va informato sulle modalità ottimali di raccolta: in particolare va consigliato il lavaggio dei genitali esterni prima della raccolta e sul fatto che non va raccolto il primo getto di urina.

In caso di pazienti con catetere urinario a permanenza il campione va raccolto dalla sacca entro un'ora dall'applicazione della stessa. La presenza di antibiotici ad ampio spettro presenti nelle urine può ritardare o inibire la crescita dei micobatteri.

Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta. Il campione va inviato in laboratorio entro 2 ore dal momento in cui il paziente lo ha raccolto.

Feci

L'esame delle feci è indicato soprattutto per la ricerca dei micobatteri non tubercolari; è indicata la raccolta di 3 campioni ottenuti in 3 giorni diversi.

Il campione (≥ 1 g) va raccolto in contenitore sterile con tappo a vite. Sul contenitore va indicata la data e l'ora della raccolta. Il campione va inviato in laboratorio entro 1 ora dal momento in cui è stato raccolto; nell'orario di chiusura del laboratorio il campione va conservato fino al momento dell'invio in laboratorio nel frigorifero (+4°) individuato dal Responsabile dell'UU.OO..

Si raccomanda di limitare al massimo l'utilizzo di questi campioni per la diagnosi di tubercolosi in quanto causa di risultati inattendibili o potenzialmente fuorvianti.

Liquido cefalorachidiano

I campioni di liquido cefalorachidiano vanno raccolti in 3 provette sterili con tappo a vite, ciascuna delle quali deve contenere 2 ml di liquor (vedi tab. 8). Nei soggetti HIV+ eseguire modalità di prelievo già in uso per sindromi meningee PL3 (4 provette per un totale di 8 ml di liquor). Sulla provetta va indicata la data e l'ora della raccolta. Il campione va inviato in laboratorio immediatamente.

In caso di quantità insufficiente, la precedenza deve essere accordata all'esame colturale e/o a quello molecolare data al scarsissima sensibilità dell'esame microscopico.

Liquidi estratti da cavità corporee.

I campioni di liquidi estratti da cavità corporee ("liquido pleurico", "liquido peritoneale", "liquido pericardico", ecc.) vanno raccolti in parte in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite azzurro e in parte in flacone da emocoltura per micobatteri. Per i test molecolari è più opportuno aggiungere EDTA o sodio citrato come anticoagulante.

Sul contenitore va indicato la data, l'ora della raccolta e la provenienza del campione (ad esempio: "liquido pleurico", "liquido peritoneale", "liquido pericardico", ecc.). I campioni vanno inviati in laboratorio immediatamente.

Campioni di materiale ascessuale, campioni biotici, agoaspirati.

I campioni di materiale ascessuale e i campioni biotici/agoaspirati vanno inviati in laboratorio in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite azzurro.

Sul contenitore va indicato la data, l'ora della raccolta e la provenienza del campione inviato (ad esempio: "raccolta ascessuale", "frustolo epatico", "linfonodo", ecc.). I campioni vanno inviati in laboratorio entro 2 ore dalla raccolta.

Si rammenta che non sono utilizzabili per la ricerca dei micobatteri campioni ottenuti con tampone o frammenti di tessuti fissati (in alcool, formalina, ecc.). Per evitare l'essiccamento di tessuti biotici o autoptici può essere aggiunta una modesta quantità (1-2 ml) di acqua o soluzione fisiologica sterile.

Campioni biotici/autoptici in formalina o inclusi in paraffina

Ove non sia possibile ripetere il campionamento potranno essere accettati per i soli test molecolari campioni in formalina (non validi per esame colturale); un risultato negativo in questo caso non esclude la tubercolosi. Con le stesse limitazioni possono essere accettati anche campioni inclusi in paraffina, le modalità di preparazione dei campioni andranno però concordate di volta in volta con il laboratorio.

Liquido di lavaggio gastrico

Può essere necessario per quei pazienti, in particolare bambini, che non riescono ad espettorare neanche dopo induzione aerosolica. Va raccolto un campione del primo mattino di circa 50 ml preferibilmente a letto del paziente (digiuno da 8-10 ore; con il sondino nasogastrico si iniettano 50 ml di acqua sterile). Il liquido di lavaggio gastrico va raccolto in provetta sterile da 50 ml con tappo a vite azzurro. Sul contenitore va indicato la data e l'ora della raccolta. Il campione va subito neutralizzato aggiungendo 100 mg di carbonato di sodio ed inviato in laboratorio immediatamente.

Modalità di conservazione e di trasporto dei campioni

I contenitori con i vari materiali biologici devono essere trasportati in posizione verticale, inseriti negli appositi spazi nel container di trasporto chiuso, a disposizione di ogni reparto.



La richiesta va effettuata utilizzando il software del laboratorio. Ogni notizia clinica rilevante, quali p.e. precedente isolamento e/o trattamento antitubercolare ed eventuale farmacoresistenza del ceppo, va comunicata telefonicamente al laboratorio o mediante comunicazione scritta. I campioni che non possano pervenire entro 2 ore al laboratorio, dovranno essere conservati a +4 °C con l'eccezione di quelli inoculati nei flaconi da emocoltura, da conservare a temperatura ambiente. I campioni dovrebbero essere processati entro poche ore dal momento del loro arrivo in laboratorio; la conservazione è tuttavia possibile a +4°C per un massimo di 2 giorni, periodo per il quale è preservata la vitalità dei micobatteri. Le emocolture vanno incubate nel più breve tempo possibile dopo il loro arrivo in laboratorio e, ove necessario, conservate a temperatura ambiente. Il congelamento dei campioni è da evitare poiché può diminuire la carica dei micobatteri vitali.

In ogni caso il trasporto al laboratorio deve essere il più rapido possibile ed essere effettuato nel rispetto della normativa vigente per i campioni diagnostici o le colture batteriche (nel caso siano inviati al laboratorio gli isolati per la loro tipizzazione).

Campioni non idonei

Campioni non idonei o pervenuti in quantità insufficiente non dovrebbero essere accettati, segnalando al clinico i motivi del rifiuto. Tali campioni dovrebbero essere tuttavia conservati per almeno 2 giorni per fornire al clinico l'opportunità di richiederne in via eccezionale il trattamento nel caso di impossibilità di raccogliere un campione adeguato.



ALLEGATO 3

Forza e qualità delle prove per una data raccomandazione

| Categoria / Grado | Definizione |
|---|---|
| Forza delle raccomandazioni | |
| A | Buone evidenze scientifiche che supportano la raccomandazione di utilizzare la procedura. Preferita; deve essere sempre offerta. |
| B | Discrete evidenze scientifiche che supportano la raccomandazione di utilizzare la procedura. Alternativa accettabile; deve essere di solito offerta. |
| C | Scarse evidenze scientifiche per consigliare o meno la procedura, ma la raccomandazione può essere fatta sulla base di altre considerazioni. Opzionale; se non disponibili opzioni A e B. |
| D | Discrete evidenze scientifiche che supportano la raccomandazione di non utilizzare la procedura. Non raccomandata. |
| E | Buone evidenze scientifiche che supportano la raccomandazione di non utilizzare la procedura. Fortemente sconsigliata. |
| Qualità delle evidenze che supportano le raccomandazioni | |
| I | Evidenza provata da uno o più trials clinici ben disegnati, controllati, randomizzati incluse metanalisi di tali dati |
| II | Evidenza provata da studi osservazionali ben disegnati con concomitanti gruppi di controllo (studi caso-controllo o di coorte) o condotti su una differente popolazione (HIV+/HIV-) |
| III | Evidenza provata da opinioni di esperti, serie di casi, case-report e studi con gruppi storici di controllo. |



ALLEGATO 4

Indicatori di processo (P) ed esito (E) del protocollo

| n° Indicatore (riferimento nel testo) | Raccomandazione | Indicatore di processo (P) o esito (E) | Obiettivo |
|---------------------------------------|---|--|-----------------------------------|
| 1 (Par. 2.1) | Isolamento respiratorio dei casi di TB polmonare attiva o sospetta | numero (n.ro) casi posti in isolamento respiratorio / n.ro casi di TB polmonare attiva o sospetta ricoverati in degenza ordinaria (P) | 100% |
| 2 (Par. 2.2) | Sospensione dell'isolamento respiratorio nei casi di TB polmonare bacillifera | n.ro casi di TB polmonare bacillifera che sospendono l'isolamento respiratorio con criteri per la sospensione soddisfatti / n.ro casi di TB polmonare bacillifera in isolamento respiratorio (P) | > 90% (isolamento domiciliare) |
| 3 (Par. 2.2) | Sospensione dell'isolamento respiratorio nei casi di sospetta TB polmonare non confermata | n.ro casi di sospetta TB polmonare che sospendono l'isolamento respiratorio se la diagnosi di TB è considerata improbabile e 1) è stata posta una diagnosi alternativa, o 2) si hanno due esami microscopici negativi da espettorato spontaneo/indotto e un test molecolare negativo/n.ro casi di sospetta TB polmonare in isolamento respiratorio (P) | >95% |
| 21 (Par. 2.2) | Isolamento respiratorio nei casi con diagnosi principale di dimissione diversa dalla TB polmonare attiva o sospetta | n.ro soggetti con patologia polmonare posti in isolamento respiratorio e con diagnosi principale di dimissione diversa dalla TB e dall'osservazione per sospetta TB (V712)/n.ro soggetti con patologia polmonare posti in isolamento respiratorio all'ingresso in Istituto (P) | >15% |
| 4 (Par. 3.1) | Esecuzione e lettura test tubercolinico nei soggetti con nuova diagnosi di HIV | n.ro soggetti con nuova diagnosi di HIV con esecuzione e lettura test tubercolinico-test IGRA / n.ro soggetti con nuova diagnosi di HIV (P) | > 80% |
| 5 (Par. 7) | Notifica caso di TB attiva o sospetta | n.ro casi di TB attiva o sospetta notificati entro 2 giorni dalla formulazione della diagnosi / n.ro totale casi di TB attiva o sospetta (P) | 100% |
| 6 (Par. 4.1) | Esami microbiologici nei casi sospetti di TB polmonare | n.ro casi di sospetta TB polmonare nei quali sono inviati in Laboratorio due campioni respiratori per esami microscopici, test molecolare e coltura / n.ro casi di sospetta TB polmonare (P) | > 95% |
| 7 (Par. 5.1) | Inizio HAART nei soggetti con TB HIV-associata e linfociti CD4+ < 50/mm ³ | n.ro casi che iniziano l'HAART entro 2 settimane dall'inizio della terapia antitubercolare / n.ro casi di TB HIV-associata e conta linfociti CD4+ < 50/mm ³ (P) | > 50% |
| 8 (Par. 4.1) | Esecuzione test di resistenza ai farmaci di prima linea nei casi di TB polmonare accertata | n.ro casi di TB polmonare accertata nei quali è richiesto test di resistenza ai farmaci di prima linea /n.ro casi di TB polmonare accertata (P) | 100% |
| 9 (Par. 4.1) | Diagnosi microbiologica di TB polmonare | n.ro casi notificati di TB polmonare con diagnosi microbiologica / n.ro casi notificati di TB polmonare (P) | > 65% |
| 10 (Par. 8.1.4) | Offerta test HIV nei casi di TB attiva non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb | n.ro casi di TB attiva nei quali è eseguito test HIV-Ab entro 2 settimane dalla diagnosi / n.ro casi di TB attiva non a conoscenza dello stato di sieropositività per HIVAb (P) | > 95% |
| 11 (Par. 5.2) | Trattamento iniziale dei nuovi casi di TB attiva, senza fattori di rischio per farmacoresistenza, con HRZE | n.ro nuovi casi di TB attiva, senza fattori di rischio per farmacoresistenza, che iniziano il trattamento con HRZE / n.ro nuovi casi senza fattori di rischio per farmacoresistenza (P) | > 90% |
| 12 (Par. 5.2) | Inizio tempestivo del trattamento nei casi di TB polmonare | n.ro casi di TB polmonare bacillifera che iniziano il trattamento entro un giorno dalla diagnosi/ n.ro casi | > 95% |



| | bacillifera | di TB polmonare bacillifera | |
|-------------------|---|--|-------|
| 13 (Par. 5.4) | Esecuzione test di resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea nei casi sospetti di TB MDR | n.ro casi sospetti di TB MDR nei quali è richiesto il test resistenza genotipica per rifampicina e altri farmaci di prima linea / n.ro casi sospetti di TB MDR (P) | > 90% |
| 14 (Par. 5.4-5.5) | Terapia direttamente osservata (DOT) nei casi di sospetta o accertata resistenza ai farmaci antitubercolari | n.ro casi di sospetta o accertata resistenza ai farmaci antitubercolari nei quali è praticata la DOT / n.ro casi di sospetta o accertata resistenza ai farmaci antitubercolari (P) | > 90% |
| 15 (Par.5.5) | Trattamento casi TB MDR con farmaci di seconda linea secondo linee guida OMS | n.ro casi di TB MDR che iniziano terapia con farmaci di seconda linea secondo linee guida OMS / n.ro casi di TB MDR trattati (P) | 100% |
| 16 (Par. 8.1.4) | Esecuzione esame colturale espettorato al termine del 2° mese di trattamento nei nuovi casi di TB polmonare accertata | n.ro nuovi casi con TB polmonare accertata nei quali è eseguito l'esame colturale al termine del 2° mese di trattamento / n.ro nuovi casi con TB polmonare accertata (P) | > 90% |
| 17 (Par. 8.3) | Successo terapeutico nei nuovi casi di TB non MDR | n.ro nuovi casi di TB non MDR dichiarati guariti o con trattamento completato entro 12 mesi dall'inizio del trattamento / n.ro nuovi casi TB non MDR che iniziano il trattamento (E) | > 85% |
| 18 (Par. 8.3) | Successo terapeutico nei nuovi casi di TB MDR | n.ro nuovi casi TB MDR dichiarati guariti o con trattamento completato entro 24 mesi dall'inizio del trattamento / n.ro nuovi casi TB MDR che iniziano il trattamento (E) | > 70% |
| 19 (Par. 8.3) | Esito del trattamento casi TB MDR: soggetti persi al follow-up | n.ro casi di TB persi al follow-up / n.ro casi TB MDR che iniziano il trattamento (E) | < 15% |
| 20 (Par. 8.4) | Sorveglianza post-trattamento dei casi di TB MDR per la diagnosi precoce delle recidive | n.ro casi di TB MDR che completano la sorveglianza nei 2 anni successivi al termine del trattamento / n.ro casi TB MDR con esito successo terapeutico (E) | > 90% |
| 21 (Par. 5.3) | Inquadramento diagnostico e tempestività nell'inizio della terapia nella TB polmonare con esami microbiologici negativi | Numero di casi con indagini completate ed inizio della terapia antitubercolare entro 7 giorni dalla presa in carico (eventuale ciclo terapia antibiotica) / numero di casi di TB polmonare con esami microbiologici negativi (esami microscopico e molecolare) | > 75% |



ALLEGATO 5

Scheda trattamento TB

NOME _____ **recapito** _____

Data di nascita: |__|/|__|/|__| **Sesso:** M F **Ricovero:** 1 2 3 4 MIAR

Nazione di nascita: Italia Altra, specificare _____ **In Italia da** _____ **anni**

Nuovo caso **Già trattato** **Se SI, spec.:** recidiva dopo guarigione recidiva dopo trattamento completato ritrattamento dopo fallimento terapeutico ritrat. dopo trattamento interrotto altro

TB polmonare diretto molecolare pos. neg. **data** |__|/|__|/|__|

extrapolm. **localizz.** _____

Diagnosi: colturale microscopica/molecolare istologica clinica

Altezza |__| **Peso** |__| **Rx torace** cavitazioni: SI NO bilaterale: SI NO

Test resistenza: non disponibile se SI: MGIT Genotipico _____ **data** |__|/|__|/|__|

sensibile **resistente** **Se SI, spec.:** H R E Z S **HIVAb:** neg pos

Terapia eseguita al:

| Riportare mese terapia | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Data inizio terapia __ / __ /20 __ | 1° mese | 2° mese | 3° mese | 4° mese | 5° mese | 6° mese | 7° mese | 8° mese | 9° mese | 10° mese | 11° mese | 12° mese |
| Isoniazide | <input type="checkbox"/> |
| Rifampicina | <input type="checkbox"/> |
| Pirazinamide | <input type="checkbox"/> |
| Etambutolo | <input type="checkbox"/> |
| Streptomicina | <input type="checkbox"/> |
| _____ | <input type="checkbox"/> |
| _____ | <input type="checkbox"/> |
| _____ | <input type="checkbox"/> |
| _____ | <input type="checkbox"/> |
| _____ | <input type="checkbox"/> |
| Diretto | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N |
| Colturale | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N | P N |
| Data negativiz. | | | | | | | | | | | | |

Somministrazione: Autosomministrata DOT Sospesa, spec.: non aderenza

reazioni avverse: _____



Data termine terapia |__|_| / |__|_| / |__|_|

Peso Kg: |__|_| **Rx torace:** migliorato peggiorato invariato negativo esiti non eseguito

ESITO: Guarito Trattamento completato Fallimento terapeutico Perso follow-up

Deceduto

Non valutabile/Trasferito ad altro Centro data |__|_| / |__|_| / |__|_|

Note:



ALLEGATO 6 - Scheda trattamento TB MDR

NOME _____ recapito _____

Data di nascita: |__|/|__|/|__| Sesso: M F **Ricovero:** 1 2 3 4 MIAR

Trasferito da altra struttura, specificare _____

Nazione di nascita: Italia Altra, specificare _____ In Italia da _____ anni

Nuovo caso **Già trattato** **Se SI** (presso INMI altro): recidiva dopo guarigione recidiva dopo tratt. completato ritratt. dopo fallimento terapeutico ritratt. dopo trattamento interrotto altro

TB polmonare diretto molecolare pos. neg. data |__|/|__|/|__|

extrapolm. localizz. _____ **HIVAb:** neg pos

Altezza |__| |__| **Peso** |__| |__| **Rx torace** cavitaz.: SI NO bilaterale: SI NO

Test farmacosenibilità:

non disponibile eseguito presso altra struttura _____

su espettorato BAL altro, spec. _____

Test genotipico Xpert altro _____ data |__|/|__|/|__| H R Iniettabili FQ

Test genotipico Xpert altro _____ data |__|/|__|/|__| H R Iniettabili FQ

Test fenotipico MGIT solido _____

| | data / / | data / / | data / / | | data / / | data / / | data / / |
|----------|-------------|-------------|-------------|----------------|-------------|-------------|-------------|
| H | | | | Mfx | | | |
| R | | | | Eto/Pto | | | |
| E | | | | Cs | | | |
| Z | | | | Amk | | | |
| S | | | | Cm | | | |
| | | | | PAS | | | |
| | | | | Lzd | | | |
| | | | | Cfz | | | |

TB RR TB MDR TB pre-XDR TB XDR

Reazioni avverse farmaci: _____

se SI, data |__|/|__|/|__| Farmaco _____ Azione _____

se SI, data |__|/|__|/|__| Farmaco _____ Azione _____

se SI, data |__|/|__|/|__| Farmaco _____ Azione _____

Note:



ALLEGATO 7

Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con farmaci prescritti fuori scheda tecnica o non registrati in Italia



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
“L. Spallanzani” - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie Infettive
UOC

CONSENSO INFORMATO al trattamento con farmaci antitubercolari con indicazione terapeutica diversa dalla tubercolosi e/o non registrati in Italia

Il/La sottoscritto/a

nato/a a il

ricoverato/a presso l'UOC Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio dell'I.N.M.I. “L. Spallanzani”

essendo stato esaurientemente informato dal Dott.

di essere affetto/a da tubercolosi resistente ai seguenti farmaci

di essere affetto/a da tubercolosi e di non poter utilizzare i seguenti farmaci

impiegati per la cura di questa malattia a causa di e della

necessità di assumere per un periodo di almeno mesi un numero adeguato di farmaci antitubercolari

attivi al fine di completare la terapia

acconsente al trattamento

con i seguenti farmaci il cui impiego allo stato attuale è autorizzato dal Ministero della Salute per malattie diverse dalla tubercolosi ma per i quali esistono evidenze scientifiche e cliniche che ne comprovano l'efficacia e la sicurezza nel trattamento della tubercolosi, in particolare:

Amikacina posologia/die mg Kanamicina posologia/die mg

Moxifloxacina posologia/die mg Levofloxacina posologia/die mg

Linezolid posologia/die mg Clofazimina posologia/die mg

..... posologia/die mg posologia/die mg

acconsente al trattamento

con i seguenti farmaci il cui impiego è autorizzato per la cura della tubercolosi ma sono commercializzati in altri paesi al di fuori dell'Italia, in particolare:

Protionamide posologia/die mg Etionamide posologia/die mg

Cicloserina posologia/die mg Streptomina posologia /die mg

..... posologia/die mg

La prescrizione del/dei suddetto/i farmaco/i è eseguita secondo le procedure indicate dalla determinazione della Direzione Regionale Programmazione Sanitaria N. 1223 del 21 marzo 2008 (nota 5).



Firma del paziente.....data.....

Firma del medico.....data.....

Fonte: Protocollo di gestione clinica della Tubercolosi. Revisione N. 7/Gennaio 2017 Accessibile al sito http://www.inmi.it/protocolli_e_linee_guida.html



ALLEGATO 8

Modulo per la richiesta dei farmaci non registrati in Italia



**Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S.
Via Portuense 292 – 00149 Roma**

AI SERVIZIO FARMACEUTICO dell'AZIENDA OSPEDALIERA di:

Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani I.R.C.C.S.
p.c. al MINISTERO della SALUTE – UFFICIO di SANITA' AEROPORTUALE

Roma,

OGGETTO: Richiesta d'importazione di un farmaco non registrato in Italia da utilizzarsi in ambito ospedaliero ai sensi del **D.M. 11/02/1997**.

Il sottoscritto Dr./Dr.ssa

Operante presso la U.O.C.

Chiede di importare, tramite la ditta, il seguente farmaco:

Principio attivo

Nome commerciale

Forma farmaceutica

Dosaggio

Confezionamento

Nella quantità di n.ro confezioni da, prodotto dalla ditta **titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio** e regolarmente registrato nel paese di provenienza.

Per pazienti già individuati

Tale farmaco (*Soggetto al 10% dell'imposta IVA*) è indispensabile ed insostituibile per la cura di n.ro pazienti (**INIZIALI e DATE di NASCITA dei PAZIENTI**) affetto/i da (**Indicare patologia e posologia non superiore a tre mesi**)

Per scorta farmaci - diagnostici

Indicazione terapeutica per pazienti non ancora individuati:
e si richiede che sia già disponibile in reparto al momento del ricovero dei pazienti selezionati per questa terapia.

DICHIARA ALTRESI' CHE IL FARMACO:

- Non è sostituibile per il successo terapeutico con altri farmaci registrati in Italia.
- Non contiene sostanze stupefacenti o psicotrope.
- Non è un emoderivato.
- Verrà impiegato sotto la mia diretta responsabilità dopo aver ottenuto il consenso informato del paziente o, in caso di minore o incapace, di chi esercita la patria potestà.
- Le generalità del paziente e i documenti relativi al consenso informato sono noti al medico curante.
- Particolari condizioni di conservazione: temperatura°C / Ambiente.

.....
(TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO)

.....
(IL DIRIGENTE DEL SERVIZIO FARMACEUTICO)

Il Sottoscrivente è consapevole:

- di essere penalmente sanzionabile se rilascia falsa dichiarazione (art. 76 D.P.R.445/2000);
- di decadere dai benefici conseguiti a seguito di un provvedimento adottato sulla base delle false dichiarazioni (art. 75 D.P.R. 445/2000);
- che l'Amministrazione si riserva di controllare la veridicità delle dichiarazioni rese (art. 71 D.P.R. n. 445/2000);
- che i dati forniti dal dichiarante saranno utilizzati solo ai fini del procedimento richiesto (D.L. vo n. 196/2003).



ALLEGATO 9

Modulo per la richiesta del consenso informato al trattamento con Bedaquilina (SIRTURO®)



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
“L. Spallanzani” - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - 00149 Roma
U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio
Direttore Dott. Fabrizio Palmieri
CPC Sig.ra Emanuela Ercoli

CONSENSO informato al trattamento con Bedaquilina (SIRTURO®)

Il/la sottoscritto/a
nato/a a il
e residente in Via

dichiara di essere stato informato/a dal Dr.
dell'U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio;

- di essere affetto da tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci (MDR) e di non poter assumere per resistenza/intolleranza alcuni dei farmaci antitubercolari, per cui non è possibile raggiungere nello schema terapeutico il numero minimo di farmaci efficaci per la cura;
- della necessità di utilizzare un nuovo farmaco denominato *Sirturo*® (il cui principio attivo è Bedaquilina) come parte di un appropriato regime antitubercolare di associazione al fine di completare un trattamento efficace per la particolare forma di tubercolosi da cui sono affetto come documentato dai dati di letteratura internazionale.

Sono stato informato che il farmaco *Sirturo*® (Bedaquilina) è un medicinale approvato e sottoposto a sorveglianza dall'Agencia Europea dei Medicinali per la cura della tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci (MDR) e dall'Agencia Italiana del Farmaco (determina pubblicata in G.U. Repubblica Italiana, Serie generale numero 215 del 16.09.2014).

Sono stato altresì informato che ai fini della prescrizione a carico del SSN i centri prescrittori dovranno compilare una scheda raccolta dati nominativa informatizzata di arruolamento sul sito istituzionale dell'Agencia Italiana del Farmaco accessibile solo con autorizzazione.

Come tutti i medicinali, anche questo può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino; i più comuni sono nausea, mal di testa, sensazione di capogiro, dolore alle articolazioni, diarrea, aumento degli enzimi del fegato (dimostrato dagli esami del sangue), anomalia nella lettura dell'elettrocardiogramma chiamata "prolungamento del QT".

Nello studio registrativo Janssen C208 durato 120 settimane, in cui Bedaquilina è stata somministrata per 24 settimane in associazione con un regime di base, si sono verificati più decessi nel gruppo in trattamento con Bedaquilina rispetto al gruppo trattato con placebo. La differenza nel numero di decessi non ha una spiegazione. Non sono state trovate prove di una relazione causale con il trattamento con Bedaquilina.

Il/la sottoscritto/a dichiara di aver ottenuto le informazioni sui possibili effetti indesiderati e di aver compreso chiaramente che la limitata esperienza nell'uso di Bedaquilina in pazienti con tubercolosi polmonare multiresistente ai farmaci (MDR) non consente di escludere il verificarsi di effetti indesiderati non ancora riportati in letteratura; per questo motivo il farmaco è sottoposto a monitoraggio addizionale dall'Agencia Europea dei Medicinali.

Bedaquilina deve essere assunta con un pasto leggero o a stomaco pieno. Durante la terapia con Bedaquilina deve essere evitata l'assunzione di bevande alcoliche (vino, birra, superalcolici). Se dovesse manifestarsi dolore addominale, colorazione giallastra della cute o delle mucose, palpitazioni, dolore toracico, sensazione di perdita della coscienza o un



qualsiasi altro effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo modulo, devo rivolgermi ai medici dell'U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.463-481-445) o al più vicino Pronto Soccorso mostrando copia del foglio illustrativo di Bedaquilina che mi è stato letto e consegnato.

Per qualsiasi domanda mi posso rivolgere al Dr. o al Dr. dell'U.O.C. Malattie Infettive dell'Apparato Respiratorio (tel. 0655170.463-481-445).

Il/la sottoscritto/a, avendo compreso quanto riportato in questo consenso informato, accetta di sottoporsi al trattamento proposto con *Sirturo*[®] (Bedaquilina) alla dose di 400 mg (4 compresse da 100 mg) una volta al giorno per due settimane e poi alla dose di 200 mg (2 compresse da 100 mg) tre volte la settimana dalla terza alla ventiquattresima settimana. Accetto inoltre di sottopormi ai controlli periodici dell'elettrocardiogramma e degli esami ematici, oltre a quelli di routine, necessari per il trattamento con Bedaquilina.

Roma

Nome e cognome del/la paziente in stampatello Firma del/la paziente

.....

Nome e cognome del medico in stampatello Firma del medico

.....



AUTORI

Il Comitato di redazione della settima revisione del protocollo di Gennaio 2017 è composto da:

F. Palmieri (Responsabile), G. Gualano, D. Biagioli, A. Di Caro, D. Goletti, P. Ghirga, A. Lustrissimi, S. Murachelli, V. Puro, S. Rosati, V. Schininà, R. Tonnarini, R. Urso.

I componenti del gruppo di lavoro Tubercolosi - INMI "L.Spallanzani" 2016 sono:

F. Palmieri (Responsabile), A. Antinori, M. Antonini, N. Bevilacqua, D. Biagioli, E. Bordi, E. Busi Rizzi, M. Capobianchi, G. Cuzzi, A. Di Caro, F. Del Nonno, G. D'Offizi, E. Ercoli, D. Goletti, G. Gualano, D. Imola, S. Mosti, E. Nicastri, G. Ippolito, S. Murachelli, A. Petrecchia, N. Petrosillo, C. Pinnetti, L. Pucillo, V. Puro, A. Rianda, S. Rosati, V. Schininà, P. Scognamiglio, T. Speranza, R. Tonnarini, S. Topino, R. Urso.

I componenti del gruppo "peer review" sono:

F.N. Lauria, E. Girardi